

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE GENEL ANESTEZİYLE BİRLİKTE OLAN  
TORAKAL EPİDURAL ANESTEZİ VE ANALJEZİNİN REPERFÜZYON  
HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**THE EFFECTS OF THORACIC EPIDURAL ANESTHESIA WITH GENERAL  
ANESTHESIA ON REPERFUSION INJURY IN OPEN HEART SURGERY**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Sevim KAVRAZ ELTEMİZ**

**TRABZON - 2011**

**T.C.  
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE GENEL ANESTEZİYLE BİRLİKTE OLAN  
TORAKAL EPİDURAL ANESTEZİ VE ANALJEZİNİN REPERFÜZYON  
HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

**THE EFFECTS OF THORACIC EPIDURAL ANESTHESIA WITH GENERAL  
ANESTHESIA ON REPERFUSION INJURY IN OPEN HEART SURGERY**

**Uzmanlık Tezi**

**Dr. Sevim KAVRAZ ELTEMİZ**

**Tez Danışmanı  
Yrd. Doç. Dr. Engin ERTÜRK**

**TRABZON - 2011**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca bana her türlü yardım ve desteklerini sağlayan, bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan değerli hocalarıma saygı ve şükranlarımı sunarım. Ayrıca birlikte çalışmaktan büyük mutluluk duyduğum tüm asistan, anestezi teknisyeni ve hemşire arkadaşlarım ile yardımcı klinik personeli arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Yetişmem de ve bugünlere gelmemde en büyük emeğe sahip olan başta annem ağabeyim ve diğer kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum. Bu tezi hazırlarken yanımda olan ve her türlü desteğini esirgemeyen eşime, birlikte geçireceğimiz zamanlarından fedakarlık yapan biricik yavrularım Öykü ve Bartu ya, çalışmamın her safhasında yanımda olup, benden yardımlarını ve bilgisini esirgemeyen değerli hocam aynı zamanda tez danışmanım Doç. Dr. Engin ERTÜRK'e çok teşekkür ederim.

Dr. Sevim KAVRAZ ELTEMİZ  
Trabzon, 2011

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa No</b>
ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar DİZİNİ.....	v
KISALTMALAR .....	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kalp Akciğer Makinası .....	3
2.2. Kardiyopulmoner Bypass’ın Uygulanması .....	4
2.3. Kardiy Pulmoner Bypass’a Bağlı Komplikasyonlar .....	4
2.4. Miyokard Metabolizması ve Harabiyeti.....	5
2.5. Reperfüzyon Hasarı.....	7
2.5.1. Kalsiyum Paradoksu.....	8
2.5.2. Oksijen Paradoksu.....	8
2.5.3. Reperfüzyon ve Vasküler Hasar.....	8
2.5.4. Miyokardial “Stunning” (Sersemleme).....	9
2.5.5. İskemi ve Reperfüzyondaki Ultrastrüktürel Değişiklikler .....	9
2.6. İskemi Reperfüzyon Hasarının Kalp Üzerine Etkileri .....	10
2.7. Miyokard’ın Korunması .....	12
2.7.1. Kardiyopulmoner Baypass Öncesinde Miyokardial Koruma .....	12
2.7.2. Kardiyopulmoner Baypas Esnasında Miyokardial Koruma.....	12
2.7.2.1. Pompasız Cerrahi .....	12
2.7.2.2. Pompa Destekli Cerrahi .....	12
2.7.2.3. Pompa Desteği ile Cerrahi.....	13
2.7.2.3.1. Hipotermi.....	13
2.7.2.3.2. Pompa Desteği ile Çalışan Kalpte Cerrahi .....	13
2.7.2.3.3. Aralıklı İskemik Arrest ve Hipotermik Fibrilatuvar Arrest .....	14
2.7.2.3.4. Kardiyoplejik Arrest.....	14
2.8. Epidural Anestezi/Analjezi .....	15
2.8.1. Epidural Anestezinin Etki Mekanizması.....	16

2.8.2. Torakal Epidural Anestezi Endikasyonları .....	16
2.8.3. Epidural Anestezi/Analjezinin Kontrendikasyonları .....	17
2.8.4. Yüksek Torakal Epidural Anestezinin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri.....	17
2.8.5. Kardiyak Patolojilerin Varlığında Epidural Anestezi .....	18
2.9. İskemi Modifiye Albümin (İMA) .....	19
2.10. Malondialdehit (MDA) .....	20
2.11. Total Antioksidan Seviye (TAS).....	21
2.12. Total Oksidan Seviye (TOS).....	22
3. MATERYAL VE METOD .....	23
4. BULGULAR .....	28
5. TARTIŞMA.....	36
6. SONUÇLAR.....	41
7. ÖZET .....	42
8. SUMMARY .....	44
9. KAYNAKLAR.....	46

**TABLULAR DİZİNİ**

	<b>Sayfa No</b>
Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri .....	28
Tablo 2. KH Değerleri .....	29
Tablo 3. Ortalama Arter Basınç Değerleri .....	30
Tablo 4. Periferik Oksijen Satürasyon Değerleri.....	30
Tablo 5. pH Değerleri .....	31
Tablo 6. PO <sub>2</sub> Değerleri .....	31
Tablo 7. PCO <sub>2</sub> Değerleri.....	32
Tablo 8. İMA Değerleri .....	32
Tablo 9. MDA Değerleri.....	33
Tablo 10. TOS Değerleri .....	34
Tablo 11. TAS Değerleri .....	35

## KISALTMALAR

<b>AKK</b>	: Aortik kros klemp
<b>ASA</b>	: American Society of Anesthesiologist
<b>KPB</b>	: Kardiyopulmoner by pass
<b>YTEA</b>	: Yüksek torakal epidural anestezi
<b>TEA</b>	: Torakal epidural anestezi
<b>MDA</b>	: Malon dialdehit
<b>İMA</b>	: İskemi modifiye albümin
<b>TOS</b>	: Total oksidan seviye
<b>TAS</b>	: Total antioksidan seviye
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>PDH</b>	: Piruvat dehidrogenaz
<b>AMP</b>	: Adenozin monofosfat
<b>Pi</b>	: İnorganik fosfat
<b>PFK</b>	: Fosfofruktokinaz
<b>GAPDH</b>	: Gliseraldehid 3 fosfat dehidrogenaz
<b>SOR</b>	: Süperoksit radikalleri
<b>SOD</b>	: Superoksid dizmutaz
<b>OH</b>	: Hidroksil radikali
<b>LPC</b>	: Lizofosfatidil kolin
<b>LVF</b>	: Sol ventrikül fonksiyonu
<b>İRH</b>	: İskemi-reperfüzyon hasarı
<b>NANH<sub>2</sub></b>	: Nikotinamid adenin dinükleotid
<b>ROS</b>	: Reaktif oksijen türleri
<b>NOS</b>	: Reaktif nitrojen türleri
<b>GSH-P<sub>x</sub></b>	: Glutasyon peroksidaz
<b>VEGF</b>	: Vasküler endotel growt faktör
<b>İ-NOS</b>	: İndüklenebilen nitrik oksit
<b>EF</b>	: Ejeksiyon fraksiyonu
<b>ADP</b>	: Adenozin difosfat

<b>PT</b>	: Protrombin zamanı
<b>PTT</b>	: Parsiyel tromboplastin zamanı
<b>TBARS</b>	: Tiobarbituric Acid Reactive Substance
<b>TBA</b>	: Tiyobritürük asit
<b>DTT</b>	: Dithiothreitol



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde kalp hastalıklarının büyük bir kısmının cerrahi tedavisi kardiyopulmoner by pass (KPB) tekniği uygulanarak gerçekleştirilmektedir. Bu teknik açık kalp cerrahisinin temelini oluşturmaktadır. KPB venöz kanı kalpten başka bir yöne çeviren, oksijen ekleyen, CO<sub>2</sub> yi temizleyen ve kanı aort a veren bir tekniktir. Ne yazıkki bu teknik fizyolojik değildir. Çünkü arteriyel basınç tipik olarak normalin altındadır ve kan akımı genellikle pulsatil değildir. Bu stresli dönemde organ hasarını en aza indirmek için, genellikle sistemik hipotermi uygulanır. Kalbi korumak için topikal hipotermi ve kardiyopleji kullanılır.

Açık kalp cerrahisinde KPB sağlandıktan sonra, çıkan aort a çapraz klemp konularak iskemi başlatılır. Klemp kaldırılarak da reperfüzyon başlatılmış olur. Böylece iskemik sahaya oksijenin ulaşması sonucu sitotoksik olan süperoksit radikali (SOR) oluşur. Serbest radikallerin en önemli hasarlarından birisi, hücre membranlarında lipid peroksidasyonudur. Hücrelerin membran bütünlüğü bozular. Böylece iskemi reperfüzyon; miyokardiyal sersemleme (reversibl postiskemik mekanik disfonksiyon), aritmi, nekroz ve apoptozis ile sonuçlanabilir (1).

Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri, morbidite ve mortalitenin büyük oranda postoperatif kardiak pompa yetersizliği ile ilgili olduğu dikkati çekmiş, özellikle 1970'li yıllardan itibaren yaygınlaşan koroner arter cerrahisi döneminde, postoperatif kardiak pompa yetersizliğinin en önemli nedeninin iskemik kardiak arrest ve reperfüzyon sırasında oluşan miyokardial hasar olduğu iyice anlaşılmıştır (2). Bu nedenle miyokardial koruma kalp cerrahisinin en önemli konularından biridir ve bu konuda sayısız araştırmalar yapılmıştır. Neredeyse tüm hastalar kardiak cerrahi sırasında bir miktar miyokardial hasar görürler ve bu hasarın büyük bir kısmı geri dönüşümlüdür. Miyokard hasarının anestetik veya cerrahi tekniklerle ilişkisi olabilirse de, daha çok miyokardın KPB sırasında korunmasıyla ilişkili olduğu görülmektedir. Birçok olguda en büyük belirleyicilerden biri,

miyokardın oksijen ihtiyacı ile oksijen sunumu arasındaki dengesizliktir ve bu hücre iskemisi, hasarı veya ölümlü sonuçlanır. Ek olarak, reperfüzyon hasarı da majör rol oynayabilir. Halen ideal miyokard korunmasına yönelik arayışlar sürmektedir. Günümüzde yaygın olarak uygulanmakta olan miyokardial koruma çabaları,

- a) Genel hipotermi ve topikal miyokardiyal soğutma,
- b) Kardiyopleji,
- c) Reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik çabalar olarak özetlenebilir.

KPB ameliyatları gibi major cerrahilerden sonra iş gücü kaybını en aza indirmek, maliyeti düşürmek, kısa sürede hastaları normal hayatlarına döndürebilmek amacıyla cerrahi ve anestezi teknikleri sürekli gelişmektedir. Bunlardan biri yüksek torakal epidural anestezi (YTEA) tekniğidir. Bu teknik ağrı kontrolü için mükemmel olmanın yanı sıra ameliyat sonrası morbiditeyi azaltmakta ve miyokardiyal koruma sağlamaktadır (3,4).

YTEA, kardiyak sempatik innervasyonun (T1-5) selektif blokajıyla iskemik miyokarda oksijen kullanım ve sunum dengesini iyileştirmektedir (5). Anti iskemik ve miyokard koruyucu etkisi sayesinde koroner yetmezlik belirtileri azalmakta, iskemiye bağlı sol ventrikül disfonksiyonu düzelmekte, aritmiler azalmakta ve iskemik göğüs ağrıları da tedavi edilebilmektedir (6). Bu özellikleri sayesinde iskemik kalp hastalarında ameliyat sırasında miyokard iskemisi ve infarktüs oranını azaltmaktadır (7).

Bizim çalışmamızdaki amacımız; açık kalp cerrahisinde, analjezik özelliği çok iyi bilinen ve bu nedenle üst batın ve toraks bölgesini ilgilendiren ameliyatlarda sıklıkla kullanılan, genel anesteziye ilave edilmiş torakal epidural analjezinin, açık kalp cerrahisi sırasında miyokard dokusunda oluşan reperfüzyon hasarı üzerine olan etkilerini, kanda Malonil Dialdehit (MDA), İskemi Modifiye Albümin (İMA), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Total Antioksidan Seviye (TAS) değerlerine bakarak araştırmak ve çalışma sonucuna göre olumlu bulunan uygulamaları rutin klinik kullanıma geçirmeye çalışmaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

Kardiyopulmoner bypass (Ekstrakorporeal dolaşım) kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerlerin gaz değişimi (solunum) fonksiyonlarının geçici olarak vücut dışındaki mekanik cihazlar tarafından üstlenilmesidir. Halen kullanılan kardiyopulmoner bypass tekniğine bağlı olarak çeşitli organ ve dokularda farklı boyutlarda fonksiyon bozuklukları meydana gelmesine rağmen bu teknik günümüzde kardiyak patolojilerin cerrahi sağaltımını olanaklı kılan, ve çoğu zaman alternatifi olmayan bir yöntemdir.

### 2.1. Kalp Akciğer Makinası

Açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması gerekmektedir. Bu ameliyat sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonları vücut dışında Kalp Akciğer Makinası olarak isimlendirilen bir cihaz tarafından sağlanır. Bu cihaz esas itibariyle akciğerlerin fonksiyonunu üstlenen bir oksijenatör ve kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompadan ibarettir. İlerleyen teknoloji ile birlikte bu cihazlar günümüzde olabildiğince gelişmiştir. Halen kullanılmakta olan sistemlerde, akım hızları, akım miktarı, kanın ısısı, kan gazı değerleri, hatta kan elektrolit değerleri sürekli olarak monitörize edilebilmekte ve istenilen şekilde ayarlanabilmektedir.

Oksijenatörlerdeki genel prensip, kanı mümkün olabildiğince geniş bir yüzeye yayarak oksijen ile temasını sağlamak, dolayısıyla kanın oksijenlenmesini ve karbondioksit eliminasyonunu sağlamaktır.

Ameliyat sırasında kalbin görevini üstlenen pompalar da amaç, vena kavalardan yerçekimi ile bir rezervuarda toplanan kanın belirli bir basınç altında ve akım hızında oksijenatöre, oradan da arteriel sisteme pompalanmasıdır. Ayrıca ameliyat sahasındaki kanların aspire edilerek tekrar dolaşıma döndürülebilmesi, sol ventrikülün ameliyat

sırasında dekomprese edilebilmesi ve gerektiğinde koroner arterlerin perfüze edilebilmesi için daha başka pompalara da ihtiyaç vardır. Günümüzde açık kalp ameliyatlarında standart olarak 4 adet pompa kullanılmaktadır. Prensip olarak kalp pompaları istenen miktarda kanı istenen süre ve basınç altında (Fizyolojik kardiyak debiye uygun şekilde) tercihen pulsatil olarak pompalayabilmelidir. Bu işlem sırasında hemoliz olmamalı ve kan elemanları tahrip edilmemelidir.

## **2.2. Kardiyopulmoner Bypass'ın Uygulanması**

KPB öncesi oksijenatör ve pompa sisteminden gelen arteriyelize kanı vücuda vermek amacıyla çıkan aorta veya bir majör dalından (Femoral arter) arteriyel kanül yerleştirilir. Yine mekanik sisteme gidecek venöz kanı almak için sağ atrium yoluyla vena kava inferior ve vena kava superiora venöz kanüller yerleştirilir. Böylece vena kavalardan alınan kan oksijenlendikten ve karbondioksidi elimine edildikten sonra tekrar sistemik dolaşıma verilmiş olur. Günümüzde kardiyopulmoner baypass devresinde oksijenatör ve pompadan başka, ısı değiştiriciler, mikro embolileri önlemek amacıyla çeşitli filtreler, rezervuarlar, kangazı ve elektrolit sensörleri gibi gelişmiş cihazlar da yer almaktadır. İdeal bir KPB devresi vücudun ihtiyacı olan debiyi (2-2.5 litre/dk.M2) sağlamalı, yeterli oksijenasyonu ve karbondioksit eliminasyonunu yapmalı, hemolize neden olmamalı kan proteinleri üzerine destrüktif etki yapmamalı ve mümkün olduğunca fizyolojik olmalıdır. Teknolojideki bütün olağanüstü gelişmelere rağmen halen yukarıdaki şartlar tam olarak gerçekleştirilmemiştir.

## **2.3. Kardiy Pulmoner Bypass'a Bağlı Komplikasyonlar**

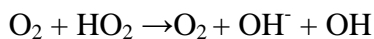
Açık kalp cerrahi tekniği, tüm teknik gelişme ve artan tecrübelerle rağmen bütün doku ve organlara yıkıcı etki yapmaktadır. KPB sırasında uygulanan non-pulsatil akım fizyolojik olmadığından birçok organın perfüzyon oranı ve miktarı bu işlemde etkilenmektedir. Yine perfüzyon sırasında oluşan vasküler rezistans değişiklikleri de dokuların perfüzyonunu etkilemektedir. Bu nedenle başta santral sinir sistemi olmak üzere böbrekler ve diğer hayati organlarda düşük perfüzyon ve iskemi nedeniyle fonksiyon bozuklukları ortaya çıkabilir.

## 2.4. Miyokard Metabolizması ve Harabiyeti

Kalp adalesinin kasılması ve diğer hücre içi olaylar için gerekli enerji kaynağı Adenozin Trifosfat (ATP) dir. Enerji hammaddelerinin enerji veren maddelere dönüşmesi, glikoliz yoluyla olur aerobik glikoz + sitrik asit siklusu ile 36 ATP elde edilir. Anaerobik glikolizde ise sadece 2 ATP elde edilir (8).

Normoksi durumunda, glikolizin hızı, üretilen ATP ve sitrat miktarına göre ayarlanır. ATP ve sitrat miktarı arttığında, glikoliz inhibe edilir. Hipoksi veya hafif iskemi durumunda miyokard, ihtiyacı olan hammaddeyi glikojeni yıkarak karşılar. Ortam oksijensiz olduğunda, piruvat dehidrogenaz (PDH) enzimi, okside olamamış nikotinamid adenin dinükleotid (NADH<sub>2</sub>) tarafından inhibe edilir ve sitrat çemberi gerçekleşemez. ATP depolarında açık belirir. Enerji gereksinimi anaerobik glikoliz ile karşılanmaya çalışılır. Bu mekanizma, ATP ve sitrat açığını yerine koyamadığından glikoliz stimülasyonu sürer. Anaerobik glikoliz adenozin mono fosfat (AMP), inorganik fosfat (Pi) ve hepsinden önemlisi laktat birikimine yol açar. İskemi ağırlaştıkça ve devam ettikçe artan laktat birikimi, gliseraldehid 3 fosfat dehidrogenaz (GAPDH) enzimini ve enerji sentezini inhibe eder. Yine aynı şekilde, normalde, enerji açığında aktive olabilen fosfofruktokinaz enzimi (PFK), ağır iskeminin doğurduğu intraselüler asidoz sonucunda işlev göremez ve glikoliz tamamen dururken, yıkım ürünleri hücre içinde kalır. Laktat oluşumu, miyokard hipoksisinin belirtisidir. Miyokard harabiyeti, kalbin iskemi ve reperfüzyon sırasında meydana gelen işlevsel, metabolik değişimler olup zamanında önlenmediği takdirde hücrenin geriye dönülmez biçimde zarar görmesine yol açar. Kalpte kısa bir iskeminin ardından, uzun süreli bir işlev kaybının belirttiği, kasılma yeteneğinin oldukça geç olarak yeniden kazanıldığı anlaşılmıştır. Bu duruma "miyokardial sersemleme" denilmektedir. Klinik olarak miyokardial sersemleme, en sık olarak açık kalp ameliyatlarındaki KPB sırasında, iskemik arrest uygulanan kalplerde görülmektedir. İskemi ile birkaç saniye içinde ATP depolarında bir zayıflama belirir. ATP kaybı ile adenozin difosfat (ADP) ve AMP artışı normal şartlarda durgun bir aktivasyon gösteren enzimleri canlandırır. Sonuçta, iskemi sırasında gerçekleşen bir dizi yıkım reaksiyonu Adenin nükleotidlerin (Adenozin ve İnozin) birikimine yol açar. İnozin, iskemide beliren en önemli nükleosid (%80-90) olup, yıkımı sırasında SOR'lerinin ortaya çıktığına inanılmaktadır (9). SOR, tüm vücut hücrelerinde, normal şartlarda az sayıda üretilirler. Fakat bu radikaller, süperoksid

dizmutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz tarafından etkisiz hale getirilirler (scavenging enzim sistemleri) ve hücredeki diğer moleküllere saldırmaktan alıkonurlar. İskemi sırasında her yıkılan ATP molekülünden, reperfüzyon sırasında ortama hızlı bir biçimde oksijen verilmesiyle, 4 SOR meydana gelmektedir. "Scavenging enzim"lerin az miktarda oldukları bir anda, SOR üretimi bu şekilde hızla artarsa, etkisizleştirme mekanizması çalışmaz ve bu radikal daha da yıkılıp Haber-Weiss sentezi sonucunda yüksek oksidasyon yeteneği bulunan hidroksil radikali (OH) ortaya çıkar(10).



Süperoksid ve hidroksil radikalleri herhangi bir molekülle reaksiyona girmelerine rağmen, hidroksil radikali en çok hücre membranındaki uzun zincirli yağ asitleriyle birleşip lipid peroksidasyonuna yol açar. Bu işlem, hücre membranındaki başka temizleyici enzimler tarafından durdurulana kadar devam eder. İskemi veya kronik siyanoz gibi scavenging enzim aktivitesini azaltıcı nedenler, hücreyi reoksijenasyon harabiyetine daha da duyarlı kılar.

Birçok araştırmacı, reperfüzyon döneminde scavenging enzimlerinin verilmesini ventrikül fonksiyonlarını düzelttiğini ileri sürmektedir (11). İskemi sırasında anaerobik glikoliz nedeniyle laktat ve hidrojen iyonu birikimi sonucunda, hücre içi pH düşer.

Normal aerobik koşullarda miyokardın enerji gereksiniminin önemli bölümü, serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ile giderilir. Serbest yağ asitlerinin miyokard tarafından yıkımı asil CoA karnitin transferaz gibi enzimlere bağlıdır. Bu enzimler, asil CoA'nın sitozolden mitokondriye taşınmasını sağlayıp, sonuçta asil karnitin yaparlar. Sarkolemmmanın işlevleri, tamamen lipidlerden oluşan, yapısal bütünlüğüne bağlıdır. Sarkolemmmanın iskemiye bağlı olarak yırtılması, bozuk lipid metabolizmasını simgeler. Uzun zincirli asil karnitin ve lizofosfatidil kolin (LPC) gibi metabolitlerin birikimi, bunların yıkımında görevli enzimlerin baskılanması sonucunda gerçekleşir. Bu metabolitler toksik özellik gösterirler zira, hidrofilik ve hidrofobik özellikleri, onların deterjan gibi davranmalarına neden olur. Uzun süre iskemide yağ asitlerinin oksidasyonu, uzun zincirli asil karnitin transferaz enzim eksikliği sonucunda düşer. Buna bağlı olarak hücre içi asil CoA artar, asetil CoA azalır.

İskemi sırasında miyokardial 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, sitoplazmik retikulumun kalsiyum geri alımı ile birlikte, hücrelerden kalsiyum atılımını da düşürürler. Sonuçta artan hücre içi kalsiyum, mitokondride aşırı bir yüklenmeye yol açar. Bu da ATP üretimini daha da düşürür. Hücre içi  $Ca^{+}ATPaz$ 'larının aktivasyonu, ATP kullanımını arttırır ve sarkolemmal fosfolipidleri aktive eder. Deterjan özelliğindeki fosfolipid ürünleri ortaya çıkarak hücre membranının bütünlüğünü bozarlar.

ATP düzeyi, kontrol düzeylerinin %20'sine düştüğünde, hücreler iyon dengelerini sağlamaları için gerekli ATP'yi üretemez hale gelirler. Bu durum, hücre şişmesi ve sarkolemma harabiyetine yol açar. Hücre, iskemi ile sadece reversibl olarak harap olduğunda (canlılığı, reperfüzyon ile henüz sağlanabilirken) ATP depoları genel olarak kontrol düzeylerinin %60'ından yüksektir.

## 2.5. Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon, iskemiye maruz kalan doku yada organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır. Reperfüzyon hasarı ise, iskemi periyodunu izleyen yeniden kanlanma döneminde doku ya da organlarda meydana gelen hasar olarak tanımlanır.

Geçici bir iskemi sonrasındaki reperfüzyon sırasında gözlenen değişikliklerin, sadece reperfüzyona bağlı bir harabiyet mi, yoksa iskemi sırasında oluşan ve zaten kendini gösterecek bozuklukların reperfüzyonla hızlanmasına mı bağlı olduğu konusu henüz tam olarak bilinmemektedir (12).

Reperfüzyon, iskemi sonrasında hücrenin canlılığına kavuşmasında önemli rol oynamasına rağmen, bazı ciddi olumsuz etkileri yüzünden miyokard hasarına katkıda bulunur. Reperfüzyon hasarı(12); kalsiyum birikimi, reperfüzyon aritmileri, vasküler harabiyet ve akımsızlık, miyokardiyal sersemleme, iskemi ile kısmen zarar görmüş hücrelerde nekrozun hızlanması ve tamamen zarar görmüş hücrelerde aşırı ödem oluşuyla karakterizedir. Reperfüzyon hasarındaki hücresel olayları açıklayan iki önemli hipotez mevcuttur:

- a) kalsiyum yüklenmesi,
- b) serbest radikaller.

### 2.5.1. Kalsiyum Paradoksu

Kalsiyum hücre dışı mesafeden önce uzaklaştırılıp, ardından yerine konunca sonuç; ciddi hücre harabiyeti, aşırı enzim salgılanması ve adale kontraktürüdür. (13) Mitokondri yeniden işleve geçtiğinde, enerjisini sitozolün aşırı kalsiyum yükünü dışarı atmakta harcar, bu da hücrenin solunum zincirini zayıflatır, oksijen ve enerji üretimini baltalar.

### 2.5.2. Oksijen Paradoksu

Aniden reoksijene olan mitokondrinin hızlı ve aşırı kalsiyum alımı, kontraksiyon bantları oluşumuna, enerji kaybına, sitozolik kalsiyumun iyi kontrol edilememesine, sarkolemma harabiyetine ve hücre içi enzimlerin salgılanmasına neden olur. Bu iş, tüm enzimler tükenene dek devam eder. Şu anda geçerli hipotez, oksijenin ani olarak ortama verilmesinin, oksijen kaynaklı serbest radikallerin oluşumuna yol açarak hücreyi harap etmesidir. İzole bir kalp adalesi glikoz ve oksijenden yoksun bırakıldığında, normal koşulların yeniden sağlanması sonrasında kalsiyum ve LPC, reperfüzyon aritmilerine yol açar. Hearse ve Tosaki(14), serbest radikal oluşumu ile reperfüzyon döneminde görülebilen ventriküler fibrillasyon arasında sıkı ilişki olduğunu öne sürmüştür. Serbest radikaller, yarattıkları membran harabiyeti ile aksiyon potansiyellerini olumsuz yönde etkileyerek, hücrelerde elektrofizyolojik değişimlere neden olmakta ve aritmilere zemin hazırlamaktadır.

### 2.5.3. Reperfüzyon ve Vasküler Hasar

Akımsızlık (noreflow) özel bir damar harabiyetidir. Üç ana açıklaması vardır (15):

- a) Mikrovasküler harabiyet ve nötrofil tıkaçları, endotel hücre ödemeine yol açarak kapiller akımsızlık yaratır. (hücre şişme hipotezi),
- b) Trombosit veya trombüsler, mikrovasküler tıkaçlar yapabilirler,
- c) Miyokardın iskemik kontraktürü, koroner arterleri sıkıştırır ve normal akımı engeller.



#### 2.5.4. Miyokardial “Stunning” (Sersemleme)

Reperfüzyon sırasında hipokinetik segmentler, işlevlerinin büyük bölümüne hemen kavuşurken, tam düzelme ancak 1-3 haftada oluşur. Stunning gecikmiş iyileşmeyi simgeler. Bunun nedeni olarak, iskemik dönem sırasındaki enerji sentezinin gerilemesi düşünülebilir. Kusuoka ve ark.(16), kontraktilite bozukluğunun reperfüzyonun erken dönemindeki kalsiyum yüklenmesine bağlı olduğunu söylemişlerdir. Serbest radikaller de, sitoplazmik retikulumun kalsiyum alım ve salımını bozarak ve sitozolik kalsiyumda aşırı bir artışa yol açarak stunning'de rol oynarlar. Reperfüzyon hasarını şiddetini etkileyen faktörler şöyle sıralanabilir:

- a) İskeminin süresi: Reperfüzyon aritmileri ve reversibl iskemi arasında ilişki mevcuttur. Ölü hücrelerde reperfüzyon aritmisi oluşmaz. Bu durumda düşünülecek şey, ATP şeklindeki enerjinin en azından bu tiplerdeki reperfüzyon aritmileri için gerekli olduğudur. 30-60 dakikalık iskemilerde, kalsiyum yüklenmesi ve aşırı enzim salgılanması sonucu artan iskemik hasar, yine reperfüzyon hasarını da beraberinde artırır (17).
- b) İskeminin şiddeti: İskemik hasarın şiddeti, bunu takip eden reperfüzyon hasarının da derecesini tayin eder. İskemi sırasında siklik AMP birikerek kalsiyum oynamalarına yol açar ve reperfüzyon döneminde aritmileri doğurur. İskemi sırasında biriken yağ asidi metabolitleri, kalsiyum kanallarını açık tutarak, hücreye girişi artırır. Miyokard hipoperfüzyonu ne kadar şiddetli ise, reperfüzyonla ortaya çıkan serbest radikal oluşumu da o derece hızlıdır.
- c) Reperfüzyonun hızı: Aritmelerinin gelişme hızını arttırırken, mekanik düzelme hızını yavaşlatır.

#### 2.5.5. İskemi ve Reperfüzyondaki Ultrastrüktürel Değişiklikler

- a) İskeminin reversibl fazı: İskemik bırakılmayan miyokardlarda bol miktarda mitokondriye ve kontraksiyon yapan miyofibrillere rastlanır. Çekirdekte düzgün dağılımlı kromatin ağı, sarkoplazmada bol miktarda glikojen granülleri vardır. Sarkoplazma bütünlüğü bozulmamıştır. İskeminin yaklaşık 15.dakikasına kadar önemli bir ultrastrüktürel değişiklik tespit edilmez. Bu süreden sonra

miyofibrillerde gevşeme, glikojen granüllerinde azalma tespit edilebilir. Mitokondriler genellikle şişer ve çekirdek kromatininde hafif derecede kenarlara yığılma ("margination") gözlenir (18).

- b) İskeminin irreverbil fazı: İskeminin 30-60.dakikaları arasında mitokondriler aşırı derecede şişir ve mitokondri matriksinde boşluklar meydana gelir. Matrikse ait bu boşluklarda osmiofilik amorf dansiteler belirlenir. Çekirdek ise aşırı derecede periferik kromatin kümeleşmesi gösterir. Sarkoplazmada glikojen depoları ciddi derecede azalır. Miyofibriller aşırı gergin gözüktür. Plazma membranında defektler oluşur. İskemi 30 dakikadan birkaç saate kadar uzarsa mitokondrial amorf matriks dansiteleri, sayıca ve büyüklükçe artar. Sarkolemmadaki defektler genişler. Bununla birlikte hücrelerin miyofibrilleri gerilmekten başka bir patoloji göstermez ve yapısal olarak bütünlüğünü korur. Bu nedenlerden dolayı, irreversibl iskemik hasara ışık mikroskobu ile tanı koymak olanaksızdır. Kalp kası hücreleri dışında, kapiller endotel hücrelerinin pinositik vakuollerini kaybettikleri ve geniş sitoplazmik blebler meydana getirdikleri söylenebilir. Bu son değişiklik, iskeminin 60.dakikasıdan sonra çok aşikar hale gelir (19).
- c) Reperfüzyonun reversibl fazı: İskeminin ilk 15 dakikası içinde yapılan reperfüzyon normal hücre sel yapıya dönüşüm için gerekli restorasyonu sağlar.
- d) Reperfüzyonun irreversibl fazı: Reperfüzyonun 2.dakikasında kalp kasında belirgin kontraksiyon bantları oluşur ve subsarkolemmal blebler artar. A, I ve Z band yapıları kaybolmuştur. Sarkomerler kısalır. Bu bölgedeki plazma membranında geniş defektler oluşur. Reperfüzyon, iskeminin irreversibl dönemindeki miyokardda, ikinci tip mitokondrial granüllerin oluşmasını sağlar. Bu ikinci tip granüller amorf dansitelerden daha granüler bir görüntü verirler. Kalsiyum fosfat içerirler ve bu granüller reperfüzyonun 20.dakikasında sayılarını arttırmaları.

## 2.6. İskemi Reperfüzyon Hasarının Kalp Üzerine Etkileri

Kalpte, İskemi-reperfüzyon hasarına (İRH) bağlı olarak miyokardial sersemleme, reperfüzyon aritmileri, miyositlerde nekroz, koroner endotelial ve mikrovasküler disfonksiyon gözlenebilir. Miyokardial sersemleme, iskemik reperfüzyona bağlı olarak geri

dönüştürsüz hasar olmamasına ve reperfüzyonun tam veya tama yakın bir şekilde sürmesine rağmen kalpte oluşan uzamış mekanik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (20). İlk olarak 1975 yılında Heyndrickx ve ark. tarafından tanımlanmıştır (21). Miyokardial sersemleme genellikle global iskemik ataklardan sonra gözlenir (20). Fakat kısa süreli iskemiyi takip eden dönemlerde dahi miyokardial sersemleme beklenmedik derecede uzun sürebilir. Örneğin köpek kalbinde oluşturulan 15 dk'lık iskeminin, 24 saatlik miyokardial sersemleme oluşturduğu gözlenmiştir (22).

İskemik periyodu takip eden reperfüzyon dönemi ölümcül aritmilere zemin hazırlayabilir. Oluşan aritmiler genellikle idioventrikülerdir ve en fazla ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gözlenir (23). Kalp hücrelerinde nekroz gelişimi iskemi reperfüzyon döneminde harekete geçen mekanizmaların ortak sonucudur. Bununla birlikte reperfüzyon döneminin ilk dakikalarında gelişen nekrozun başlıca sebebi kalp hücrelerinde gelişen kontraktürdür (24). Reperfüzyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan koroner endotelial disfonksiyonun, köpek ve kedi kalplerinde yapılan çalışmalarda 4-12 haftaya kadar sürebildiği gösterilmiştir. Reperfüzyonun ilk 2 ila 5 dakikalık bölümünde endotelial disfonksiyonla beraber NO formasyonunda azalma ve 20 dakikadan sonraki bölümde ise lökosit varlığı gözlenebilir (25). Sadece iskemi uygulanan kalplerde koroner endotelial disfonksiyon 2 ila 3 saat sürer ve 4- 6 saat sonra herhangi bir histolojik bulgu gelişmez (26). Koroner endotelial disfonksiyon sonucu vazodilatör cevap azalır. Güçlü vazokonstriktör etkileri bulunan endotelin-1 ve SOR oluşumu, koroner vazokonstriksiyona yol açarak kan akımında azalma meydana getirir (27). İskemi- reperfüzyon sonrası oluşan endotelial disfonksiyon, trombositlerin yol açtığı mikrovasküler tıkanıklık, ödem ve oksidatif hasar mikrovasküler disfonksiyona yol açar. Mikrovasküler disfonksiyonun olduğu kalp bölgelerinde reperfüzyon döneminde kan akımı kısıtlanır ve hipoperfüze alanlar gözlenir(28, 29). Ayrıca kalbin yeniden damarlanması ve sol ventrikül serbest duvarında oluşabilen rüptür mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle gözlenen olaylardır (30,31).

## **2.7. Miyokard'ın Korunması**

### **2.7.1. Kardiyopulmoner Baypass Öncesinde Miyokardial Koruma**

Kardiyopulmoner bypass öncesinde, hipohipertansiyon, taşî-bradi aritmiler, düşük debi gibi durumlar, subendokardiyal injurinin ilerlemesine neden olarak post operatif dönemde miyokardial disfonksiyona yol açabilen önemli durumlardır. Hipotansiyon özellikle subendokardiyal dokuda kan akımının azalması ile preoperatif dönemde iskemiye neden olmaktadır. Hipertansiyon ise kalbin oksijen ihtiyacını arttırarak rölâtif iskemi tablosu yaratır. Taşikardi, koroner kan akımının olduğu diyastol süresini kısaltarak iskemiye katkıda bulunur. Düşük debi ise başlıbaşına bir iskemi nedenidir.

KPB öncesinde yukarıda sayılan faktörlerin önlenmesi miyokardial koruma için ilk adımdır. Arteriyel kan basıncının ve ritmin optimum düzeylerde tutulması, düşük debi sendromu gelişmiş hastalarda özellikle intraaortik balon pompası yardımıyla miyokardiyal oksijen sunumunun arttırılması postoperatif dönemde miyokardiyal fonksiyonların korunması için önemlidir

### **2.7.2. Kardiyopulmoner Baypas Esnasında Miyokardial Koruma**

Miyokardial koruma tipleri;

#### **2.7.2.1. Pompasız Cerrahi**

- a) Aorta koroner şantlar
- b) Perfüzyon yardımcı şantlar
- c) İskemik ön koşullama

#### **2.7.2.2. Pompa Destekli Cerrahi**

- a) Pompa desteğinde çalışan kalpte cerrahi
- b) Hipotermik fibrilatuvâr arrest ve aralıklı iskemik arrest
- c) Kardiyoplejik arrest

### **2.7.2.3. Pompa Desteği ile Cerrahi**

#### **2.7.2.3.1. Hipotermi**

Kalp cerrahisinin temelleri arasında hipotermi çok önemli bir kilometre taşı oluşturur. Bigelow ve arkadaşları 1950 yılında köpekler üzerinde yaptığı bir çalışmada 20 dereceye soğuma ile 15 dakika süre ile kardiyak arrest sağlamışlar (32). Sonrasında Brown ve Harrison tarafından 1958 yılında ısı değiştiricinin ilk defa kullanıma sunulmasıyla kalp cerrahisi alanında hipotermi uygulanmaya başlamıştır (33).

Miyokardial hipotermi için, genel vücut hipotermisi, topikal hipotermi ve koroner perfüzyon ile sağlanan hipotermi olmak üzere üç farklı biçimde yapılabilir. Genel vücut hipotermisi, vücuda dışarıdan soğuk uygulanarak yapılan ancak ısınma ve soğuma sürelerinin çok uzun olması nedeniyle günümüzde çok kullanışlı olmayan eksternal genel vücut hipotermisi ve vücut dışındaki dolaşım hatlarına ısı değiştiriciler eklenerek yapılan internal hipotermi olarak iki başlıkta incelenebilir. Koroner perfüzyon hipotermisinde aortun klemplenmesinden sonra aort kökünden verilen soğuk mayi ile hipotermi sağlanır. Topikal hipotermi ise direk olarak kalbin etrafına buz ya da soğuk serum uygulaması ile yapılır. Bu teknik sistemik hipotermiye ek olarak kullanılsa da günümüzde bu teknikle frenik sinir hasarı, koroner arteriyel spazm, miyokardiyal proteinlerin denatürasyonu ve Na-K ATPaz pompa bozulması gibi istenmeyen etkilerin oluşabileceği de öne sürülmüştür (32).

#### **2.7.2.3.2. Pompa Desteği ile Çalışan Kalpte Cerrahi**

Aortik kros klemp (AKK) kullanılmaksızın çalışan kalpte cerrahi yapılması da mümkündür. Bu durumda pompa desteği ile miyokardial koruma sağlanır. Bu durum hastanın kalsifik aorta ya da ciddi ventriküler yetmezlik gibi AKK kullanımının uygun olmadığı durumlarda kullanılabilir.

### 2.7.2.3.3. Aralıklı İskemik Arrest ve Hipotermik Fibrilatuvur Arrest

Aralıklı iskemik arrest, hafif düzeyli bir hipotermi ile birlikte distal anastomozlar yapılırken aortanın kısa aralıklarla klempenmesi esasına dayanır. Hipotermik fibrilatuvur arrest ise aortaya kros klemp konulmaksızın, yüksek perfüzyon basıncı altında soğuk ve fibrile bir kalpte distal anastomozların yapılması esasına dayanır. Bu teknik klemp kullanılmadan yapılan cerrahi girişimlerde ve özellikle stabilizatörlerle oldukça etkin olarak kullanılabilirken, özellikle hipertrofik kalplerde miyokardial korumayı yeterli düzeyde sağlayamayabilir (34,35). Bu iki yöntem kalbin iskemik dönemler arasında çalışmaya devam etmesi ile ödem miktarında azalma ve sol ventrikül fonksiyonlarında kısmi bir koruma sağlamaktadır. Ancak Bonchek ve arkadaşları ejeksiyon fraksiyonu %30 un altında olan hastalarda yaptıkları KPB olgularında mortalite oranını %6.2 olarak saptamışlar ve bu yöntemi normal sol ventrikül fonksiyonlu kişilerde önermişlerdir (36).

### 2.7.2.3.4. Kardiyoplejik Arrest

Kardiak cerrahi uygulamalarında günümüzde en çok kullanılan miyokardial koruma metodu kardiyoplejik arresttir. Direk olarak koroner arterler üzerinden verilen kimyasal bileşikler aracılığıyla yapılan bu uygulamaya kardiyopleji adı verilmektedir. Kardiyopleji solüsyonları şu özelliklere sahip olmalıdır.

1. Solüsyon diastolik ve hızlı arrest oluşturmalıdır.
2. Arrest sürdürülebilir ve geri dönüşümlü olmalıdır.
3. Membran stabilitesini koruyucu etkisi olmalıdır.
4. Miyokard ta ödem oluşumunu engellemelidir.
5. Kullanılan teknik, cerrahi tekniğe engel oluşturmamalıdır.

Yapılan deneysel çalışmalarda hipotermi ile metabolizma yavaşlatılmış olsa da, miyokardial hücreler içerisinde metabolizmanın devam etmesi gerektiği gösterilmiştir(37). Bu amaçla arrest esnasında da dokunun ihtiyacı olan, oksijen ve glikozun dokuya sunulması amaçlanmıştır. Osmolarite, pH, kalsiyum ve potasyum gibi değişik özelliklerinden yararlanılarak kanın kardiyopleji için iyi bir seçenek olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır(37, 38). Kan kardiyoplejisi, oksijen, doğal tamponlayıcı ajanlar, antioksidanlar, serbest radikal uzaklaştırıcılar içerir. Bu şekilde kalp

arrest olduğu anda aynı zamanda oksijenlenmekte ve böylece ATP ihtiyacını karşılayabilmekte ve yıkım ürünlerini ortamdan uzaklaştırabilmektedir. Kan kardiyoplejisinin temel avantajları şunlardır;

1. Miyokarda sunulan oksijen miktarı ve kapasitesi artmıştır. Böylece arrest esnasında ATP kaybı olmaz, metabolizmanın devamı sağlanır.
2. Daha fazla oksijen taşıma kapasitesine sahiptir ve ayrıca içerdiği plazma proteinlerinin yarattığı basınç sayesinde intersitisyel ödem oluşmasını sınırlar.
3. Kristalloid kardiyoplejik solüsyonlara göre daha iyi bir tampon özelliği vardır.
4. İskemi reperfüzyon hasarını önler.
5. Kristalloid kardiyoplejiden daha visközdür ve bu sayede mikro dolaşım düzeylerine kadar perfüzyon sağlar.
6. Kalbin ısısının ayarlanmasında kristalloid kardiyoplejiye göre çok daha etkilidir.
7. SOR ve toksik metabolitleri ortamdan uzaklaştırır.
8. Tüm bu etkileri ile miyokardial mekanik fonksiyonların korunmasını sağlar.

Genellikle kullanılacak kanın hematokriti %20 civarındadır. Ortalama 20 °C de kullanılır. Elektrolit içeriği; K: 25-30 mmol/lit, PH: 7.8, Ca: 0.3 mmol/lit olarak ayarlanır. Yapılan çalışmalarda kan kardiyoplejisinin, kristalloid kardiyoplejiye göre perioperatif miyokard infarktüs riskinin daha düşük ve dolaşım desteği ihtiyacının daha az olduğu saptanmıştır (39).

Miyokardiyal korumanın gerekliliği mutlak kabul görmüş olmasına rağmen, optimum miyokardiyal koruma sağlayan ve rutin olarak güvenle kullanılması önerilen bir yöntem konusunda henüz konsensus sağlanabilmiş değildir. Güncel yaklaşım cerrahın kişisel tercihinine kalmış olmakla birlikte, esasen olguya göre yaklaşılmalı ve vakaların risk değerlendirmesi en doğru şekilde yapılarak, uygun yöntem kullanılmalıdır.

## **2.8. Epidural Anestezi/Analjezi**

Epidural anestezi, spinal anestezi ile karşılaştırıldığında daha yaygın uygulama alanları sunan bir nöraksiyal tekniktir. Spinal sinirlerin duradan çıkıp, intervertebral foramenlere uzanırken epidural aralıkta bloke edilmesiyle meydana gelen bir tür anestezi yöntemidir. Epidural blok lumbal, torakal veya servikal seviyelerden uygulanabilir. Cerrahi anestezi, obstetrik analjezi, postoperatif ağrı kontrolü ve kronik ağrı tedavisinde

yaygın olarak kullanılmaktadır. Motor blok hiç yoktan tam bloğa kadar değişen bir aralıkta olabilir. Bu değişkenlerin hepsi, ajan seçimi, konsantrasyon, doz ve enjeksiyon seviyesi ile kontrol edilir.

Epidural boşluk, kafa tabanından sakrokoksigeal zara kadar uzanır. Paravertebral boşluk ve merkezi sinir sistemi ile dolaylı ilişkisi vardır ve subaraknoid aralık kadar geniş değildir. Yukarıda foramen magnum, aşağıda sakrokoksigeal zarla sınırlıdır.

### **2.8.1. Epidural Anestezinin Etki Mekanizması**

Lokal anestetikler, hedef sinirlere giderken belli aşamalarda etkili olurlar. Yağda eriyenlerin spinal korda ulaşması kolay ve çabuk olur. Bu grup lokal anestetikler epidural yağ dokusunda birikir. Epidural venöz sistem de absorpsiyonda önemli rol alır. Epinefrin ilavesi vasküler absorpsiyonu azaltır. Lokal anestetik verildikten 10-20 dk sonra spinal sinir köklerinde yeterli anestezi gelişir.

### **2.8.2. Torakal Epidural Anestezi Endikasyonları**

1. Toraks cerrahisi: Torakal Epidural Anestezi (TEA), sıklıkla genel anesteziyle kombine edilerek kullanılır. TEA akciğer rezeksiyonu, majör havayolu ve karina rezeksiyonları, akciğer transplantasyonu, majör göğüs duvarı onarımı, özefagus cerrahisi ve inen aorta anevrizması gibi çok değişik cerrahi işlemlerde kullanılmaktadır,
2. Post-torakotomi ağrı kontrolü,
3. Mediastinal cerrahi girişimler,
4. Kardiak cerrahi: Hemodinamik stabilite sağlanması, postoperatif hastaların daha erken uyanması ve ekstübe olması, daha iyi postoperatif arteriyel oksijen ve düşük miyokardial iskemi riski gibi avantajları vardır. Yüksek riskli hastalarda, Özellikle pulmoner hastalığı olanlarda TEA uygulamasının başarılı sonuçları vardır (40),
5. Abdominal ve majör vasküler cerrahi,
6. Akut yada kronik ağrı kontrolü.



### 2.8.3. Epidural Anestezi/Analjezinin Kontrendikasyonları

Hastanın yöntemi reddetmesi, koagülasyon defektleri, ciddi ve düzeltilmemiş hipovolemi, girişim bölgesinde enfeksiyon yada ciddi sistemik enfeksiyon gibi durumlarda epidural blok uygulanması doğru değildir.

### 2.8.4. Yüksek Torakal Epidural Anestezinin Kardiyovasküler Sisteme Etkileri

Koroner kan akımı 70 kg'lık bir yetişkinde yaklaşık 225 mL/dak ve kardiyak debinin yaklaşık %4-5'i kadardır. Otoregülasyon sınırları içerisinde perfüzyon basıncında geniş bir aralıkta değişiklik olsa da, koroner kan akımı sabit kalmaktadır. Miyokardial oksijen ihtiyacı sabitken perfüzyon basıncında düşme meydana gelirse ootoregülasyonla koroner vazodilatasyon olur ve miyokard perfüzyonu sabit tutulur. Koroner kan akımını belirleyen başlıca faktörler perfüzyon basıncı, miyokardial sistolik kompresyon, metabolik kontrol ve nörohumoral faktörlerdir(41). Kardiyak performans ve ritim üzerindeki nöral etkiler  $\alpha$ - ve  $\beta$ -adrenerjik reseptörler aracılığıyla gerçekleşir.  $\alpha$ -reseptörlerin baskın olduğu epikardiyal damarlarda,  $\alpha$ -adrenerjik uyarı vazokonstriksiyona yol açar. Ayrıca bu vazokonstriktif aktivite subepikardiyal damarlardaki vazodilatasyonu da kısıtlayarak epikardiyal kaçıışı önler. Sağlıklı kişilerde bu uyarı koroner vasküler rezistansta artışa neden olmaz, çünkü metabolik regülasyonla özellikle subendokardiyal alanda vazodilatasyon sağlanarak bu etki dengelenir.

İntramiyokardiyal ve subendokardiyal koroner arterlerde çoğunlukla  $\beta_1$ - adrenerjik reseptörler bulunur. $\beta$ -adrenerjik stimülasyonun koroner arterler üzerine etkisi, in vivo etkilerinin çok çeşitli olmasından dolayı tam olarak bilinmemektedir. $\beta$ -stimülasyon pozitif inotrop ve kronotrop etki yapar ve bu da miyokardiyal metabolizmayı ve oksijen tüketimini artırır. Perfüzyon ve kontraksiyon birbirine bağımlı olduğundan miyokardiyal metabolizmada artış, metabolik regülasyonla koroner kan akımını artırır. Metabolik regülasyon mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, adenozin trifosfat duyarlı  $K^+$  kanal açıcıları (42), adenozin (43), prostaglandinler, nöropeptidler, ve nitrik oksit (44), rol oynamaktadır.

$\beta$ -adrenerjik stimülasyonun  $\beta$ -blokerler ile engellenmesi koroner kan akımını azaltmakta, ancak oksijen dağıtımı/oksijen tüketimi oranı sabit kalmaktadır. Koroner kan

akımındaki azalmanın miyokardial oksijen ihtiyacındaki azalmaya bağlı olabileceği düşünülmektedir. Koroner arter hastalığı olanlarda sempatik stimülasyonun etkileri sağlıklı kişilerden farklı olmaktadır. Aterosklerotik arterlerde konstriksiyon olurken, sağlıklı segmentlerde dilatasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu, klasik anjina pektoris olan hastalarda egzersiz ile aterosklerotik koroner arter çapının azalmasıyla da uyumludur. Sempatik etkilerin aktivasyonu lokal metabolik aktivasyonu da aşabilir. Bu etki, metabolik akım artışını %30'a kadar azaltabilen  $\alpha$ -reseptörlerinin aktivasyonuna bağlı olabilir (45). Sempatik reflekslerin yanı sıra endotel de koroner arterlerin tonusunu düzenlemede önemli rol oynamaktadır. Hayvan çalışmalarında endotelin alınması durumunda  $\beta$ -adrenerjik agonistlerin vazodilatasyon etkisinin azaldığı ve  $\alpha$ -adrenerjik agonistlerin vazokonstriksiyon etkisinin arttığı gösterilmiştir (46). Bu nedenle endotel disfonksiyonu sempatik aktivitenin etkileri üzerinde olumsuz sonuçlara sahiptir.

YTEA, T1-T5 seviyesinden çıkan kardiak afferent ve efferent lifleri bloke etme potansiyeline sahiptir (47). Kardiak ağrı ve anjina sempatik afferent sinirler tarafından taşınmaktadır. Sempatik efferent sinirlerin uyarılması da pozitif inotropik etki, kardiak debide ve sistemik vasküler dirençte artış sağlamaktadır. YTEA duysal ve motor blok ile kardiak sempatik sinirlerde blokaja neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı olanlarda YTEA'nin kalp hızını, kardiak debiyi ve sistemik vasküler direnci düşürdüğü, böylece miyokardial oksijen ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir (48,49).

YTEA nin olumlu etkileri değerlendirilirken hasta popülasyonlarındaki değişiklikler de göz önüne alınmalıdır. İdeal olarak iskemi riski olan hastalarda YTEA'nin koroner arterlerde dilatasyon, kalp hızında ve miyokardiyal metabolizmada azalma, ön ve art yükte düşme ve oksijen sağlanmasında artış yoluyla kalp fonksiyonlarında düzelme sağlanması beklenir. Hemodinamik sistemin stabilizasyonu ve stres cevabın azalmasıyla hasta iyileşme sürecinde ve sonuçlarda düzelme beklenir.

### **2.8.5. Kardiak Patolojilerin Varlığında Epidural Anestezi**

Sempatik sinir sisteminin aktivasyonunun miyokard enfarktüsü, angina pektoris ve fatal kardiak aritmilerin gelişmesinde önemli rolü olduğu bilinmektedir. Sempatik stimülasyonun engellenmesi ise kardiak morbiditeyi azaltmaktadır. T1-T5 seviyesini içeren YTEA, kalbin sempatik sinirlerini bloke eder ve total koroner kan akımı değişmeden

iskemik miyokardın oksijenizasyonu artar. Deneysel çalışmalarda endokardial/epikardial kan akımı oranının arttığı ve iskemik bölgelere giden kan akımında artış olduğu gösterilmiştir(50). Köpeklerde koroner oklüzyon sağlanarak yapılan bir çalışmada hem subepikardial, hem de subendokardial alanlarda enfarkt alanının YTEA etkisi altında daha küçük olduğu görülmüş (51). YTEA ile miyokardial oksijenlenmenin artışı, koroner arter stenozlarının %75'inin farmakolojik veya hemodinamik müdahalelerle değiştirilebilen dinamik stenozlar olmasına bağlıdır (50). Blomberg ve arkadaşları (52). YTEA ile hastaların %64'ünde stenotik koroner arterlerin lümenal çaplarında artış gözlemişler, ancak stenotik olmayan segmentlerde hiçbir etki gözlememişlerdir. Yapılan çalışmalar  $\beta$ -blokerlerin,  $\alpha$ -reseptörlerin etkisini açığa çıkararak koroner arterlerde direk vazokonstriksiyona neden olduğunu göstermiştir. Bu çalışmadaki tüm hastalar  $\beta$ -bloker tedavisi altında olduğundan  $\alpha$ -adrenerjik reseptörlerin stimülasyonundaki azalma, hasta endotele sahip arteriollerdeki akımı artırmış olabilir. Artmış kan akımının oksijen dağıtımını/oksijen ihtiyacı oranındaki artışın ana sebebi olduğunu gösteren bir başka bulgu, anstabil angina pectorisi olan hastalarda YTEA'nın egzersiz testi sırasında ST segment depresyonunda azalmaya yol açmış olmasıdır (52). İntramiyokardial enerji kullanımı kardiak ritimden etkilenir ve otonom sinir sistemi kardiak ritmin düzenlenmesinde önemli rol oynar. Çeşitli bulgular YTEA'nın ventriküler taşidisritmilere ve reentry supraventriküler taşikardilere karşı koruyucu etkisi olduğunu, ama atriyoventriküler bloka yol açabileceğini göstermektedir (53).

## **2.9. İskemi Modifiye Albümin (İMA)**

İnsan serum albumini karaciğerde sentezlenir. Plazma proteinlerinin %60'nı oluşturan albumin kanda en fazla bulunan proteindir ve serum konsantrasyonu 3.5-5.3 g/dl arasındadır. Plazma onkotik basıncının ayarlanmasında en önemli molekül olan albümin aynı zamanda kan pH'sının tamponlanmasından da sorumludur.

Albuminin yapısındaki son amino terminali kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallere bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler, transisyon metallere bağlanmalarını azaltarak albuminin yapısında değişikliğe yol açarlar. Bu albümine ise iskemik modifiye albümin (İMA) adı verilir. Albumin molekülündeki bu değişiklikler seruma kobalt

eklenerek kolorimetrik olarak ölçülebilir. Miyokard iskemisi, kas iskemisi, pulmoner emboli, akut mezenterik iskemi ve felç gibi çeşitli iskemik durumlarda serum İMA düzeyinde yükseklikler gösterilmiştir (54,55).

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin olduğunun belirlenmesi, yeni bir iskemik kardiyak belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. İMA konsantrasyonlarındaki artma miyokard iskemisini gösteren erken bir belirteç olarak akut koroner sendromlu hastaların değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (56,57).

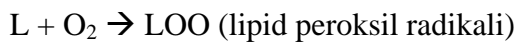
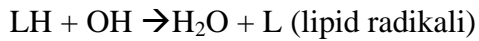
David Bar ve Bhagavan gibi araştırmacılar miyokard iskemisinin değerlendirilmesi amacıyla albuminin kobalt bağlama kapasitesindeki değişme prensibine dayanan çalışmalar yapmışlardır. Bu test insan serum albumininin N-terminal bölgesinin miyokard iskemisi sırasında kobalta bağlanmasında azalma olduğunun tespitine dayanmaktadır (58,59). David Bar ve arkadaşlarının daha sonraki yaptıkları çalışmada ise anjiyografi ile geçici iskemi meydana gelen hastaların kanlarında İMA konsantrasyonunun birkaç dakikada artmaya başladığı, daha sonra yapılan angioplasti ile de reperfüzyon sağlandığında yaklaşık 6 saat kadar bir süre sonrasında İMA kan konsantrasyonlarının iskemi olmayan kişilerdeki değerler seviyesine indiği tespit edildi (60).

## 2.10. Malondialdehit (MDA)

Biyolojik sistemlerde aerobik metabolizmanın normal ürünü olarak, serbest radikaller ve diğer güçlü oksidanlar açığa çıkar. Antioksidan savunma sistemleri ise reaktif oksijen türlerini engeller, nötralize eder, ortadan kaldırılmasını sağlar veya bunların oluşturacağı hasarı önlemek için çalışırlar (61). Normalde organizmalarda, oksidan etki ile antioksidan sistem arasında bir denge vardır. Dengenin bozulması serbest radikallerin oluşumuna neden olur. Ortaklanmamış elektron taşıyan ve diğer biyolojik materyallerle reaksiyona girme eğilimi taşıyan atom veya moleküllere serbest radikal adı verilmektedir. Serbest radikaller hücrelere kolayca girerler.

Serbest radikaller çözeltilerde veya bir lipid ortamda bağımsız olarak bulunan radikallerdir (62). Reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif nitrojen türleri (NOS) serbest radikallerin başlıca iki çeşitidir. Serbest radikal türleri, aktif ve kararsızdır. Karbohidratlar, proteinler, lipidler, nükleik asitler veya benzeri moleküllerden elektron alarak kararlı hale

gelirler (63). Serbest oksijen radikalleri lipidler başta olmak üzere, proteinler, DNA ve karbonhidratlar üzerine toksik etkiye sahiptirler. Bu yolla hücrelerde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara sebep olabilirler (61,64,65). Serbest radikallerin lipidlere etkisi ile lipid peroksidasyonu meydana gelir (66). Lipid peroksidasyonu, membran ve lipoproteinlerin yapısında yer alan yağ asitlerine oksitleyici ajanların etkisi sonucu meydana gelir (67).



Lipid peroksidasyonu MDA ve 4-hidroksinonenal gibi oldukça toksik ürünler oluşmasına neden olur. MDA, oldukça reaktif bir aldehit türüdür, proteinlerin serbest amino grupları, fosfolipidler veya nükleik asitlerle reaksiyona girerek biyolojik moleküllerde yapısal modifikasyonlara neden olur. Membranların yapıları bozulur, geçirgenlikleri değişir, iyon transportu ve enzimatik aktiviteler gibi fonksiyonlar etkilenir (69).

### **2.11. Total Antioksidan Seviye (TAS)**

Vücutta meydana gelen radikallerin oksidatif etkileri antioksidan sistem tarafından engellenmektedir. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon ve vitamin E gibi antioksidanlar oksidan strese karşı organizmanın savunma hattını oluşturmaktadır. Oksidan moleküllerin oluşum hızı ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması oksidan strese yol açmaktadır (70,71).

Reaktif oksijen türevlerinin vücutta meydana getirdiği hasarları önlemek üzere vücutta görev yapan savunma sistemlerine antioksidan savunma sistemleri adı verilir. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek veya reaktif oksijen türlerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar doğal (endojen) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar veya enzimatik olan ve enzimatik olmayan antioksidanlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar (72). Enzim kaynaklı antioksidanlara örnek olarak mitokondrial sitokrom oksidaz, süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon-S transferaz, hidroperoksidaz sayılabilir. Enzim olmayanların

başında lipid fazda yeralan  $\alpha$ - tokoferol (E vitamini),  $\beta$ -karoten ve suda çözünenler ise askorbik asit (C vitamini), melatonin, sistein, seruloplazmin, hemoglobin, bilirubin v.b sayılabilir (72,73,74). Likopeninde son yıllarda antioksidan kapasiteye sahip olduğu rapor edilmektedir (75). Süperoksit radikalleri enzimatik dismutasyonla temizlenirken, antioksidan olarak bilinen fakat enzim olmayan bileşikler de organizmada oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlarlar. Bu kimyasal bileşiklerin en önemlileri A, E ve C vitaminleridir.

Yukarıda anlatılanlardan da anlaşılacağı gibi iskemi-reperfüzyon sonrasındaki hasarın belirleyicilerinden birisi de TAS dir.

## 2.12. Total Oksidan Seviye (TOS)

İskemik bir dokunun yeniden kanlandırılması doku nekrozunu önleme açısından önemli olmasına rağmen, kan akışının yeniden sağlanması ile iskemik dokuda reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır. İskemi-reperfüzyon hasarından SOR sorumlu tutulmaktadır. Miyokard dokusunun iskemi-reperfüzyonu sırasında süperoksit anyonu ( $O_2^-$ ), hidroksil radikali ( $\cdot OH$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi toksik SOR üretiminde artış olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, iskemi-reperfüzyon uygulanan vasküler endotel hücrelerinden  $O_2^-$  salınımının arttığı gösterilmiştir (76). Ortaklanmamış bir elektrona sahip olan SOR yüksek reaktivitesi nedeniyle hücre içindeki tüm biyomoleküllere atak yapar (77,78). Serbest oksijen radikallerin etkisiyle oluşan organik peroksitler, kendileri de radikallik özelliği kazandıkları için başka moleküllere atak yaparlar. Zincirleme bir şekilde devam eden bu olay, radikallerin tutulması, peroksitlerin ortamdan temizlenmesine dek surebilir. Süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon ve vitamin E gibi antioksidanlar oksidan strese karşı organizmanın savunma hattını oluşturmaktadır. Oksidan moleküllerin oluşum hızı ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması oksidan strese yol açmaktadır (79,80). Dolayısıyla iskemi-reperfüzyon sonrasındaki hasarın en önemli belirleyicilerinden birisi de TOS'dir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi ameliyathanesinde ve Kardiyovasküler cerrahi ameliyat odasında, postoperatif takipler ise kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesinde gerçekleştirildi.

Çalışma Etik kurul (tarih: 04.04.2011, toplantı no: 2011/07, karar no: 07) onayı alındıktan sonra, kardiyak cerrahi geçirecek ASA 2-3 risk indeksinde, 18-80 yaş arası toplam 40 hastada yapıldı.

Çalışma tek aşamalı olarak gerçekleştirildi. İleri derecede metabolik, renal, hepatik hastalığı olanlar ve antioksidan ilaç kullananlar çalışma dışı bırakıldı.

Tüm hastalar anestezi öncesi standart olarak değerlendirildi ve kendilerinden veya sorumlu vasilerinden işlemlerle ilgili yazılı bilgilendirilmiş onam formu alındı.

Cerrahiye alınacak bütün hastalara invaziv ve noninvaziv monitörizasyon (EKG, periferik O<sub>2</sub> satürasyonu, invaziv arteriyel monitörizasyon, ısı, bispektral indeks, idrar monitörizasyonu, santral venöz kateterizasyon) yapıldı. Ayrıca kontraendikasyon olmayan tüm hastalara genel anesteziye ilave olarak intraoperatif ve postoperatif analjezi amaçlı torakal epidural kateter yerleştirildi. Anatomik veya teknik nedenlerle kateter yerleştirilemeyen veya epidural kateterizasyonun kontrendike olduğu durumların varlığında (hastanın istememesi, antikoagülan ilaç kullanımı vs.) ise sadece genel anestezi uygulandı.

Hastaların elektrolit, hemoglobin, kan şekeri, kan gazı değerleri takip edilerek kaydedildi.

Epidural kateterizasyon için herhangi bir engeli olmayan ilk 20 hasta epidural+genel anestezi (GrupE) grubunu oluşturdu. Epidural kateterizasyon yapılmayan ilk 20 hasta ise genel anestezi (Grup G) grubunu oluşturdu. Kanda bakılacak parametreler için zaten rutinde alınan kana ilave olarak bir miktar daha kan alındı.

Bilgilendirilerek ve değerlendirilerek ön hazırlığı tamamlanmış olan hastalara operasyondan 30 dakika önce 3 mg im midazolam ile premedikasyon yapıldı ve hastalar

uygulamanın yapıldığı, monitörizasyon ve resüsitasyon olanaklarının hazır bulunduğu operasyon odasına alındı. Operasyon odasında kalp hızı, non invaziv kan basıncı ve periferik oksijen saturasyonu monitorize edildikten sonra kan basıncı takibi ve kan örneklemeleri için hastanın aktif olarak kullanmadığı kolundan 20G kanül ile arteriyel kanülasyon yapıldı.

Hastalar epidural kateter takılmadan önce antikoagülasyon açısından değerlendirildi. PT, PTT değerleri bakıldı. Kesilmesi gereken ilaçlar uygun zamanda kesildi. Antikoagülasyon tedavisi, operasyon öncesi kesilemeyen ve PT, PTT değerleri uygun olmayan yani epidural kateter takılması kontendike olan hastalara kateter takılmadı. Bu hastalar Grup G yi oluşturdu. Grup E'ye T<sub>5</sub>-T<sub>6</sub> aralığından Tuohy iğnesi ile epidural kateter yerleştirildi ve 10 mg/10ml levobubivakain ile bolus olarak epidural yoldan analjezi uygulandı. Sonrasında epidural kateterden 10mg/saat levobubivakain infüzyonu başlanıp postoperatif 48 saate kadar bu infüzyona devam edildi. Epidural kateter yerleştirilemeyen hastaların intraoperatif ve postoperatif analjezisi fentanil infüzyonu ile sağlandı.

Ameliyat standart median sternotomi insizyonu ile başladı. Daha sonra perikard vertikal olarak açılarak ekarte edildi ve hasta heparinize edildi. (400 Ü/Kg veya aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı 400 saniyenin üzerinde olacak şekilde). Koroner bypass cerrahisi için arteriyel kanülasyon çıkan aortdan, venöz kanülasyon ise sağ atriumdan tek venöz kanülle veya kalp boşluklarının açılmasını gerektiren ameliyatlarda ise sağ atrium yoluyla biri vena kava superior, biride vena kava inferiora olmak üzere iki adet venöz kanül yerleştirildi. Kanülasyondan sonra KPB'a geçildi ve hasta soğutulmaya başlandı. Genellikle sistemik ısı (özafagus veya rektal ısı) 30 °C nin altına indiğinde aort kanülasyon yerinin hemen proksimalinden klempe edildi ve soğuk kardiyopleji solüsyonu infüze edilerek kalp durduruldu. Eş zamanlı olarak perikard boşluğuna soğuk serum fizyolojik dökülerek miyokardın 10-14 °C ' ye kadar soğuması sağlandı. Bu arada aort dan perfüze edilen kanın oksijenatör ve ısı değiştiricilerde soğutulmasıyla 28-32 °C arasında sistemik hipotermi temin edildi. Daha sonra gerekli cerrahi operasyona başlandı. Operasyonun uzun sürmesi durumunda her 20 dakikada bir kardiyopleji infüzyonu tekrarlandı.

Operasyonun bitmesine yakın hasta tekrar ısıtılmaya başlandı. Sistemik ısı 32 °C olduğunda aorta konmuş olan klemp kaldırılarak, koronerlerin tekrar perfüze olması sağlandı. Kalp çalıştıktan sonra perfüzyon tedrici bir şekilde azaltılarak yavaş yavaş KPB'a son verildi. Heparinize durumdaki hastaya protamin sülfat verilerek heparin nötralize



edildi. Kanama kontrolünü takiben perikard, sternum, ciltaltı ve cilt usulüne uygun olarak kapatılarak ameliyata son verildi. Hastalar postoperatif 24 saat takip edildi. Epidural kateter takılabilen grupta katetere bağlı bir komplikasyon yaşanmadı.

Operasyonun rutin seyri sırasında kan gazı sıklıkla çalışılmakta olup, bu çalışma için ilaveten İMA, MDA, TAS, TOS değerlerine bakabilmek için bir miktar daha kan alındı. Hastaların kalp hızı, kan basınçları, periferik oksijen saturasyonu kaydedildi, kan gazı, MDA, İMA, TAS, TOS değerleri için ilk kan örnekleri bu aşamada alındı. Daha sonra tüm hastalara fentanil, rokuronyum ve tiyopental ile standart genel anestezi indüksiyonu yapıp entübasyondan sonra anestezi idamesi % 50-50 O<sub>2</sub>-hava karışımı içinde %1-2 sevofluran ile yapıldı. Çalışmanın diğer kan örneklemeleri ve vital parametre kayıtları aortik kros klemp (AKK) konulmadan 5 dk önce, AKK kaldırılmadan 5 dk önce, AKK açıldıktan 10, 30, 60 dk ve 2, 3, 6, 12, 24 saat sonra olmak üzere toplam 11 defa yapıldı.

Cerrahi bittikten sonra hastalar entübe halde ambulananarak Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesine nakledildi. Postoperatif yoğun bakım takibinde rutin olarak da yapılan kalp hızı, kan basınçları, periferik oksijen saturasyonu ve kan gazı takibine devam edildi. Postoperatif bu değerler de planlanan saatlerde kaydedildi, İMA, MDA, TAS, TOS değerlerine bakabilmek için kan alındı. Alınan kanlar santrifüj edilerek ependorflarla -80 derecede saklandı. Vaka sayısı tamamlandıktan sonra Biyokimya Araştırma Labraturarın da çalışıldı.

MDA ölçümü: TBARS (Tiobarbituric Acid Reactive Substance) methodu kullanılarak tayin edildi (81). Lipid peroksidasyon ürünü (MDA) ile tiyobritürik asit (TBA) arasındaki reaksiyon sonucu oluşan kırmızı renk spektrofotometrik olarak ölçüldü. Tiyobarbitürikasit ile reaksiyona girerek aynı rengi veren suda çözünür maddeleri uzaklaştırmak için serum lipidleri proteinle birlikte fosfotungistik asit/sülfirik asit sistemiyle çöktürüldü.

İMA ölçümü: Albumine kobaltın azalan bağlanma kapasitesi hızlı ve kolometrik tayin metoduyla değerlendirildi (82). 200 µL hasta serumları cam tüplere eklendi üzerlerine %0.1'lik 50 µL CoCl<sub>2</sub>.6H<sub>2</sub>O (Sigma) hafifçe karıştırıldıktan sonra yeterli kobalt albumin bağlanması sağlanması amacıyla 10 dakika beklendi. Renklendirici ajan olarak 50 µL 1.5 mg/mL'lik Dithiothreitol (DTT) (Sigma) eklendi. 2 dakika beklendikten sonra % 0.9'lük NaCl' den 1 mL kobalt ve albumin arasında meydana gelen bağlanmayı durdurmak amacıyla eklenerek reaksiyon durduruldu. Her bir numune için numune körü yapıldı. DTT

eklenen aşamada 50 µL 1.5 mg/mL'lik DTT yerine 50 µL distile su konarak DTT siz serum kobalt körü hazırlandı. Numune absorbanları spektrofotometrede (Shimadzu, UV1601) 470 nm ölçüldü. DTT'li örneklerdeki renk oluşumu kör tüplerindeki renk oluşumuyla karşılaştırılarak sonuçlar ABSU absorban ünitesi cinsinden rapor edildi.

TAS ölçümü: TAS düzeyi Erel tarafından geliştirilen novel-automated measurement method kullanılarak ölçüldü (83).

TOS ölçümü: TOS düzeyi novel auto -mated measurement method kullanılarak ölçüldü (84).

### **Takip Dönemleri:**

1. cerrahi öncesi (bazal değer)
2. klemp konulmadan 5 dk önce
3. klemp açılmadan 5dk önce
4. klemp açıldıktan 10 dk sonra
5. klemp açıldıktan 30 dk sonra
6. klemp açıldıktan 60 dk sonra
7. klemp açıldıktan 2 saat sonra
8. klemp açıldıktan 3 saat sonra
9. klemp açıldıktan 6 saat sonra
10. klemp açıldıktan 12 saat sonra
11. klemp açıldıktan 24 saat sonra

### **Takip parametreleri:**

1. Ortalama arter basıncı
2. Kalp atım hızı
3. Periferik oksijen saturasyonu
4. PH
5. PO<sub>2</sub>
6. PCO<sub>2</sub>
7. HCO<sub>3</sub>
8. BE
9. Malonildialdehit

10. İskemi modifiye albümin
11. Total oksidan kapasite
12. Total antioksidan kapasite

#### **Çalışmanın istatistiksel analizi:**

Tanımlayıcı istatistikleri, ölçümsel veriler için ortalama standart sapma (KH, OAB, SpO<sub>2</sub>, vb), cinsiyet ASA gibi niteliksel veriler için sayı ve yüzde olarak hesaplandı.

Genel ve epidural anestezi grupları ölçümsel veriler yönünden normal dağılım şartlarını taşıdığı için student's T testi ile, zaman içerisindeki değişimleri değerlendirmek için genel ve epidural anestezi grupları ayrı ayrı tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi ile değerlendirildi. Niteliksel veriler yönünden epidural ve genel anestezinin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak alındı.

## 4. BULGULAR

### Demografik Veriler

Hastaların demografik verileri Tablo 1’de gösterildi. Gruplar arasında yaş, cinsiyet, ameliyat süreleri ve kros klemp süreleri açısından istatistiksel anlamlı olarak fark görülmedi ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 1. Hastaların Demografik Verileri**

	<b>Grup G</b>	<b>Grup E</b>	<b>P</b>
Yaş (yıl)	60,67 ± 10,55	60,43 ± 11,16	0,944
Cinsiyet E/K	18/3	15/6	0,454
Ameliyat süresi (dk)	175 ± 25,4	170 ± 35,6	0,606
Kros klemp süresi (dk)	62 ± 15,5	60,2 ± 16,4	0,685

## Hemodinamik Veriler

### a) Kalp Hızı

İki grubun kalp hızı değerlerinin karşılaştırılmasında cerrahi başlamadan önceki kalp hızı (KH 1) değerleri ile Klemp konulmadan 5 dakika önce ölçülen kalp hızı değerlerinin (KH 2) Grup E'de, Grup G'den istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü (Tablo 2).

**Tablo 2. KH Değerleri (vuru/dk)**

<b>KH</b>	<b>Grup G</b>	<b>Grup E</b>	<b>P</b>
<b>KH 1</b>	82,48 ± 18,09	68,48 ± 12,42	<b>0,006*</b>
<b>KH 2</b>	76,00 ± 18,94	65,86 ± 11,00	<b>0,042*</b>
<b>KH 3</b>			
<b>KH 4</b>	81,67 ± 25,76	78,95 ± 19,51	0,702
<b>KH 5</b>	83,48 ± 15,12	83,38 ± 17,42	0,985
<b>KH 6</b>	91,38 ± 13,94	94,57 ± 11,88	0,43
<b>KH 7</b>	92,00 ± 11,20	93,57 ± 10,26	0,638
<b>KH 8</b>	92,48 ± 10,26	94,14 ± 10,35	0,603
<b>KH 9</b>	96,05 ± 13,61	90,00 ± 11,57	0,129
<b>KH 10</b>	90,00 ± 11,62	90,29 ± 12,42	0,939
<b>KH 11</b>	84,00 ± 10,31	83,62 ± 10,43	0,906

### b) Ortalama Arter Basıncı

İki grubun ortalama arter basıncı değerlerinin karşılaştırılmasında klemp konulmadan 5 dakika önce ölçülen ortalama arter basıncı değerlerinin grup E'de, Grup G'den istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü.(p;0,027, Tablo 3)

**Tablo 3. Ortalama Arter Basıncı Değerleri (mm Hg)**

OAB	Grup G	Grup E	P
<b>OAB 1</b>	92,38 ± 20,98	89,95 ± 16,11	0,676
<b>OAB 2</b>	72,48 ± 14,10	62,67 ± 13,67	<b>0,027*</b>
<b>OAB 3</b>	65,71 ± 11,73	62,62 ± 11,32	0,39
<b>OAB 4</b>	64,57 ± 10,98	61,33 ± 11,57	0,358
<b>OAB 5</b>	68,62 ± 13,16	67,95 ± 11,20	0,861
<b>OAB 6</b>	74,05 ± 8,37	76,71 ± 19,14	0,562
<b>OAB 7</b>	81,43 ± 14,62	82,48 ± 12,71	0,806
<b>OAB 8</b>	86,38 ± 16,52	88,29 ± 15,21	0,7
<b>OAB 9</b>	78,10 ± 11,36	82,48 ± 10,98	0,211
<b>OAB 10</b>	81,29 ± 12,26	80,62 ± 9,19	0,843
<b>OAB 11</b>	74,86 ± 10,83	80,48 ± 12,85	0,133

### c) Periferik Oksijen Satürasyonu

Periferik oksijen satürasyon değerlerinde istatistiksel anlamlı olarak farklılık görülmedi (Tablo 4).

**Tablo 4. Periferik Oksijen Satürasyon Değerleri (%)**

SaO <sub>2</sub>	Grup G	Grup E	P
<b>(SaO<sub>2</sub>) 1</b>	97,14 ± 2,76	97,90 ± 2,23	0,332
<b>(SaO<sub>2</sub>) 2</b>	98,76 ± 1,93	98,29 ± 2,53	0,587
<b>(SaO<sub>2</sub>) 3</b>	97,67 ± 1,82	98,52 ± 2,15	0,172
<b>(SaO<sub>2</sub>) 4</b>	98,43 ± 1,69	98,57 ± 1,83	0,794
<b>(SaO<sub>2</sub>) 5</b>	98,90 ± 1,30	99,19 ± 0,92	0,417
<b>(SaO<sub>2</sub>) 6</b>	98,76 ± 1,30	98,48 ± 1,56	0,524
<b>(SaO<sub>2</sub>) 7</b>	98,29 ± 2,10	98,10 ± 1,67	0,747
<b>(SaO<sub>2</sub>) 8</b>	98,67 ± 1,74	98,24 ± 1,64	0,417
<b>(SaO<sub>2</sub>) 9</b>	98,00 ± 1,26	98,14 ± 1,31	0,722
<b>(SaO<sub>2</sub>) 10</b>	97,62 ± 2,01	98,10 ± 1,51	0,391
<b>(SaO<sub>2</sub>) 11</b>	97,95 ± 1,71	97,62 ± 1,65	0,526

## Kan Gazı Verileri

### a) pH Değerleri

p H değerlerinin karşılaştırılmasında klemp açıldıktan 30 ve 60 dakika sonra ölçülen değerlerinin (pH 5, pH 6) Grup E'de, Grup G'den istatistiksel olarak anlamlı normal pH değerine daha yakın olduğu görüldü (p; 0,019, p; 0,010 Tablo 5).

**Tablo 5. pH Değerleri**

pH	Grup G	Grup E	P
pH 1	7,36 ± 0,04	7,36 ± 0,06	1
pH 2	7,33 ± 0,04	7,36 ± 0,05	0,087
pH 3	7,38 ± 0,06	7,39 ± 0,04	0,773
pH 4	7,38 ± 0,05	7,39 ± 0,04	0,429
pH 5	7,35 ± 0,04	7,38 ± 0,04	<b>0,019*</b>
pH 6	7,32 ± 0,03	7,35 ± 0,04	<b>0,010*</b>
pH 7	7,34 ± 0,04	7,36 ± 0,04	0,118
pH 8	7,36 ± 0,06	7,38 ± 0,05	0,187
pH 9	7,38 ± 0,05	7,41 ± 0,04	0,07
pH 10	7,39 ± 0,03	7,40 ± 0,04	0,321
pH 11	7,40 ± 0,02	7,41 ± 0,04	0,249

### b) PO<sub>2</sub> Değerleri

İki grubun karşılaştırılmasında belirlenen takip dönemlerinde ölçülen PO<sub>2</sub> değerleri arasında istatistiksel anlamlı olarak farklılık görülmedi (Tablo 6).

**Tablo 6. PO<sub>2</sub> Değerleri (mm Hg)**

PO <sub>2</sub>	Grup G	Grup E	P
(PO <sub>2</sub> ) 1	138,31 ± 81,80	149,12 ± 78,57	0,665
(PO <sub>2</sub> ) 2	309,65 ± 94,52	283,76 ± 116,05	0,433
(PO <sub>2</sub> ) 3	217,62 ± 52,67	237,90 ± 67,64	0,285
(PO <sub>2</sub> ) 4	242,24 ± 71,52	248,79 ± 86,04	0,79
(PO <sub>2</sub> ) 5	247,00 ± 93,05	269,52 ± 83,15	0,413
(PO <sub>2</sub> ) 6	258,21 ± 130,97	195,33 ± 76,77	0,065
(PO <sub>2</sub> ) 7	170,71 ± 64,75	189,66 ± 103,83	0,482
(PO <sub>2</sub> ) 8	177,72 ± 90,15	144,02 ± 47,90	0,138
(PO <sub>2</sub> ) 9	139,63 ± 32,08	135,97 ± 36,01	0,729
(PO <sub>2</sub> ) 10	150,20 ± 45,66	154,32 ± 63,17	0,81
(PO <sub>2</sub> ) 11	118,48 ± 37,93	125,87 ± 42,61	0,556

### c) PCO<sub>2</sub> Değerleri

İntraoperatif ve postoperatif diğer takip dönemlerinde ölçülen pCO<sub>2</sub> değerleri yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı olarak farklılık görülmedi (Tablo7).

**Tablo 7. PCO<sub>2</sub> Değerleri**

PCO <sub>2</sub>	Grup G	Grup E	P
(PCO <sub>2</sub> ) 1	45,39 ± 6,07	45,64 ± 9,21	0,919
(PCO <sub>2</sub> ) 2	38,78 ± 4,29	36,53 ± 7,16	0,226
(PCO <sub>2</sub> ) 3	33,48 ± 4,92	33,56 ± 4,60	0,956
(PCO <sub>2</sub> ) 4	34,18 ± 3,74	32,66 ± 4,11	0,219
(PCO <sub>2</sub> ) 5	36,47 ± 4,25	34,51 ± 3,57	0,122
(PCO <sub>2</sub> ) 6	40,74 ± 4,85	38,28 ± 6,16	0,157
(PCO <sub>2</sub> ) 7	41,56 ± 5,04	38,58 ± 4,56	0,052
(PCO <sub>2</sub> ) 8	40,23 ± 6,32	37,99 ± 5,82	0,24
(PCO <sub>2</sub> ) 9	38,60 ± 4,73	37,25 ± 4,91	0,367
(PCO <sub>2</sub> ) 10	39,60 ± 4,56	38,33 ± 5,98	0,446
(PCO <sub>2</sub> ) 11	39,66 ± 4,36	38,20 ± 4,62	0,297

### Biyokimyasal ölçümler

#### a) İMA

İki grubun İMA değerlerinin karşılaştırılmasında klemp açıldıktan 10, 60 dakika, 12 ve 24 saat (postoperatif) sonra (İMA4, İMA6, İMA10, İMA11) ölçülen İMA değerlerinin Grup E'de Grup G'den istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu görüldü (Tablo 8).

Ayrıca grup içi karşılaştırmada hem Grup G, hem de Grup E'de İMA değerlerinin istatistiksel anlamlı olarak dalgalanmalar gösterdiği görüldü.

**Tablo 8. İMA Değerleri (ABSU, absorbance unit)**

İMA	Grup G	Grup E	P
İMA 1	0,65 ± 0,08	0,68 ± 0,11	0,295
İMA 2	0,91 ± 0,12	0,87 ± 0,14	0,364
İMA 3	0,90 ± 0,06	0,91 ± 0,06	0,534
İMA 4	0,92 ± 0,06	0,86 ± 0,06	<b>0,007*</b>
İMA 5	0,85 ± 0,15	0,86 ± 0,06	0,757
İMA 6	0,75 ± 0,12	0,66 ± 0,08	<b>0,007*</b>
İMA 7	0,65 ± 0,12	0,61 ± 0,09	0,256
İMA 8	0,67 ± 0,12	0,70 ± 0,17	0,475
İMA 9	0,65 ± 0,07	0,62 ± 0,09	0,274
İMA 10	0,74 ± 0,09	0,67 ± 0,09	<b>0,035*</b>
İMA 11	0,78 ± 0,08	0,70 ± 0,07	<b>0,024*</b>



**b) MDA**

Intraoperatif ve postoperatif takip dönemlerinde ölçülen MDA değerlerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmedi. Ancak grup içi karşılaştırmada hem Grup G, hem de Grup E’de MDA değerinin istatistiksel anlamlı olarak dalgalanma gösterdiği AKK açıldıktan sonraki değerlerde artış olduğu görüldü (Tablo 9).

**Tablo 9. MDA Değerleri (mcmol/L)**

<b>MDA</b>	<b>Grup G</b>	<b>Grup E</b>	<b>P</b>
<b>MDA 1</b>	0,22 ± 0,08	0,25 ± 0,09	0,272
<b>MDA 2</b>	0,30 ± 0,27	0,32 ± 0,27	0,809
<b>MDA 3</b>	0,17 ± 0,09	0,30 ± 0,35	0,102
<b>MDA 4</b>	0,11 ± 0,04	0,14 ± 0,05	0,074
<b>MDA 5</b>	0,26 ± 0,24	0,20 ± 0,11	0,341
<b>MDA 6</b>	0,83 ± 0,63	0,77 ± 0,77	0,802
<b>MDA 7</b>	0,37 ± 0,21	0,30 ± 0,16	0,306
<b>MDA 8</b>	0,33 ± 0,12	0,34 ± 0,15	0,688
<b>MDA 9</b>	0,30 ± 0,20	0,36 ± 0,22	0,372
<b>MDA 10</b>	0,28 ± 0,14	0,28 ± 0,23	0,120
<b>MDA 11</b>	0,34 ± 0,16	0,35 ± 0,22	0,872

### c) TOS

İki grubun TOS değerleri karşılaştırıldığında AKK açıldıktan 30, 60 dk, 2ve 3 saat sonraki değerler Grup E'de Grup G'den istatistiksel olarak anlamlı düşük bulundu (Tablo 10).

Ayrıca grup içi karşılaştırmada hem Grup G, hem de Grup E'de TOS değerinin istatistiksel anlamlı olarak dalgalanma gösterdiği görüldü

**Tablo 10. TOS Değerlerleri (milimol/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)**

TOS	Grup G	Grup E	P
TOS 1	5,97 ± 1,06	6,96 ± 3,09	0,18
TOS 2	7,96 ± 5,10	9,05 ± 8,21	0,618
TOS 3	9,17 ± 3,15	8,63 ± 4,31	0,64
TOS 4	9,44 ± 4,14	9,73 ± 4,23	0,82
TOS 5	15,40 ± 7,03	10,84 ± 5,34	<b>0,026*</b>
TOS 6	14,93 ± 5,11	11,77 ± 4,26	<b>0,031*</b>
TOS 7	16,75 ± 10,40	9,75 ± 3,44	<b>0,006*</b>
TOS 8	14,08 ± 5,70	10,63 ± 5,05	<b>0,041*</b>
TOS 9	10,01 ± 5,23	10,64 ± 5,97	0,717
TOS 10	6,96 ± 2,82	6,26 ± 2,15	0,371
TOS 11	5,76 ± 1,03	6,26 ± 1,08	0,128

**a) TAS**

İki grubun TAS değerlerinin karşılaştırılmasında klemp açıldıktan 3, 6 ve 12 saat sonra ölçülen TAS değerlerinin Grup E'de, Grup G'den istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu görüldü (Tablo 11).

Grup içi karşılaştırmada hem Grup G hem de Grup E'de TAS değerinin istatistiksel anlamlı olarak dalgalanma gösterdiği görüldü.

**Tablo 11. TAS Değerleri (milimol/trolox ekuvalan/L)**

<b>TAS</b>	<b>Grup G</b>	<b>Grup E</b>	<b>P</b>
<b>TAS 1</b>	1,39 ± 0,31	1,37 ± 0,25	0,817
<b>TAS 2</b>	0,97 ± 0,16	1,08 ± 0,23	0,105
<b>TAS 3</b>	1,02 ± 0,31	1,02 ± 0,25	0,974
<b>TAS 4</b>	1,04 ± 0,27	1,07 ± 0,22	0,771
<b>TAS 5</b>	1,09 ± 0,33	0,99 ± 0,28	0,334
<b>TAS 6</b>	1,01 ± 0,22	1,04 ± 0,29	0,702
<b>TAS 7</b>	1,18 ± 0,31	1,17 ± 0,23	0,938
<b>TAS 8</b>	1,13 ± 0,21	1,27 ± 0,22	<b>0,036*</b>
<b>TAS 9</b>	1,07 ± 0,24	1,25 ± 0,20	<b>0,014*</b>
<b>TAS 10</b>	1,03 ± 0,23	1,18 ± 0,22	<b>0,032*</b>
<b>TAS 11</b>	0,98 ± 0,22	1,02 ± 0,24	0,551

\*İstatistiksel olarak anlamlı p<0,05

## 5. TARTIŞMA

Kalp cerrahisinde, cerrahi tekniğin yanı sıra, operasyon esnasında oluşabilecek miyokardiyal hasar, mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Bu hasarı en düşük düzeyde tutmak amacıyla yapılan her türlü işlem miyokardiyal koruma olarak değerlendirilir. Yetersiz koruma nedeniyle meydana gelmiş miyokard hasarı erken dönemde, mortaliteye ve yüksek doz mekanik ya da farmakolojik destek ihtiyacına neden olurken, geç dönemde genelde miyokardiyal fibrozis olarak kendisini göstermektedir.

Kalp cerrahisi sırasında AKK'in konulmasından sonra kalp devre dışı kalmakta ve myokard bir müddet, arrest amacıyla 20 dk da bir uygulanan kardiyopleji solusyonu kullanımı hariç, perfüze olmamaktadır. AKK'in kaldırılmasından sonra iskemik kalmış dokulara yüksek miktarda oksijen içeren kanın yeniden girmesiyle koroner damar yatağında lökosit ve trombosit birikimiyle mikrovasküler tıkanıklıklar oluşmakta, permeabilite artışı sonucu ödem meydana gelmekte ve reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu durum da endotelial disfonksiyona yol açmaktadır. Endotel dokusu normalde sempatik aktiviteye cevap olarak  $\beta$  agonistlerin vazodilatatör etkiyi gösterdiği yerdur. Endotelial disfonksiyon gelişirse  $\beta$  agonist vazodilatatör etki ortadan kalkar ve  $\alpha$  agonist vazokonstrüktör etki meydana gelir. Bu olaylar sonucu güçlü vazokonstrüktör etkilere sahip olan endotelin-1'in oluşumu ve reperfüzyon sonrasında serbest oksijen radikallerinin kan konsantrasyonundaki artışın net sonucu olarak koroner vazokonstrüksiyon oluşur ve myokardın kan akımında azalma meydana gelir. Ayrıca reperfüzyonla birlikte pro ve anti inflamatuvar sitokinlerin salınımı, nötrofil granülosit ve trombosit aktivasyonu ve çeşitli SOR'nin üretimi sonucu hücrel hasar başlamış olur. Reperfüzyonla birlikte artmış SOR vücuttaki TOS'yi yükseltir ve TAS'nin yetersiz kalmasına neden olabilir. Yeterli olmayan TAS sonucu DNA yapısında, proteinlerde ve lipid içeren yapılarda ciddi bozulmalar meydana gelir ve zaten miyokardiyal fonksiyonları bozuk olan böyle hastalarda cerrahi girişim sıkıntılı klinik durumlara yol açabilir.

Açık kalp cerrahisinde AKK'in kaldırılması ve reperfüzyondan sonra karşılaşılan en önemli sorunlardan birisi kalp ritmindeki düzensizliklerdir. Reperfüzyon sonrası ventriküler fibrilasyon oranının % 60-70 civarında olduğu bildirilmiştir (85,86,87). Artmış SOR'nin kalbin kontraksiyonunun yanı sıra ritmi üzerinde de negatif etkilerinin olduğu aşıkardır. Özellikle ritm problemlerini ortadan kaldırmak için kardiyopleji solusyonuna lokal anestezi eklenmesinin yanı sıra YTEA uygulamaları da sıklıkla başvurulan yöntemler olmuştur.

Cerrahi stres yanıtı, ameliyat sonrası morbiditeyi belirleyen en önemli faktörlerden biridir. KPB gibi majör girişimlerde cerrahi stresi en aza indirmek ve miyokardın korunmasına katkıda bulunmak amacıyla cerrahi ve anestezi teknikleri sürekli gelişmektedir. Bu yöntemlerden birisi de yüksek torakal epidural anestezi (YTEA) tekniğidir. Bu yöntemin en önemli avantajları mükemmel yakın bir ağrı kontrolü, derin nefes alabilme sonucu daha iyi pulmoner fonksiyonlar, erken ekstübasyon ve sempatik blokaj sonucu kardiyak koruma olarak sıralanmıştır (88). Ayrıca ameliyat sonrası morbiditeyi, hastanede kalış süresini ve maliyeti önemli ölçüde azalttığı, anti iskemik ve miyokard koruyucu etkisinin bulunduğu ifade edilmiştir (3,4). YTEA'nin bahsedilen bütün bu olumlu etkilerini kardiyak sempatik innervasyonun (T1-5) selektif blokajı sonucu iskemik miyokardın oksijen kullanım ve sunum dengesini iyileştirerek yaptığı bildirilmiştir (5). YTEA, spazm olmuş koroner damarlarda dilatasyon yapar ve endokardiyal/epikardiyal kan akımı oranını yükselterek miyokard kan akımını artırır, iskemik bölgelerdeki perfüzyonu iyileştirir. Ayrıca ventriküler ve supraventriküler aritmilerde azalmaya sebep olur, kalp ritminin ve kan basıncının optimum düzeyde tutulmasını sağlar ve kalbin ön ve art yükünü azaltarak kardiyak fonksiyonların düzelmesine katkıda bulunur.

YTEA'nin yukarıda bahsedilen bu avantajlarından dolayı açık kalp cerrahisinde kullanılmasının yanı sıra son zamanlarda YTEA reperfüzyon hasarını engellemek amacıyla kullanılmaya başlanmış ve bu amaçla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bizim çalışmamızdakine benzer bir yöntemle Gonca ve ark (89) YTEA'nin kardiyoprotektif etkilerini araştırmak için çalışma yapmışlar, genel anestezi ve genel anestezi ile kombine edilmiş YTEA'nin etkilerini iskemi esnasında anjiogenesi ve kollateral gelişimini sağlayan vasküler endotelial growth faktör (VEGF) ve kalbin nörojenik regülasyonunda rol oynayan indüklenmiş nitrik oksit (i-NOS) düzeylerine bakarak ve hemodinamik fonksiyonları değerlendirerek araştırmışlardır. Çalışmaları sonucunda YTEA'nin iskemik

kalpte aritmi insidansını azalttığını, hemodinamik fonksiyonları iyileştirdiğini ve VEGF ve i-NOS düzeylerini arttırarak vasküler permeabilite artışı, neovaskülarizasyon sağlaması sonucu İRH'ni azalttığını belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da epidural anestezi ile sempatik blokaj sonucu taşiaritmilerin engellendiğini, daha iyi bir perfüzyon sonucu özellikle AKK açıldıktan sonraki erken dönemlerde kan pH'sının daha fizyolojik düzeylerde kaldığını söyleyebiliriz. Asidozun daha az olması YTEA'nin İRH'nda pozitif katkısı olduğu şeklinde yorumlanabilir.

YTEA'nin iskemi-reperfüzyonun indüklediği inflamatuvar cevap, intestinal lipid peroksidasyonu, oksidatif stres ve mukozal apoptozis üzerine olan etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada Bedirli ve ark (90) mezenterik iskemi-reperfüzyon modeli oluşturmuşlar ve bir gruba epidural kateterden lokal anestezi vermişlerdir. 12 saatlik bir reperfüzyondan sonra kan gazları, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-1 $\beta$ , MDA, glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve myeloperoksidaz düzeylerine bakmışlar ve intestinal yaralanma skorunu değerlendirmişlerdir. Çalışmaları sonucu epidural anestezi grubunda sitokin düzeylerinin, MDA'nın ve myeloperoksidazın azaldığını, antioksidan enzim düzeyinin (TAS) arttığını bulmuşlardır. Bunun sonucunda da epidural anestezinin reperfüzyon sonrası inflamatuvar cevabı azaltarak İRH'ni azalttığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda AKK kaldırılıp reperfüzyon başladıktan hemen sonra yapılan ölçümlerde MDA düzeyinin her iki grupta da hızlı bir artış gösterdiği, bu artışın AKK sonrası 2. saatten sonradan azalmaya başladığı görülmektedir. Lipid peroksidasyonunun bir göstergesi olarak kabul edebileceğimiz bu durumla birlikte İMA düzeyleri arasındaki farklılık dikkat çekmektedir. Reperfüzyondan hemen sonraki ölçümlerde İMA düzeyi epidural anestezi grubunda daha az görülmektedir. Yine benzer şekilde 12 ve 24 saat sonraki ölçümlerde de İMA düzeyleri epidural grubunda daha az görülmektedir. Bu bulguları epidural anestezinin İRH üzerine olan olumlu etkileri olarak değerlendirmek mümkün olabilir.

Bizim çalışmamızda epidural anestezinin İRH üzerine olan etkilerini asıl ortaya koyan bulgular TOS ve TAS düzeyleri olarak göze çarpmaktadır. TOS düzeyleri AKK kaldırıldıktan sonraki ilk 3 saati kapsayan erken dönemde sadece genel anestezi uygulanan grupta hızlı bir artış gösterirken epidural anestezi grubunda bu artışın oldukça sınırlandırılmış olduğu görülmektedir. TAS düzeylerine bakacak olursak AKK kaldırılmasından 3 saat sonrasında itibaren ölçülen değerler epidural anestezi grubunda

diğer gruba göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Epidural anestezinin gerek kalp hızı ve hemodinami üzerine olan olumlu etkileri gerekse perfüzyonu koruyarak kan pH'sını normal sınırlarda tutması antioksidan kapasite üzerine olumlu etki yapmış ve oksidan hasara karşı koruyucu olarak TAS seviyesinin diğer gruptan daha yüksek kalmasını sağlamıştır. Bu bulgular Bedirli ve arkadaşlarının ratlar üzerindeki araştırmaları sonucu epidural anestezinin TAS'yi arttırdığı, reperfüzyona bağlı inflamatuvar cevabı azalttığı yargısına ulaştıkları çalışmanın sonuçları ile de uyumludur (91). Öte yandan epidural anestezinin bu pozitif etkisinin MDA düzeyleri bakımından gösterilememiş olması çalışmamızda diğer SOR düzeylerine bakmamış olmamızın bir eksiklik olduğunu düşündürmektedir. Belki de superoksit dismutaz, myeloperoksidaz gibi oksidan düzeyi yansıtan parametrelere de bakmış olsaydık bunu daha net olarak görebilecektik.

Torasik epidural anestezinin koroner arter bypass cerrahisinde intraoperatif ve postoperatif dönemde myokardiyal fonksiyonlar üzerine olan etkilerini araştırdıkları klinik çalışmalarında Kılıçkan ve ark (92). genel anestezi ve genel anesteziye ilave edilmiş epidural anestezi yaparak oluşturdukları çalışma gruplarını ejeksiyon fraksiyonuna göre iyi ventrikül fonksiyonlu ( $EF \geq 41$ ) ve kötü ventrikül fonksiyonlu ( $EF \leq 39$ ) olmak üzere kendi içlerinde de ikişer gruba ayırmışlar, değerlendirme için kardiyak indekse ve reperfüzyon sonrası ventriküler fibrilasyon oranlarına bakmışlardır. Ejeksiyon fraksiyonu iyi olan hastalarda kardiyak indeks ler arasında fark bulunmazken kötü ventrikül fonksiyonlu hastalarda epidural anestezi ilave edilen gruptaki kardiyak indeks diğer gruptan daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca epidural ilave edilen iyi veya kötü ventrikül fonksiyonlu her iki grupta da kardiyak indeks ameliyat öncesi ölçülen bazal değerlerden daha yüksek bulunmuştur. Epidural uygulanmayan gruplar arasında ise bazal değerlere göre anlamlı bir fark bulamamışlardır. Ayrıca kötü ventrikül fonksiyonlu hastalardaki epidural kullanılan grupta ventriküler fibrilasyon oranını epidural kullanılmayan gruba göre anlamlı olarak daha az bulmuşlardır. Çalışmaları sonucunda torakal epidural anestezinin, özellikle kötü ventrikül fonksiyonuna sahip hastalarda, reperfüzyon sonrasında kardiyak indekse olumlu etkilerinin olduğunu, aritmi insidansını azalttığını ve inotropik destek ihtiyacını da azaltarak faydalı etkilere sahip olduğunu dile getirmişlerdir.

Yukarıda anlatılanlar doğrultusunda kendi çalışmamızla ilgili, eksiklik olarak kabul edilebilecek, bazı hususlar dikkat çekmektedir. Öncelikle her ne kadar hastaların kalp hızı, kan basıncı, kan gazları ve periferik oksijen satürasyonlarına bakarak klinik durumunu

değerlendirmiş olsak bile kardiyak out put veya kardiyak indekse bakmamış olmamızın ve AKK sonrası ritm analizi yapmamış olmamızın böyle klinik bir çalışma için bir eksiklik olduğu söylenebilir. Böyle yapmış olsaydık YTEA'nin biyokimyasal düzeyde gördüğümüz faydalı etkilerini klinik olarak da görebilecek ve daha net ifadelerle böyle hastalarda YTEA'yi İRH'nı önlemeye yönelik olarak tavsiye edebilecektik. Ayrıca MDA seviyelerinde anlamlı bir farklılık olmamasına rağmen TOS seviyesinin epidural kullanılmayan grupta daha yüksek olması oksidan enzimlere de bakılmasının gerekliliğini ortaya koymaktadır. Son bir nokta olarak laktat seviyelerine bakmak ta reperfüzyon sonrası durumu değerlendirmek adına faydalı olabilirdi.

Bütün bunların sonucunda, açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda, genel anesteziye ilave edilmiş epidural anestezinin AKK kaldırıldıktan sonraki dönemlerde reperfüzyon hasarına bağlı olarak artan İMA düzeylerindeki artışı sınırladığını, oksidan kapasiteyi azaltırken antioksidan kapasiteyi arttırdığını, daha iyi bir ritm ve perfüzyonla kan pH'sının daha fizyolojik sınırlar içinde kalmasını sağladığını gördük. Sonuç olarak iskemi sonrası reperfüzyonun yaşandığı bu tür olgularda genel anesteziye ilave edilen epidural anestezinin İRH'nı azalttığı ve klinik kullanımının faydalı olabileceği kanısındayız.



## 6. SONUÇLAR

Açık kalp cerrahisinde genel anesteziye ilave edilmiş torakal epidural analjezinin, reperfüzyon hasarı üzerine olan etkilerini araştırdığımız bu çalışmamızın sonucunda;

- Epidural analjezi uygulanan hastalarda IRH 'nın daha az olduğunun bir göstergesi olarak kabul edebileceğimiz reperfüzyon sonrası İMA yükselmeleri daha az görülmüştür.
- Reperfüzyonla birlikte oksidan enzimler ve oksidan seviyede epidural uygulanmayan hastalarda daha fazla artış görülmüştür.
- Epidural uygulanan hastalarda reperfüzyon sonrası daha geç dönemlerde antioksidan seviyede diğer gruba göre anlamlı artışlar görülmüştür.
- Bu sonuçlarla birlikte genel anesteziye ilave edilmiş epidural anestezinin iskemi-reperfüzyon hasarı üzerine koruyucu etkileri olduğu kanaatine varılmıştır. Ancak bu konuda daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

## 7. ÖZET

### **AÇIK KALP CERRAHİSİNDE GENEL ANESTEZİYLE BİRLİKTE OLAN TORAKAL EPİDURAL ANESTEZİ VE ANALJEZİNİN REPERFÜZYON HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİ**

Açık kalp cerrahisinde, neredeyse tüm hastalar bir miktar miyokardiyal hasar görürler. Bu hasarın nedenlerinden biri de iskemi reperfüzyon hasarıdır. Bizim çalışmamızda analjezik özelliği çok iyi bilinen ve bu nedenle üst batın ve toraks bölgesini ilgilendiren ameliyatlarda sıklıkla kullanılan, genel anesteziye ilave edilmiş torakal epidural analjezinin, açık kalp cerrahisi sırasında miyokard dokusunda oluşan reperfüzyon hasarı üzerine olan etkilerinin araştırılması hedeflendi.

Çalışmamız KTÜ Tıp Fakültesi Farabi Hastanesi Ameliyathanesi ve Kardiyovasküler cerrahi ameliyat odasında, postoperatif takipler ise Kardiyovasküler Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesinde gerçekleştirildi. Çalışma etik kurul onayı alındıktan sonra, kardiyak cerrahi geçirecek ASA 2-3 indeksinde, 18-80 yaş arası toplam 40 hastada yapıldı. Tüm hastalar anestezi öncesi standart değerlendirildi ve onam formu alındı.

Cerrahiye alınacak bütün hastalara invaziv ve noninvaziv monitörizasyon (EKG, periferik O<sub>2</sub> satürasyonu, invaziv arteriyel monitörizasyon, ısı, bispektral indeks, idrar monitörizasyonu, santral venöz kateterizasyon) yapıldı. Ayrıca kontraendikasyon olmayan tüm hastalara genel anesteziye ilave olarak intraoperatif ve postoperatif analjezi amaçlı torakal epidural kateter yerleştirildi. Hastaların elektrolit, hemoglobin, kan şekeri, kan gazı değerleri takip edilerek kaydedildi.

Epidural kateterizasyon için herhangi bir kontraindikasyon olmayan ilk 20 hasta epidural+genel anestezi (GrupE) grubunu oluşturdu. Epidural kateterizasyon yerleştirilmeyen ilk 20 hasta ise genel anestezi (Grup G) grubunu oluşturdu.

Operasyon odasında kalp hızı, non invaziv kan basıncı ve periferik oksijen satürasyonu monitorize edildikten sonra kan örneklemeleri için arteriyel kanülasyon yapıldı. Grup E'ye T<sub>5</sub>-T<sub>6</sub> aralığından epidural kateter yerleştirildi ve 10 mg levobubivakain ile standart epidural analjezi uygulandı. Epidural kateterden 10mg/saat levobubivakain infüzyonu başlanıp postoperatif 48 saate kadar bu infüzyona devam edildi. Epidural kateter yerleştirilemeyen hastaların intraoperatif ve postoperatif analjezisi fentanil infüzyonu ile sağlandı.

Cerrahi başlamadan önce İMA, MDA, TAS, TOS ve kan gazı değerleri için kanülasyon yapılan arterden ilk kan örneği bu aşamada alındı. Bu sırada kalp hızı, kan basınçları, periferik oksijen satürasyonu kaydedildi. Daha sonra fentanil, rokuronyum ve tiyopental ile standart genel anestezi induksiyonu yapıp hastalar entübe edildi. Anestezi idamesi % 50-50 O<sub>2</sub>-hava karışımı içinde %1-2 sevofluran ile yapıldı. Diğer kan örneklemeleri ve vital parametreler kayıtları Aortik kros klemp (AKK) konulmadan 5 dk önce, AKK kaldırılmadan 5 dk önce, AKK açıldıktan 10, 30, 60 dk ve 2, 3, 6, 12, 24 saat sonra olmak üzere toplam 11 defa yapıldı.

Cerrahi bittikten sonra hastalar Kalp Damar Cerrahisi Yoğun Bakım Ünitesine nakledildi. Postoperatif yoğun bakım ünitesinde kalp hızı, kan basınçları, periferik oksijen saturasyonu planlanan saatlerde kaydedildi. Aynı şekilde İMA, MDA, TAS, TOS ve kan gazı değerlerine bakabilmek için kan alındı ve hastanemizin Biyokimya Araştırma Labraturarın da çalışıldı.

Çalışmamızda İki grubun İMA değerleri karşılaştırıldığında AKK açıldıktan 10, 60 dk ve 12, 24 saat sonra ölçülen İMA değerlerinin Grup E'de Grup G'den düşük olduğu, TOS değerleri karşılaştırıldığında AKK açıldıktan 30, 60 dk ve 2, 3 saat sonraki değerlerin Grup E'de Grup G'den düşük olduğu, TAS değerleri karşılaştırıldığında klemp açıldıktan 3, 6 ve 12 saat sonra ölçülen TAS değerlerinin Grup E'de Grup G'den yüksek olduğu, ancak MDA değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında fark olmadığı görüldü. Aynı şekilde iki grubun hemodinamik parametrelerinden kalp hızı değerleri karşılaştırıldığında cerrahi başlamadan önceki kalp hızı değerleri ile AKK konulmadan 5 dk önce ölçülen kalp hızı değerlerinin Grup E'de Grup G'den düşük olduğu, ortalama arter basıncı değerleri karşılaştırıldığında ise AKK konulmadan 5 dk önce ölçülen ortalama arter basıncı değerlerinin Grup E'de Grup G'den düşük olduğu görüldü.

Çalışmamızın sonucunda, açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda, genel anesteziye ilave edilmiş epidural anestezinin AKK kaldırıldıktan sonraki dönemlerde reperfüzyon hasarına bağlı olarak artan İMA düzeylerindeki artışı sınırladığını, oksidan kapasiteyi azaltırken antioksidan kapasiteyi arttırdığını gördük. Sonuç olarak iskemi sonrası reperfüzyonun yaşandığı bu tür olgularda genel anesteziye ilave edilen epidural anestezinin İskemi reperfüzyon hasarı (İRH) nı azalttığı ve klinik kullanımının faydalı olabileceği kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Kardiyovasküler cerrahi, torakal epidural analjezi, iskemi-reperfüzyon hasarı.

## **8. SUMMARY**

### **THE EFFECTS OF THORACIC EPIDURAL ANESTHESIA WITH GENERAL ANESTHESIA ON REPERFUSION INJURY IN OPEN HEART SURGERY**

In open-heart surgery, almost all patients suffer a little of myocardial damage. One reason for this damage is ischemia-reperfusion injury. In our study, it has been aimed to search the effects of thoracic epidural analgesia, added to general anesthesia, of which analgesic properties are well-known and therefore often used in surgeries involving the upper abdomen and chest area on myocardial tissue reperfusion damage during open heart surgery.

Our study has been performed at Farabi Hospital Operating Room and Cardiovascular Surgery Operating Room, Faculty of Medicine, KTU, and postoperative follow-up has been performed in the Cardiovascular Surgical Intensive Care Unit. After Ethics Committee's approval, the study has been performed on a total of 40 patients, who would have cardiac surgery and were in ASA 2-3 index, between 18-80 years of age. All patients have been evaluated as standard before anesthesia and consent form has been obtained.

Invasive and noninvasive monitoring (ECG, peripheral O<sub>2</sub> saturation, invasive arterial monitoring, heat, bispectral index, and urine monitoring, central venous catheterization) has been performed to all patients to have surgery. In addition, thoracic epidural catheter has been placed to all patients without contraindications for intra-operative and postoperative analgesia in addition to general anesthesia. Electrolyte, hemoglobin, blood glucose and blood gas values of the patients have been recorded.

The first 20 patients without contraindications for epidural catheterization formed the epidural + general anesthesia group (Group E). The first 20 patients who haven't been placed epidural catheter formed the general anesthesia group (Group G).

In the operating room, after monitoring the heart rate, non-invasive blood pressure and peripheral oxygen saturation, arterial cannulation has been performed for blood sampling. Epidural catheter has been placed to Group E in T5-T6 intervertebral area and standard epidural analgesia was performed with 10 mg levobupivacain. 10 mg/h levobupivacain infusion has been started from epidural catheter and this infusion has been continued for up to 48 hours postoperatively. Intra-operative and postoperative analgesia of the patients, who weren't placed the epidural catheter, has been provided with fentanyl infusion.

Before the surgery, first blood sample has been taken at this stage from the artery of cannulation for IMA, MDA, TAS, TOS, and blood gas values. Meanwhile, heart rate, blood pressure and peripheral oxygen saturation have been recorded. Then, performing the induction of standard general anesthesia to all patients with fentanyl, rocuronium and thiopental, patients were intubated. Anesthesia has been maintained with 1-2 % sevoflurane in the 50-50% O<sub>2</sub>-air mixture. Other blood sampling and vital parameters records has been recorded totally 11 times; 5 min before the aortic cross clamp (ACC) being placed, 5

minutes before removing the ACC, 10, 30, 60 minutes and 2, 3, 6, 12, 24 hours later removing the ACC.

After the surgery, the patients have been transferred to Cardiac Surgery Intensive Care Unit. In postoperative intensive care unit, heart rate, blood pressure and peripheral oxygen saturation have been recorded in the hours of scheduled. In the same way, blood has been taken for the values of IMA, MDA, TAS, TOS and blood gas, and it has been studied at Biochemistry Research Lab of our hospital.

In our study, it has been noticed that IMA values, which have been measured 10, 60 minutes and 12, 24 hours later the ACC removes, are lower in Group E than Group G after comparison of IMA values of two groups, that TOS values, which have been measured 30 and 60 minutes and 2 and 3 hours later the ACC removes, are lower in Group E than Group G after comparison of TOS values, that TAS values, which have been measured 3,6 and 12 hours later the clamp, are higher in Group E than Group G after comparison of TAS values, but that MDA values haven't differed in two groups after the comparison of MDA values. In the same way, when heart rate values, which is one of the hemodynamic parameters of two groups, are compared, it has been noticed that values, before the surgery and the values of heart rate 5 minutes before the ACC being placed, are lower in Group E than Group G, and that the mean arterial pressure, which have been measured 5 minutes before the AKK being placed, are lower in group E than Group G when we compare the mean arterial pressure values.

As a result of our study, on patients performed open-heart surgery, we have noticed that epidural anesthesia, which has been added to general anesthesia, limits the increase in IMA levels which are growing depending on the reperfusion injury after the periods of ACC is removed, reduces oxidant capacity at the same time increasing the antioxidant capacity. In conclusion, in this kind of cases where reperfusion after ischemia exists, we believe that epidural anesthesia added to general anesthesia reduces ischemia-reperfusion injury and that its clinical use may be beneficial.

**Key Words:** Cardiovascular Surgery, thoracic epidural anesthesia, ischemia reperfusion injury.

## 9. KAYNAKLAR

1. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000, 47: 446-456.
2. Assad-Morell JL, Wallance RB, Elveback LR, et al: Serum enzyme data in diagnosis of myocardial infarction during or early after aortacoronary saphenous vein bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:851.
3. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78:606-17.
4. Carli F, Klubien K. Thoracic epidurals: is analgesia all we want? *Can J Anaesth* 1999;46(5 Pt 1):409-14.
5. Blomberg S, Emanuelsson H, Kvist H, Lamm C, Ponten J, Waagstein F, et al. Effects of thoracic epidural anesthesia on coronary arteries and arterioles in patients with coronary artery disease. *Anesthesiology* 1990;73:840-7.
6. Kock M, Blomberg S, Emanuelsson H, Lomsky M, Stromblad SO, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress-induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990;71:625-30.
7. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2001;93:853-8.
8. Kalaycı G: Durdurulmuş kalpte retrograd perfüzyonun myokardı korumadaki etkinliği. Doçentlik tezi. İstanbul 1980
9. Abd-Elfattah AS, Jessen ME, Hanan SA, Tuchy G, Wechsler S: Is adenosine 5'-triphosphate derangement or free-radikal-mediated injury the major cause of ventricular dysfunction during reperfusion? *Circ* 82 (suppl. IV): 341-50,1990.
10. Menasche P, Grousset C, Gauduel Y, Mouas C, Piwnica A: Prevention of hydroxyl radical formation: A critical concept for improving cardioplegia. *Circ* 76 (suppl V): 180, 1987.

11. Buckberg GD: Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93:127-39,1987.
12. Opie LH: Reperfusion injury and its pharmacologic modification. *Circ* 80:1049-62,1989.
13. Zimmerman ANE, Hulsmann WC: Paradoxical influence of calcium ions on the permeability of the isolated rat heart. *Nature* 211:646-47,1960.
14. Hearse DJ, Tosaki A: Free radicals and calcium: Simultaneous interacting triggers as determinants of vulnerability to reperfusion induced arrhythmias in the rat heart. *J Mol Celi Cardiol* 20:213-23,1988.
15. Skipper ER, Lust RM, Morrison RF, Sun YS, Austin; EH, Chitwood WR: Superior protection of severe hypertrophy using retrograde coronary sinus cardioplegia. *Circ* 78 (suppl II): 184,1988.
16. Kusuoka H, Porterfield JK, Weisman HF: Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium: Depressed Ca<sup>2+</sup> activation of contraction as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest* 79:950-61,1987.
17. Ferrari R, Ceconi C, Curello S: Intracellular effects of myocardial ischemia and reperfusion: Role of calcium and oxygen. *Eur Heart J* 7 (suppl A):3-12,1987.
18. Moran SV, Chuaqui B, Irarrazaval MJ, Thomsen P, Navarro M, Urzua J, Maturana G: Ultrastructural myocardial preservation during coronary artery surgery: A controlled perspective, randomized study in humans. *Ann Thorac Surg* 41:79-84,1986.
19. Sjostrand F, Ailen B, Buckberg GD, Okamoto F, Young H, Bugyi N, Beyersdorf F, Barnard J, Leaf J: Studies of controlled reperfusion after ischemia IV. Electron microscopic studies. *J Thorac Cardiovasc. Surg* 92:513-24,1986. *Cer. Derg.* 1994; 2:313-317
20. Kloner RA, Arimie RB, Kay GL, et al. Evidence for stunned myocardium in humans: a 2001 update. *Coron Artery Dis*, 2001; 12: 349-356.
21. Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. *J Clin Invest*, 1975; 56: 978-985.
22. Bolli R. Oxygen-derived free radicals and postischemic myocardial dysfunction ("stunned myocardium"). *J Am Coll Cardiol*, 1988; 12: 239-249.

23. Kaeffer N, Richard V, Francois A, et al. Preconditioning prevents chronic reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction in rats. *Am J Physiol*, 1996; 271 (3 Pt 2): H842–H849.
24. Piper HM, Meuter K, MD, Schafer C. Cellular Mechanisms of Ischemia-Reperfusion Injury. *Ann Thorac Surg*, 2003; 75: 644-648.
25. Kaeffer N, Richard V, Francois A, et al. Preconditioning prevents chronic reperfusion-induced coronary endothelial dysfunction in rats. *Am J Physiol*, 1996; 271 (3 Pt 2): H842–H849.
26. Viehman GE, Ma XL, Lefer DJ, Lefer AM. Time course of endothelial dysfunction and myocardial injury during coronary arterial occlusion. *Am J Physiol*, 1991; 261 (3Pt 2): H874–H881.
27. Lefer AM, Lefer DJ. The role of nitric oxide and cell adhesion molecules on the microcirculation in ischaemia–reperfusion. *Cardiovasc Res*, 1996; 32: 743-751.
28. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The “no-reflow” phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*, 1974; 54: 1496-1508.
29. Kloner RA, Rude RE, Carlson N, et al. Ultrastructural evidence of microvascular damage and myocardial cell injury after coronary artery occlusion: which comes first? *Circulation*, 1980; 62: 945-952.
30. Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction: pathophysiology and therapy. *Circulation*, 2000; 101: 2981–2988.
31. Mann JM, Roberts WC. Rupture of the left ventricular free wall during acute myocardial infarction: analysis of 138 necropsy patients and comparison with 50 necropsy patients with acute myocardial infarction without rupture. *Am J Cardiol*, 1988; 62: 847–859.
32. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. In: Duran E, eds. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, Cilt II, 2004; 1:1091-1106.
33. Atay Y, Okur FF. Kalp cerrahisinde miyokard korunması. In: Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarıoğlu T, eds. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. Ankara: MN Medikal ve Nobel, 2004; 7:151-69.
34. Posacıoğlu H, Apaydın AZ, Çalkavur T, Uç H. Pompasız Koroner Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma. *Ana Kar Der*. 2001; 1:197-201.
35. Alex J, Ansari J, Guerrero R, Yogarathnam J, Cale AR, Griffin SC, Cowen ME, Guvendik L. Comparison of the immediate post-operative outcome of two different myocardial protection strategies: antegrade-retrograde cold St Thomas blood



- cardioplegia versus intermittent cross-clamp fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2003;2:584-8
36. Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE, Lundy EF, Gassmann CJ. Applicability of noncardioplegic coronary bypass to high risk-patients. Selection of patients, technique and clinical experience in 3000 patients. *J. Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;103:230-7.
  37. Beyersdorf F, Allen BS, Buckberg GD. Myocardial protection with antegrated blood cardioplegia. *Advanced Therapy in Cardiac Surgery*; Franco KL, Verrier ED, editors. BC Decker Inc, Hamilton-London-St Louis. pp: 38-50,1999
  38. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7:491-8.
  39. Buckberg GD. Myocardial protection during adult cardiac operations. Glenn's Thoracic and Cardiovascular surgery. Baue AA, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS editors. Fifth edition, Volume II, Appleton & Lange, pp:1417-1441, 1995.
  40. Liu S, Carpenter RL. Epidural anesthesia and analgesia:their role in postoperative outcome. *Anesthesiology* 1995; 82: 1474-506.
  41. Hamilton FN, Feigl EO. Coronary vascular sympathetic betareceptor innervation. *Am J Physiol* 1976;230:1569-1576.
  42. Katsuda Y, Egashira K, Ueno H, et al. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opener pinacidil augments beta 1-adrenoceptor-induced coronary vasodilation in dogs. *Am J Physiol* 1996;270:H2210-5.
  43. Cason BA, Shubayev I, Hickey RF. Blockade of adenosine triphosphatesensitive potassium channels eliminates isoflurane-induced coronary artery vasodilation. *Anesthesiology* 1994;81:1245-1255.
  44. Goodson AR, Leibold JM, Gutterman DD. Inhibition of nitric oxide synthesis augments centrally induced sympathetic coronary vasoconstriction in cats. *Am J Physiol* 1994;267:H1272-8.
  45. Heusch G, Deussen A. The effects of cardiac sympathetic nerve stimulation on perfusion of stenotic coronary arteries in the dog. *Circ Res* 1983;53:8-15.
  46. Miller VM, Vanhoutte PM. Muscular and endothelial responsiveness to alpha adrenergic activation in canine bloodvessels. *Physiologist* 1984;27:282-286.
  47. Cousins M, Bromage I'. Epidural neural blockade. In: Cousins M, Bridenbaugh I', eds. *Neural blockade*. Philadelphia: JB Lippincott, 1980:253-360.

48. Blomberg S, Emanuelsson H, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia and central hemodynamics in patients with unstable angina pectoris. *Anesth Analg* 1989;69:558-562.
49. Saada M, Catoire I, Bonnet F, et al. Effect of thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia on segmental wall motion assessed by transesophageal echocardiography. *Anesth Analg* 1992;75:329-335.
50. Brown BG. Coronary vasospasm: observations linking the clinical spectrum of ischemic heart disease to the dynamic pathology of coronary atherosclerosis. *Arch Intern Med* 1981;141:716-722.
51. Davis RF, Deboer LW, Maroko PR. Thoracic epidural anesthesia reduces myocardial infarct size after coronary artery occlusion in dogs. *Anesth Analg* 1986;65:711-717.
52. Blomberg S, Curelaru I, Emanuelsson H, et al. Thoracic epidural anaesthesia in patients with unstable angina pectoris. *Eur Heart J* 1989;10:437-444.
53. Hotvedt R, Platou ES, Refsum H. Electrophysiological effects of thoracic epidural anesthesia in the dog heart in situ. *Cardiovasc Res* 1983;17:259-266.
54. Chan MY, Pronovost PJ. Clinical utility of biomarkers in myocardial injury. *Curr Opin Anaesthesiology* 2004; 17: 49-55.
55. Montagnana M, Lippi G, Regis D et al. Evaluation of cardiac involvement following major orthopedic surgery. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 1340-1346.
56. Berenshtein E, Mayer , Goldberg C, et al. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol*. 1997 Nov;29(11):3025-34.
57. Bar-Or D, Curtis G, Rao N et al. Characterization of the CO<sub>2</sub>-Ni<sup>2+</sup>-binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin: an insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. *Eur J Biochem* 2001; 268:42-47.
58. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311–5.
59. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem* 2003; 49:581–5.
60. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective

- percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J* 2001;141: 985–91.
61. Mc Cord, J.M.: Human disease, free radicals and oxidant/antioksidant balance. *Clinical Biochemistry*, 26:351-357, 1993.
  62. Nordberg, J. and Arner, S.J. : Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system. *Free Radical Biology & Medicine*, 31(11):1287-1312, 2001.
  63. Agarwal, A., Gupta, S., Sharma, R.K. : Role of oxidative stress in female reproduction. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3:28, 2005.
  64. Sinatra, S.T., De Marco, J. : Free radicals, oxidative stress, oxidized low density lipoprotein (LDL), and the heart: Antioxidants and other strategies to limit cardiovascular damage. *Connecticut Medicine*, 59(10):579-587, 1995.
  65. Knight, J.A. : Free radicals, antioksidants aging and disease. AACC Press, Washington D C, 1999, p.1-61.
  66. Gate, L., Paul, J., Nguyen Ba, G., Tew, K.D., Tapiero, H. : Oxidative stress induced in pathologies: the role of antioxidants. *Biomed & Pharmacother*, 53:169-180, 1999.
  67. Sevanian, A., Ursini, F.: Lipid peroxidation in membrane and low density lipoproteins: similarities and differences. *Free Radical Biology and Medicine*, 29:306-311,2000.
  68. Akkuş İ. Serbest radikaller ve fizyolojik etkileri.: Mimoza Yayınları, Konya, 1995, s.1 128.
  69. Aviram, M.: Malondialdehit affects the physico-chemical and biological characteristics of oxidized low density lipoprotein. *Atherosclerosis*, 34:141-143, 1990.
  70. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12 Pt 2):1819-28.
  71. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:136-47.
  72. Akkuş, İ., Serbest radikaller ve fizyopatolojik etkileri, Mimoza yayınları, Konya, (1995).
  73. Akgül E, İlhan N, İlhan N, Halifeoğlu İ. Tip II Diabetes mellitusta lipid peroksidasyonu ve eritrosit antioksidan enzim aktiviteleri. *Türk Biyokimya Dergisi* 1999; 3: 28-33

74. Granado F, Olmedilla B, Gil-Martinez E, Blanco I, Millan I, Rojas-Hidalgo E. Carotenoids, retinol and tocopherols in patients with insulin-dependent diabetes mellitus and their immediate relatives. *Clin Sci (Lond)* 1998; 94: 189-95
75. Rao VA, Agarwal S. Role of antioxidant lycopene in cancer and heart disease. *J Am Coll Nutr* 2000; 19: 563-569
76. Terada LS. Hypoxia-reoxygenation increases O<sub>2</sub>-efflux which injures endothelial cells by an extracellular mechanism. *Am J Physiol* 1996;270(3 Pt 2): H945-50.
77. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-93.
78. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-oksidan dengesi etkileyen koşullar. *Klinik Geliflim* 1998;11:336-41.
79. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12 Pt 2):1819-28.
80. Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:136-47.
81. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. In: Armstrong D, editor. *Free Radicals in Diagnostic Medicine*. New York: Plenum Press; 1994. p. 1-15.
82. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med*. 2000; 19:311-315
83. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004;37 (2):112-9.
84. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005;38 (12):1103-11.
85. Tischer E, Mitchell R, Hartman T, Silva M, Gospodarowicz D, Fiddes JC et al. The human gene for vascular endothelial growth factor. Multiple protein forms are encoded through alternative exon splicing. *J Biol Chem* 1991;266:11947-54.
86. Hashimoto E, Ogita T, Nakaoka T, Matsuoka R, Takao A, Kira Y. Rapid induction of vascular endothelial growth factor expression by transient ischemia in rat heart. *Am J Physiol* 1994; 267:H1948-54.
87. Fukuchi M, Hussain SN, Giaid A. Heterogeneous expression and activity of endothelial and inducible nitric oxide synthases in end-stage human heart failure:

- their relation to lesion site and beta adrenergic receptor therapy. *Circulation* 1998; 98:132-9.
88. Kock M, Blomberg SG, Emanuelsson H, Lomsky M, Stromblad SO, Ricksten SE. Thoracic epidural anesthesia improves global and regional left ventricular function during stress induced myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1990; 71: 625-30.
  89. Gonca S, Kılıçkan L, Dalçık C, Dalçık H, Byındır O. The cardioprotective effects of thorocal epidural anesthesia are induced by the expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in cardiopulmonary bypass surgery. *J Cardiovascular Surg* 2007; 48: 93-102.
  90. Bedirli N, Akyürek N, Kurtipek O, Kavutcu M, Kartal S, Bayratar AC. Thoracic epidural bupivacaine attenuates inflammatory response, intestinale lipid peroxidation, oxidative injury, and mucosal apopitosis induced by mesentheric ischemia/reperfusion. *Anesth Analg*. 2011 Aug 24.
  91. Kiliçkan L, Solak M, Bayindir O. Thoracic epidural anesthesia preserves myocardial function during intraoperative and postoperative period in coronary artery bypass grafting operation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2005 Dec;46(6):559-67.