

**T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
ANABİLİMDALI**

**PREOPERATİF TRİMETAZİDİN KULLANIMININ
AORTOKORONER BYPASS AMELİYATLARINDA
TOTAL OKSİDATİF DURUM
TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE
OKSİDATİF STRES İNDEKSİNE ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Aydemir KOÇARSLAN

**Tez Danışmanı
Yrd.Doç.Dr Abdüssemet HAZAR.**

ŞANLIURFA

2011

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Akut miyokard infarktüsü sanayileşmiş uluslarda olduğu gibi ülkemizde de tek başına en sık ölüm nedenidir. Ülkemizde ilk koroner bypass ameliyatının yapıldığı 1974 yılından beri koroner bypass cerrahisi hızlı bir aşama kaydetmiş ve bugün en sık uygulanan cerrahi operasyonlardan biri olmuştur. Koroner bypass ameliyatında miyokard korunması konusunda daha önce yapılan çalışmaların ışığında yapılan bu çalışmanın daha daha sonra yapılacak çalışmaları aydınlatması dileğiyle.

Uzmanlık tezimin yürütülmesi sırasında değerli düşünce ve katkılarıyla bana destek olan, mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmama yardımcı olan başta değerli tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Abdüsemet HAZAR'a, kalp damar cerrahisi konusunda ufuklarımızı açan değerli anabilim dalı başkanımız Yrd. Doç. Dr. Mustafa GÖZ'e, asistanlık eğitimimde emeği geçen Prof. Dr. Mehmet Halit ANDAÇ'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Göğüs Cerrahisi konusunda deneyim kazanmamızı sağlayan sayın Doç. Dr. İbrahim Can KÜRKÇÜOĞLU'na tez çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY'a, tezimin hazırlanması konusunda yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Mehmet VURAL'a, Dr. Hakim ÇELİK'e ve Abdullah TAŞKIN'a, asistan arkadaşlarım Dr. Deniz DEMİR'e, Dr. Mehmet Salih AYDIN 'a, Dr. Cüneyt ŞELLİ'ye, Dr. Abbas Heval DEMİRKOL'a, teşekkürlerimi sunarım. Zorlu ve uzun asistanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen sevgili eşim Sezen KOÇARSLAN'a ve canım çocuklarım Selin ve Alpay KOÇARSLAN'a ve bugünlere gelmemi sağlayan fedakar aileme teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II
ŞEKİL DİZİNİ	III
TABLO LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aortokoroner Bypass Ameliyatı	3
2.2. Aortokoroner Bypass Cerrahisinde Miyokard Korunması	3
2.2.1. Miyokardın Kardiyopulmoner Bypass Öncesi Korunması	4
2.2.2. Miyokardın Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Korunması	5
2.2.3. Kardiyopulmoner Bypass Sonrası Miyokard Korunması	8
2.3. Aortokoroner Bypass Ameliyatında İskemi Reperfüzyon Hasarı	10
2.3.1. Serbest Radikaller	11
2.3.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri	19
2.3.3. Total Oksidatif Stres (TOS)	22
2.3.4. Antioksidan Savunma Sistemleri	22
2.3.5. Total Antioksidan Seviye (TAS)	27
2.3.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	27
2.4. Trimetazidine	28
2.4.1. Trimetazidin Formülü	28
2.4.2. Trimetazidin Kullanım Endikasyonları	28
2.4.3. Trimetazidin Çalışma Mekanizması	28
2.4.5. Trimetazidin İskemi Karşıtı Etkinliği	29
2.4.6. Trimetazidin Antioksidan Etkisi	29
2.4.7. Trimetazidin Farmakokinetiği	30
2.4.8. Trimetazidin Yan Etkileri	30
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Hasta Seçimi	31
3.2. Preoperatif Hazırlık	31
3.3. Anestezi	31
3.4. Cerrahi Teknik	32
3.5. Örnek Alımı ve Ölçümler	32
3.6. İstatistik	33
4. BULGULAR	34
4.1. TAS Değerleri Açısından Sonuçlar	36
4.2. TOS Değerleri Açısından Sonuçlar	38
4.3. OSİ Değerleri Açısından Sonuçlar	40
4.4. Koroner Sinüs Kan Örneklerinde TAS, TOS, OSİ Ölçümleri Değerlendirilmesi	42
5. TARTIŞMA	43
6. SONUÇ	49
7. KAYNAKLAR	50

ŞEKİL DİZİNİ

SAYFA

Şekil 2.1. Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi	17
Şekil 2.2. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin vücuttaki etkileri	19
Şekil 4.1. TAS zaman içinde değişim grafiği	37
Şekil 4.2. TOS zaman içinde değişim grafiği	39
Şekil 4.3. OSİ zaman içinde değişim grafiği	41

TABLO LİSTESİ

	SAYFA
Tablo 2.1. Oksijen türevi bileşikler	12
Tablo 2.2. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler	16
Tablo 2.3. Hücrede ekzojen SOR kaynağı olarak suçlanan faktörler	18
Tablo 4.1.a. Hastaların demografik verileri	35
Tablo 4.1.b. Operasyonel veriler	35
Tablo 4.2. Venöz kan örneklerinde TAS değerleri	36
Tablo 4.3. Venöz kan örneklerinde TOS değerleri	38
Tablo 4.3. Venöz kan örneklerinde OSİ değerleri	40
Tablo 4.4. TMZ kullananlarda koroner sinüs kan örnekleri değerleri	42
Tablo 4.5. TMZ kullanmayanlarda koroner sinüs kan örnekleri değerleri	42

KISALTMALAR

AF	: Atriyal fibrilasyon
ATP	: Adenozin trifosfat
AVR	: Aort kapak replasmanı
BSA	: Vücut yüzey alanı
C	: Karbon
CO₂	: Karbondioksit
CCT	: Kros klemp süresi
CPBT	: Kardiyopulmoner bypass süresi
DİC	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
eNOS	: Endotelyal nitrik oksit sentaz
eNOS-KO	: Endotelyal nitrik oksit sentaz knock-out
ETS	: Elektron transport sistemi
GC	: Guanilat siklaz
GSH	: Glutatyon
GSH-Px	: Glutatyon peroksidaz
GST	: Glutatyon-S-Transferaz
HNO₃	: Nitrik asit
HO·	: Hidroksil
HOCl	: Hipoklorid
H₂O₂	: Hidrojen Peroksit
HT	:Hipertansiyon
iNOS	: Uyarılabilir nitrik oksit sentaz
İRH	: İskemi reperfüzyon hasarı
İSO	: İsoprenalin
KABG	: Koroner arter bypass greftleme

KAH	: Koroner arter hastalığı
KBY	: Kronik böbrek yetmezliği
KDH	: Ksantin dehidrogenaz
KO	: Ksantin oksidaz
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPB	: Kardiyopulmoner bypass
KPBÖK	: Kardiyopulmoner bypass öncesi koroner sinüs venöz kan örneği
KPBÖV	: Kardiyopulmoner bypass öncesi venöz kan örneği
KPBSK	: Kardiyopulmoner bypass sonrası koroner sinüs venöz kan örneği
KPBSV	: Kardiyopulmoner bypass sonrası venöz kan örneği
LAD	: Left anterior desendan arter
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
LOOH	: Lipid hidroperoksit
LT	: Lökotrien
MI	: Miyokard infarktüsü
NAD⁺	: Nikotinamid adenin dinükleotid okside formu
NO[•]	: Nitrik oksit
NO₂[•]	: Azot dioksit
N₂O₃	: Dinitrojen trioksit
NOS	: Nitrik oksit sentaz
O₂[•]	: Superoksit
O₂^{↑↓}	: Singlet Oksijen
O₃	: Ozon
ONOO[•]	: Peroksinitrit
ONOOH	: Peroksinitröz asit
OSİ	: Oksidatif stres indeksi
PCO₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PG	: Prostaglandinler
PK	: Fosfokreatin
PMNL	: Polimorfonükleer lökositler
PTKA	: Perkütan translüminal anjioplasti
PUFA	: Çoklu doymamış yağ asitleri
RNA	: Ribonükleik asit

RO[•] : Alkoksil
ROO[•] : Peroksil
SOD : Süperoksit dismutaz
SOR : Serbest oksijen radikali
SVO : Serebrovasküler olay
TAS : Total antioksidan seviye
TAOK : Total antioksidan kapasite
TMZ : Trimetazidin
TOS : Total oksidatif durum

ÖZET

PREOPERATİF TRİMETAZİDİN KULLANIMININ AORTOKORONER BYPASS AMELİYATLARINDA TOTAL OKSİDATİF DURUM TOTAL ANTİOKSİDAN KAPASİTE VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİNE ETKİLERİNİN İNCELENMESİ

Amaç: Aortokoroner bypass cerrahisinde kardiyopulmoner bypass cihazının kullanımına bağlı iskemi reperfüzyon hasarı meydana gelmektedir. Kardiyopulmoner bypass esnasında oluşan iskemi reperfüzyon hasarını azaltmak için kardiyopleji solüsyonlarına çeşitli antioksidanlar eklenmiş, diğer bazı çalışmalarda ise ameliyat öncesi ve sonrası dönemde hastalara oral antioksidanlar verilmiştir. Trimetazidin de bu antioksidanlardan biridir. Çalışmamızda aortokoroner bypass cerrahisi öncesi oral trimetazidin kullanımının ve bypass cerrahisinin total oksidatif stres, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksine etkisi incelenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem ve Gereçler: Bu çalışmaya 2008- 2009 yılları arasında Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde elektif şartlarda ameliyata alınan 35 hasta dahil edilmiştir. Hastalardan 17 tanesine ameliyattan iki hafta önce trimetazidin verilmiş, 18 tanesine verilmemiştir. Hastalardan ameliyat öncesi, ameliyat esnası ve ameliyat sonrasında venöz ve kardiyopulmoner bypass öncesi ve sonrası dönemde koroner sinüs kanları alınmıştır. Alınan kanlar heparinle yıkanmış tüplere konulup santrifüj edilerek plazması ayrılmış ve daha sonra çalışılmak üzere -80 derecede bekletilmiştir. Çalışma sonunda total oksidatif stres ve total antioksidan kapasite ELISA yöntemiyle çalışılmış ve sonuçlara göre oksidatif stres indeksi hesaplanmıştır. Total antioksidan kapasite, total oksidatif stres ve oksidatif stres indeksi değerleri üzerinde ameliyat stresi ve trimetazidin kullanımının etkisi olup olmadığı çok değişkenli analiz (Tekrarlayan varyans analizi: Repeated measures of analysis of variance [ANOVA]) ile incelenmiştir.

Bulgular: Trimetazidin kullanımının total antioksidan kapasite, total oksidatif stres ve oksidatif stres indeksi üzerinde istatistiksel anlamlı etkisi olmadığı tespit edildi ($p>0,05$), ancak tekrarlayan ölçümlerde oksidatif stres parametrelerinde ameliyat stresinin etkilerini yansıtacak şekilde istatistiksel anlamlı değişiklikler saptandı ($p<0,05$).

Sonuçlar: Total antioksidan kapasite, total oksidatif stres, oksidatif stres indeksi değerleri, aortokoroner bypass cerrahisi öncesi trimetazidin kullanımından etkilenmezken, ameliyat stresinden anlamlı oranda etkilenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Aortokoroner bypass cerrahisi; oksidatif stres indeksi; trimetazidin; total antioksidan kapasite; total oksidatif stres.

ABSTRACT

EVALUATION of the IMPACT of PREOPERATIVE TRIMETAZIDINE USE on TOTAL OXIDATIVE STATUS, TOTAL ANTIOXIDANT STATUS and OXIDATIVE STRESS INDEX in PATIENTS UNDERGOING AORTOCORONARY BYPASS SURGERY

Aim: Cardiopulmonary bypass pump that is used in aortocoronary bypass surgery is well-established to be associated with reperfusion injury. In previous studies, antioxidant agents -including trimetazidine- were either added to cardioplegia solutions or were preoperatively or postoperatively given PO to limit reperfusion injury. With the present study we aimed to evaluate the impact of preoperative PO trimetazidine use on total oxidative status, total antioxidant status, oxidative stress index in patients undergoing aortocoronary bypass surgery.

Materials and Methods: Thirty-five patients undergoing elective bypass surgery in our institution at 2008-2009 were included in the study. 17 patients were grouped as trimetazidine group to take preoperative trimetazidine PO for two weeks, whereas 18 cases were grouped as controls. Venous blood samples were drawn preoperatively, peroperatively and postoperatively whereas coronary sinus blood samples were drawn before and after cardiopulmonary bypass. Blood samples taken into heparinised tubes were centrifuged to separate plasma and then the plasma samples were stored at -80°C until analysis. Total oxidative status and total antioxidant status were analyzed with ELISA whereas oxidative stress index was calculated by using total oxidative status and total antioxidant status. Repeated measures of analysis of variance (ANOVA) was used to test the influence of operative stress and trimetazidine use on total oxidative status, total antioxidant status and oxidative stress index.

Results: Trimetazidine had no impact on total oxidative status, total antioxidant status and oxidative stress index ($p>0,05$), whereas repeated measurements of total oxidative status, total antioxidant status and oxidative stress index have revealed significant impact of operative stress on oxidative parameters ($p<0,05$).

Conclusion: Preoperative trimetazidine use had no impact on total oxidative status, total antioxidant status and oxidative stress index contrary to significant influence of operative stress on oxidative parameters.

Keywords: Aortocoronary bypass surgery; oxidative stress index; total antioxidant status; total oxidative status, trimetazidine.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisinde operasyon sırasında oluşan miyokard hasarı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir ve ameliyattaki teknik başarıyı gölgeleyebilmektedir. Miyokard hasarı postoperatif erken dönemde hastanın kaybına veya yüksek doz inotrop kullanımı ile intraaortik balon pompası ihtiyacına yol açarken, postoperatif geç dönemde de miyokardial fibrozis gelişimi ile kendini göstermektedir (1). Bundan dolayı miyokard korunması uzun ve kısa dönem morbidite ve mortalitenin ve buna bağlı maliyetlerin azaltılması açısından önemlidir.

Miyokardiyal korunmada sağlanan gelişmeler büyük ölçüde kardiyak fizyoloji, metabolizma ve iskemi-reperfüzyon hasarlarının (İRH) doğalarının anlaşılması ile sağlanmıştır (1). Kardiyak operasyonlar başlangıçta atan kalp üzerinde yapılmıştır (1). Ancak yapılan kardiyak operasyonların çeşitliliğinin artması çoğu ameliyatta kardiyopulmoner bypass (KPB) uygulamasını zorunlu hale getirmiştir. KPB ve elektif kardiyak arrest yöntemlerinin uygulanması cerrahlara kansız bir ortamda ve süre olarak daha rahat operasyon yapma imkanı tanımıştır, ancak KPB sırasında oluşturulan geçici iskemi sonrasında oluşan reperfüzyon hücre ve mitokondri hasarına neden olmaktadır. Oluşan İRH bazen geçici fonksiyon kaybına, hücre ölümüne ve hatta kalıcı fonksiyon kaybına neden olabilmektedir.

KPB esnasında oluşan İRH'ni azaltmak için kardiyopleji solüsyonlarına çeşitli antioksidanlar eklenmiş bazende preoperatif ve postoperatif dönemde hastalara oral antioksidanlar verilmiştir. İskemiye uğramış miyokard dokusunda oksidan maddeler artar. Kross klempin kaldırılmasıyla parsiyel oksijen basıncı yüksek olan kanın koroner yatağına dolması ortamda oksidatif stres oluşturabilecek molekülleri artırır. Artan zararlı serbest oksijen radikalleri (SOR) ile hücreleri bu radikallerden koruyacak antioksidan sistemler arasındaki denge bozulur (1). Böylece ortamda SOR artarak hücre hasarını hızlandırır. Buna oksidatif stres denilir. Fazladan olan her oksijen molekülünün bağlanıp zararsız hale getirilmesi

için dört hidrojen atomu gereklidir. Bu ya dış kaynaktan sağlanacaktır veya iskemi sonrası hasarlanmış plazma membranı katlarındaki bazı kimyasal bileşiklerden alınacaktır. Bu durum plazma membran hasarını arttırır.

Trimetazidin (TMZ) iskemik dokularda oluşan anaerobik solunumu durdurup aerobik solunumun devam etmesini sağlayan ve lipolizi engelleyen bir piperazin türevidir. Bu çalışmada amacımız preoperatif TMZ kullanımının açık kalp cerrahisinde myokardı İRH'na karşı korumasının etkinliğini araştırmaktır. Bu amaçla TMZ kullanan ve kullanmayan hastalarda ameliyat öncesi ve sonrası dönemde sistemik venöz kan ve koroner sinüs kanında total oksidatif durum (TOS), total antioksidan kapasite (TAS) ve oksidatif stres indeksi (OSİ) ölçüldü ve karşılaştırıldı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Aortokoroner Bypass Ameliyatı

Akut miyokard infarktüsü sanayileşmiş uluslarda tek başına en sık ölüm nedenidir. Amerika Birleşik Devletlerinde her yıl 1,5 milyon insan miyokard infarktüsü geçirmekte ve bunların yaklaşık 500.000'i ölmektedir (2). Ülkemizde de koroner arter hastalığına (KAH) bağlı miyokard infarktüsü en sık ölüm nedenidir. Revaskülarizasyon KAH tedavisinde esas temeli oluşturur. KAH'da revaskülarizasyon girişiminin iki temel amacı vardır. Yaşam kalitesini yükseltmek ve yaşam süresini uzatmak. Yapılan randomize çalışmalarda Koroner Arter Bypass Greftleme Ameliyatının (KABG) Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti (PTKA) ve medikal tedaviye üstün olduğu bulunmuştur. Yine yapılan randomize çalışmalarda sol ana koroner ve /veya proksimal Left Anterior Desendan Arter (LAD)' de içine alan üç damar tutulumu olan, sol ventrikül disfonksiyonu gelişmiş hastalarda cerrahinin medikal tedaviye göre yaşam süresini uzattığı gösterilmiştir (1). Bugün KABG ameliyatı Türkiye'de ve dünyada en yaygın yapılan ameliyatlardan biridir.

2.2. Aortokoroner Bypass Cerrahisinde Miyokard Korunması

Aortokoroner bypass cerrahisinde miyokard korunması postoperatif mortalite ve morbiditeyi etkilemekte ve ameliyat esnasındaki teknik başarıları gölgeleyebilmektedir. Bu nedenle yetersiz miyokard korunması kardiyak operasyonlar sonrası görülen mortalitenin en önemli nedenidir (1). Preoperatif,

operatif ve postoperatif dönemlerde uygulanan prosedürler sayesinde günümüzde miyokard korunması başarıyla yapılmaktadır.

2.2.1. Miyokardın Kardiyopulmoner Bypass Öncesi Korunması

Hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi ve düşük kardiyak debi KPB öncesi miyokardiyal disfonksiyona yol açan önemli durumlardır.

2.2.1a. Hipotansiyon

Hipotansiyon özellikle otonömler metabolizmasını kaybetmiş kalplerde subendokardiyal kan akımının azalmasına ve iskemiye yol açmaktadır (1). Ortalama basınç 50 mm Hg'nin altına düştüğünde genel perfüzyon bozulmasına bağlı olarak miyokardın beslenmesi bozulacaktır. Klinikte bu durum sıklıkla manüplasyona , hipovolemiye ve anestezi ilaçlarına bağlı gelişebilir (3).

2.2.1b. Hipertansiyon

Ortalama basınç 90 mm Hg üzerine çıkması ile periferik vasküler rezistans ile sol ventrikül diastol sonu basıncı artar ve subendokardiyal perfüzyon bozulur. Klinikte aşağıdaki koşullar hipertansiyona neden olabilir.

- Beta blokörlerin rebound etkisi
- Antihipertansif tedavinin kesilmesi
- Anestezi ilaçlarının etkisi, sternotomi, göğüs retraksiyonuna bağlı refleks sempatik stimülasyon (3).

2.2.1c. Taşikardi veya Bradikardi

Taşikardi koroner arterlerin diastolik dolma sürelerini kısaltarak iskemiye neden olmaktadır. Özellikle aort stenozlu olgularda taşikardiden kaçınılmalıdır. Bradikardi ise aort yetmezliği olan olgularda subendokardiyal perfüzyonu önemli ölçüde bozmaktadır.

2.2.1d. Düşük Kalp Debisi

KPB öncesi düşük kardiyak debi tüm vücut perfüzyonunu olumsuz etkilediği gibi miyokard fonksiyonunuda bozar. Bu olgular için intraaortik balon pompası kullanımı ile miyokardın sunu ihtiyaç enerji dengesinin sağlanması postoperatif miyokard fonksiyonlarının yeterli olması için gereklidir (1).

2.2.1e. Ventriküler Fibrilasyon ve Ventriküler Distansiyon

Ventriküler fibrilasyon ve distansiyon, subendokardiyal kan akımının azalmasına ve miyokardın oksijen kullanımının artmasına yol açar. Buckberg'in yaptığı çalışmalarda 1 saat boyunca fibrilatörle fibrile edilen kalplerde kabul edilemez düzeylerde miyokardiyal iskemik hasar olduğu gözlemlenmiştir (1).

2.2.2. Miyokardın Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Korunması

KPB sırasında uzamış vücut dışı dolaşım küçük partikül embolileri ve diğer nedenlerle subendokardiyal mikro dolaşımın bozulmasına neden olur. Yeterli

koroner perfüzyon sağlandığı zaman; vücut dışı dolaşımın üç saate kadar miyokard metabolizması üzerinde aşırı zararlı etkisi olmaz. Miyokard sunu ihtiyaç dengesinin KPB sırasında koruması myokard korunmasının temelidir. Sunu ihtiyaç dengesini etkileyen faktörlerden en önemlileri hipotermi, farmakolojik elektromekanik arrestin tam sağlanması ve ventriküler dekompresyondur. Bunun yanında yetersiz miyokard perfüzyonu nedenleri olarak, koronerlere partikül veya hava embolisi, aşırı inotropik destek, uzamış KPB, uzamış kross klemp süresi sayılabilir (1).

2.2.2a. Hipotermi

Hipotermi KPB esnasında metabolik ihtiyaçların azaltılması için kullanılmaktadır. Bigelow ilk olarak 25-28 derece arasındaki hipotermi ile kalbin belli oranda iskemik hasardan korunduğunu göstermiştir. Brown-Harrison 1958 yılında ısı değiştirici cihazı kullanıma sunduktan sonra vücut dışı dolaşım ile birlikte hipotermi uygulanması başlamıştır. Hipoterminin çeşitli yararlı etkileri vardır. Bunlar; kalbin ve tüm vücudun metabolik ihtiyaçları ve oksijen tüketimi azalır. Perfüzyon akım oranının azalmasını böylece pompanın kan elemanlarına yaptığı travma azalmasını sağlar. Daha kansız bir ortamda rahat bir ameliyat yapma imkanı sağlar. Kalbin ısınması önlenir, serebral koruma ve iç organ koruması sağlar. Hücre içi metabolik ve enzimatik reaksiyon riski azalır. Adenozin trifosfat (ATP) depoları korunmuş olur. Reperfüzyon hasarı azalır. Membran stabilizasyonu ve hücre bütünlüğü sağlanır, apoptozisi önler.

Günümüzde miyokard hipotermisi üç yolla sağlanmaktadır. Genel vücut hipotermisi, kardiyoplejik solüsyonlarla koroner perfüzyon yapılarak sağlanan hipotermi ve topikal soğuk uygulamasıyla sağlanan hipotermi.

Genel vücut hipotermisi dışardan vücut yüzeyine soğuk uygulayarak yapılabilir. Ancak bu yöntemde ısıtma soğutma uzun sürer derinliğin kontrolü zordur, temas yüzeyinde deri ve sinir nekrozları görülebilir. Eksternal hipotermi özellikle bazı konjenital kalp anomalili hasta grupları için tehlikeli olabilir.

Örneğin; koroner arterler pulmoner arterden çıkıyorsa, sol ventrikül çıkım yolu darlığı mevcutsa, total anormal pulmoner venöz dönüş varsa soğutma ile kardiyak debi düşer ve pulmoner venöz konjesyon ve akciğer ödemi gelişir.

Günümüzde sıklıkla kullanılan yöntem internal hipotermidir. İnternal hipotermide; ekstrakorporeal dolaşım hatlarına ısı değıştirici eklenir ve vücuda perfüze edilen kan soğutulur. Bu yöntemle ısyı ayarlamak daha kolaydır. İnternal soğutma ile derin hipotermi ve total sirkülatuar arrest yapmak mümkündür.

Koronerler yoluyla kalbe soğuk kardiyoplejik solüsyon vermek miyokardiyal hipotermimin en etkili şeklidir. Farmakolojik arrest sağlanmadan kalbin internal ve external olarak soğutulması fibrilasyona neden olur ve kalbin enerji kullanımını arttırır. Bu nedenle hipotermi farmakolojik arrestle birlikte kullanılmalıdır. Eksternal topikal miyokardial hipotermi diafragmatik sinir hasarı ve subepikardiyal nekroza sebep olabilir.

Hipotermimin miyokard metabolizmasını yavaşlatarak enerji ihtiyacını azaltmasına karşın zararlı etkileri de vardır. Bunlar; karbondioksit (CO₂) çözünürlüğünü arttırır, karbondioksit basıncı (PCO₂)'nin düşmesine yol açar, alkaloz oluşturur, oksihemoglobin eğrisi sola kayar. Bu dört etki sonucu hemoglobinin oksijene olan affinitesi artar ve dokulara oksijen verilimi zorlaşır. Kanın viskozitesi artar, dolaşım yavaşlar, hiperglisemi oluşur, pulmoner komplikasyon oranları artar, hemoraji ve dissemine intravasküler koagülasyon (DİC) riski artar.

2.2.2b. Farmakolojik Arrest

Kalbin durdurulması için kullanılan, içinde farmakolojik eriyikler içeren sıvıya kardiyopleji solüsyonu denir. Farmakolojik eriyikler kristalloid sıvı ile verilirse kristalloid kardiyopleji, kanla verilirse kan kardiyoplejisi denir. Kalbin hipotermisi ile birlikte hızlı farmakolojik arrest sağlanması miyokard korunması temellerinden biridir. Günümüzde ideal kardiyopleji kompozisyonu, ısyısı, verilış yolları, verilış süreleri ile ilgili çalışmalar ve tartışmalar devam etmektedir (1).

Hazırlanacak kardiyopleji solüsyonunun kalbe zarar vermemesi için sahip olması gereken özellikler şunlardır: solüsyon hızlı diastolik arrest sağlamalıdır, hipotermik olmalıdır, metabolizma için gerekli substratlar içermelidir, hafif alkali olmalıdır, membran stabilitesini koruyucu özellikte olmalıdır, myokardiyal ödemi engellemelidir.

Günümüzde kalbin hızlı diastolik arresti için en sık kullanılan farmakolojik ajan potasyumdur. Farmakolojik arrest için kullanılan magnezyum yavaş arrest oluşturmaktadır. Magnezyum hücre içine kalsiyum girişini önlediği için ve ATP üretiminde enzim kofaktörü olduğu için kardiyopleji solüsyonu içine eklenmektedir. Kardiyopleji solüsyonunun soğutularak uygulanması diastolik arresti hızlandırır ve enerji kullanımını azaltarak miyokard korunmasına yardımcı olur. Hafif alkali pH için kardiyopleji solüsyonuna bikarbonat eklenmektedir. Aerobik ve anaerobik enerji üretiminin devamı için oksijen, glikoz, glutamat aspartat gibi substratların eklenmesi daha iyi miyokardiyal koruma sağlamaktadır. Böylece hücrel metabolizma yavaşlatılırken aerobik ve anaerobik enerji üretiminin devamı için oksijen, glikoz, glutamat, aspartat, gibi substratların katılması daha iyi miyokardiyal koruma sağlamaktadır (1).

2.2.3. Kardiyopulmoner Bypass Sonrası Miyokard Korunması

Yeterli miyokard korunması uygulandığı düşünülen olgularda KPB sonrası bozulmuş miyokard performansının izlenmesi operasyonda teknik bir hatanın bulunduğunu veya metabolik bir bozuklukla karşı karşıya kaldığımız şüphelerini akla getirmelidir. Eğer teknik bir neden veya metabolik bozukluk yoksa miyokardın özellikle subendokardın operasyondan önce veya operasyon sırasında iskemik hasar gördüğünü ve bu hasarın henüz düzeltilmemiş olduğunu düşünmeliyiz. Böyle bir durumda hasta tekrar vücut dışı dolaşıma alınır ve kalp vent edilerek dekomprese edilir. Bu işlemler ile miyokardın enerji ihtiyacı azaltılır. Enerji ihtiyacının azaltılması ve miyokardiyal iskemik hasarın düzelmesi için sol ventrikülün tamamen boş çalışması önemlidir. Miyokarda sunulan oksijen

miktarını arttırmak için aort kan basıncı ve hematokrit seviyesi arttırılmalıdır. Hastaya başlanmış olan inotropik ajanlar kesilmelidir. Çünkü inotropik ajanlar kalbin oksijen ihtiyacını arttırmalarıdır. İnotropik ilaçların yerine intraaortik balon kullanılması daha fizyolojik bir yaklaşımdır. Uygulanan bu yöntemlere rağmen miyokardiyal fonksiyonların depresyonu devam ediyorsa sağ veya sol kalp destek cihazları ile dolaşımın birkaç gün daha desteklenmesi miyokarda düzelmesi için zaman tanıyabilir (1).

2.3. Aortokoroner Bypass Ameliyatında İskemi Reperfüzyon Hasarı

Arteriyel ya da venöz kan akımı azalmasına bağlı organ ve dokunun yetersiz perfüzyonu sonucu bu doku veya organların oksijenden yoksun kalmasına, iskemi denir. İskemi hücrel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda hücre ölümüne yol açmaktadır. İskemik dokuya hem hücrenin rejenerasyonu, hem de toksik metabolitlerin temizlenmesi için yeniden kan akımı gerekir. Ancak, iskemik dokunun reperfüzyonu dokuda paradoksal olarak sadece iskemi ile oluşan hasara göre çok daha ciddi bir hasara yol açar. Buna reperfüzyon hasarı denir. Reperfüzyon döneminde gözlenen hasarda, hücre içine moleküler oksijen girişi ile hızla oluşan SOR türevleri başta olmak üzere birçok mekanizma rol oynamaktadır.

Reperfüzyon hasarına en fazla duyarlı olan hücrel yapılar; zar lipitleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit molekülleridir. Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile hücrel oksidatif fosforilasyon azalır ATP ve fosfokreatin (PK) gibi yüksek enerjili fosfat sentezi azalır. Hücrede enerji depolarının boşalması ile hücre zarında bulunan Na⁺,K⁺-ATP az pompası inhibe olur. Sonuçta hücre içinde Na⁺ ve Ca²⁺ iyon konsantrasyonları artar. Hücre içinde Ca²⁺ iyon konsantrasyonunun artışı hücre için sitotoksiktir. Bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflamatuvar sitokinlerin, lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış ve buna karşılık antioksidan enzimlerin oluşumunda azalma olur. Bu durum hücreyi reperfüzyon dönemindeki hasara karşı dayanıksız kılar. İskemi döneminde ATP üretimi durduğu halde mevcutun kullanımı devam ettiği için ATP'den AMP ve adenosin oluşur. Adenosin, hızla hücre dışına difüze olur, inozin ve hipoksantine parçalanır. Dolayısıyla, iskemi sonucu yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin (ATP) yıkımı, dokuda ksantin ve hipoksantin gibi pürin metabolitlerinin birikimine ve ksantin dehidrojenazın (KDH) ksantin oksidaza (KO) dönüşümüne yol açar. Normal şartlarda hipoksantin ürik asite metabolize olur ve bu reaksiyonda elektron alıcı NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotidin okside formu) dir. Ancak hipoksi ya da iskemi nedeniyle KDH → KO'a dönüştüğünden hipoksantin ürik asite dönüşümü KO tarafından gerçekleştirilir ve bu reaksiyonda ise elektron alıcı olarak moleküler oksijen kullanılır.

İRH fizyopatolojisi ile ilgili çeşitli faktörler ileri sürülmüştür. Bunlar birbiriyle ilişkileri karmaşık, hücresele ve humoral olaylar serisidir. Özellikle; serbest oksijen radikalleri, polimorf nüveli lökositler (PMNL), kompleman sistemi, endotel hücreleri olmak üzere başlıca dört faktör hasarın nedenleri arasında yer almaktadır.

2.3.1.Serbest Radikaller

Atomun yapısını oluşturan elektronlar; orbital adı verilen yörüngede genellikle çiftler halinde bulunmaktadır. Bazı atom veya moleküllerdeki elektronlar çekirdeğin çevresindeki yörüngelerinde tek olarak bulunurlar. Dış yörüngelerinde tek elektron bulduran bu moleküller karşılaştıkları başka bir moleküle reaksiyona girmeye eğilimlidirler. Diğer moleküllerle kolayca elektron alışverişi yaparak onların yapısını bozan bu moleküllere radikal, serbest radikal veya oksidan molekül denilir. Biyolojik sistemlerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksid (NO), aktive nötrofil, mitokondriyal elektron transport sistemi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranıdır (5). Bunun yanında ısı, ışık, radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı gibi dış etkenler, antineoplastik ilaçlar, anestezi maddeler ve aromatik hidrokarbonların hücre içindeki metabolizması sırasında da oluşabilmektedir. Ancak biyolojik sistemlerde serbest radikaller en fazla elektron transferi sonucu meydana gelirler (6).

2.3.1a. Serbest Oksijen Radikalleri

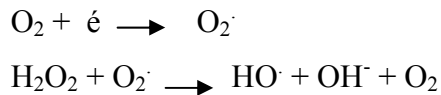
Biyolojik sistemlerde serbest radikallerin en önemli kaynağı oksijendir. Moleküler oksijen, iki eşlenmemiş elektronu bulduğundan aynı zamanda bir radikaldir ancak reaktif özelliği yoktur. Oksijenin bu özelliği onun diğer serbest radikallerle kolayca reaksiyona girmesini, serbest radikal olmayan maddelerle ise daha yavaş reaksiyona girmesini sağlar. Organizmada oksijen, sitokrom oksidaz enziminin

etkisiyle dört elektron alarak indirgenir. Bununla birlikte kısmi redüksiyonla, çok sayıda ve yüksek derecede oksijen reaktif ürünleri oluşur. Oksijen, hücre içinde çeşitli reaksiyonlardan sonra en son suya indirgenir (7).

Tablo 2.1. Oksijen türevi bileşikler

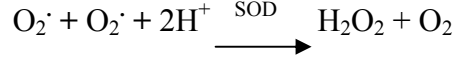
Radikaller	Radikal Olmayanlar
Hidroksil (HO [·])	Hidrojen Peroksit (H ₂ O ₂)
Alkoksil (RO [·])	Singlet Oksijen (O ₂ ^{↑↓})
Peroksil (ROO [·])	Ozon (O ₃)
Superoksit (O ₂ [·])	Hipoklorid (HOCl)
Nitrik oksit (NO [·])	Lipid hidroperoksit (LOOH)
Azot dioksit (NO ₂ [·])	Peroksinitrit (ONOO [·])

O₂[·] radikali hücrelerde redükte elektron taşıyıcılarının otooksidasyonu ile üretilmektedir. Zayıf bir oksidan olan süperoksit radikali kendi başına önemli hücre hasarlarına yol açmaz. Ancak süperoksit radikali oksidatif strese yol açabilen bir dizi reaksiyonu başlatabilir. Bu reaksiyonların en önemlilerinden biri Haber-Weiss reaksiyonudur. Bu reaksiyonla O₂ ve H₂O₂ demir varlığında etkileşerek oldukça reaktif olan HO[·] radikalini oluşturmaktadır. Üretilen bu radikal oldukça reaktif olup Deoksiribonükleik asit (DNA) gibi yapılarla reaksiyonlara girerek önemli hasarlara yol açabilmektedir.

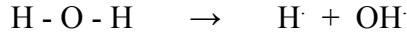


O₂[·] radikali, hücre içi demir depolarından demiri serbest hale getirir. Serbest hale geçen demir iyonu Haber-Weiss gibi radikal üreten reaksiyonlarda veya diğer serbest radikal aracılı hücre hasarında rol oynayabilir. Süperoksit radikalleri çok kısa bir yarı ömre sahiptir. O₂[·] radikali spontan olarak meydana gelen ve süperoksit dismutaz (SOD)

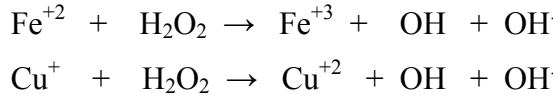
enziminin katalizlediği reaksiyonla dismutasyon reaksiyonu ile H₂O₂ ve oksijen üretirler (8).



HO· radikali biyolojik sistemlerde bulunan en güçlü serbest radikaldir. İlk karşılaştığı molekül ile reaksiyona girer. Dokular radyasyona maruz kaldıklarında, enerjinin çoğu hücre içindeki su tarafından absorblanır ve radyasyon, oksijen-hidrojen arasında kovalent bağa neden olur. Böylece hidrojen peroksit oluşur. Suyun radyasyon etkisiyle parçalanmasıyla hidrojen ve hidroksil radikali meydana gelir.



H₂O₂, Fe⁺² veya Cu⁺² ile reaksiyona girmesiyle de HO· radikali oluşmaktadır. H₂O₂ toksisitesinin büyük çoğunluğunun temelinde, oluşan bu HO· olduğu düşünülmektedir. Bu reaksiyon Fenton reaksiyonu olarak bilinmektedir.



HO· radikali büyük molekül yapısı ve elektronegativitesi nedeni ile DNA, protein, karbonhidrat ve lipitler gibi makromoleküllerle reaksiyona girerek bu yapılarda oksidatif hasara neden olur (4). Hidroksil radikalının DNA'daki deoksiriboz molekülüne etki ederek çeşitli ürünler oluşturduğu ve bu ürünlerden bazılarının mutajenik olduğu görülmüştür. Yine HO· aromatik halkaya katılma özelliği gösterdiğinden DNA ve Ribonükleik asit (RNA)'da bulunan pürin ve pirimidin bazlarına katılarak radikal oluşumuna neden olur. HO· radikali, DNA'nın baz ve şekerlerinde ciddi hasarlar oluşturarak DNA iplik kırılmalarına neden olurlar. Hasar çok ağır olursa hücre koruyucu sistemler tarafından tamir edilemeyebilir ve bunun sonucunda mutasyonlar ve hücre ölümleri meydana gelir.

Makromoleküller hücrelerde kısıtlı miktarlarda bulduklarından bu yapılarda oluşan hasar oldukça önemlidir. İn vivo herhangi bir HO· radikal süpürücüsünün etkili

olabilmesi için mevcut hedef moleküllerin önemli bir bölümünü kapsayacak kadar yüksek konsantrasyonda bulunması gerekir. Bu nedenle HO[·] radikalının oluşumunun önlenmesi, bu radikalın süpürülmesinden daha etkilidir (4).

HO[·] radikalının sebep olduğu en iyi karakterize edilmiş biyolojik hasar lipid peroksidasyonudur. HO[·] radikali membran fosfolipitlerinin doymamış yağ asit yan zincirlerine hücum eder. Bu özellikle araşidonik asit gibi doymamış yağ asit yan zincirlerindeki karbon (C) atomunun birinden hidrojen (H) atomunun çıkartılması ve su oluşumu şeklinde gerçekleşir. Böylece HO[·] radikalleri, yüzlerce yağ asitlerinin yan zincirlerini lipid hidroperoksitlere dönüştürür. Membranda LOOH birikimi membran fonksiyonunu bozar. ROO radikalleri ve sitotoksik aldehitler, membran proteinlerinde ciddi bir hasara neden olurlar ve membrana bağlı bazı enzimleri ve reseptörleri inaktive ederler (9, 10).

Serbest nitrojen radikalleri (NO, NO₂, NO⁺, NO⁻), lipofilik özellikte olup, oksijensiz ortamda oldukça stabildir. NO düşük konsantrasyonlarda ortamda oksijen varlığında dahi stabilitesini koruyabilir, bilinen en düşük molekül ağırlıklı biyoaktif memeli hücresi ürünüdür. Diğer radikallerden farklı olarak düşük dozlarda toksik değildir ve çok önemli fizyolojik işlevleri gerçekleştirir. NO, bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır. Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde nitrik oksid sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. Kolayca düz kasa geçerek guanilat siklaz (GC) enziminin “hem” demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini sağlar.

Serbest nitrojen radikaller, serbest oksijen radikalleri ile reaksiyona girerek güçlü bir oksidan olan ONOO oluşturur ve bunun da ileri dekompozisyonu HO[·] radikalının oluşumuna yol açar. HO[·] radikali ise biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür. Ayrıca, ONOO de tirozin gibi fenolik amino asitleri nitrolayarak toksik nitro türevlerini (nitrotirozin) oluşturmaktadır. NO, endotel hücre disfonksiyonuna bağlı olarak ateroskleroz, hipertansiyon ve diyabet gibi hastalıkların patogenezinde rol oynayabilmektedir (11,12).

Hem iskemi hem de reperfüzyonu takiben zarar gören endoteliumda NO sentezi belirgin derecede azalır. NO gibi inhibitör etkisi çok kuvvetli bir ajanın eksikliği nötrofil aktivasyonunun kolaylaşmasına ve doku hasarının artmasına yol açabilir.

Reperfüzyondan önce NO ve NO donörlerinin uygulanması ile infarkt alanı ve endotelial fonksiyon kaybı gibi İRH 'un neden olduğu miyokardiyal hasar azaltılabilir . Reperfüzyonun geç fazında üretilen NO ve ONOO'in reperfüzyonun erken fazına oranla çok daha fazla olduğu ve bu durumun uyarılabilir NOS (iNOS) “up”-regülasyonu ile ilişkili olduğu belirtilmektedir . NO düzeyindeki bu gecikmiş artış, doku hasarının daha da artmasına neden olur . Aynı zamanda iNOS blokörü aminoguanidinin hem kardiyak hem de renal İRH yararlı etkileri bildirilmiştir. Yüksek konsantrasyondaki NO'in kardiyak miyosit fonksiyonunu deprese etmesi, İRH 'u takiben inflamatuvar süreçleri uarması, mitokondriyal solunumu bozması, nekroza ve apoptozise neden olması gibi birçok zararlı etkisi vardır. Ancak düşük konsantrasyonlardaki NO kardiyak miyositlerin fonksiyonunu artırır, İRH 'u takiben platelet agregasyonunu ve nötrofil-endotelium etkileşimlerini azaltabilir. Endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) knock-out (eNOS-KO) farelerle yapılan deneylerde; İRH 'da ilk olarak eNOS'un aktive olduğu ve İRH süresince kalp için koruyucu rol oynadığı gösterilmiştir (13).

Hücrede oluşan SOR'nin endojen ve ekzojen olmak üzere iki kaynağı vardır. Endojen kaynaklarından birisi mitokondriyal ETS'dir. Serbest oksijen radikallerinin temel kaynağı oksijen metabolizmasıdır. Solunum sırasında alınan oksijenin % 98'i mitokondride suya çevrilirken, % 2'si ETS'de elektronlar tarafından indirgenir. Bundan dolayı fizyolojik koşullarda mitokondriyal ETS serbest radikal üretiminin en önemli kaynağını oluşturur. ETS'de NADH dehidrogenaz ve koenzim Q gibi elektron taşıyıcılardan oksijene elektron kaçağı olmaktadır (14, 15).

Diğer endojen SOR kaynağı fagositozdur. İRH ile lökosit aktivasyonu, kemotaksis ve lökosit endotel hücre adhezyonu meydana gelir (14). Diğer taraftan, PMNL yüksek miktarda SOR üretme kapasitesine de sahiptir. İRH'da PMNL'in rolü ile ilgili bazı mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlar: mikrovasküler oklüzyon; SOR salınması; sitotoksik enzim salınması; vasküler permeabilite artışı; ve sitokin salınmasında artıştır. Nötrofiller saldıkları maddelerle yol açtıkları hasarın yanı sıra, aktif nötrofillerin damar içinde oluşturdukları hücre toplulukları ve aktif plateletlerle birlikte damar endoteline yapışarak mikrovasküler tıkanmaya neden olurlar. Bundan dolayı İRH'nın önemli mediyatörleri olarak kabul edilirler. Yapılan son çalışmalarda; nötrofillerin aktivasyon ve dokuya infiltrasyon derecesi ile reperfüze dokudaki nekroz ve apoptozis derecesi arasında bir korelasyon olduğu bulunmuştur (16).

PMNL ve makrofajlar, fagositoz sırasında bakterileri öldürmek ve nekrotize olmuş dokuları temizlemek için SOR olan O_2^- , H_2O_2 , OH^- , ve $HOCl$ kullanır (7, 15,17). $HOCl$, O_2^- indirgenerek OH^- radikali oluşabilir. Bu mekanizma enfeksiyon hastalıklarında, sistemik inflamatuvar hastalıklarda, lokal inflamasyonda, adult respiratuvar distres sendromunda, normal yara iyileşmesinde ve İRH durumlarında etkilidir. Lökositler gibi B lenfositler ve fibroblastlar da, O_2^- oluşumuna yol açabilirler (18).

Fagositoz olayında solunum patlamasından sorumlu olan enzim NADPH oksidazdır. Uygun bir uyarı ile fagosit uyarıldıktan sonra NADPH oksidaz aktifleşir ve indirgenmiş piridin nükleotidlerinden iki elektron alınarak iki molekül oksijene transfer edilir ve böylece iki molekül O_2^- oluşur. Oluşan O_2^- , SOD enziminin katalizlediği bir reaksiyonla bakterisit özellik taşıyan H_2O_2 ' ye dönüşür. H_2O_2 de bazı metal iyonlarının katalizörlüğünde daha toksik olan O_2^- radikalini oluşturur (14, 17, 19).

Tablo 2.2. Fagositlerin ürettiği reaktif oksidan ürünler

Trombositler	H_2O_2 , O_2^- , OH^-
Nötrofiller	H_2O_2 , O_2^- , OH^- , $HOCl$
Eozinofiller	H_2O_2 , O_2^- , OH^- , $HOCl$
Makrofajlar	H_2O_2 , O_2^- , OH^- , $HOCl$, NO^-

Otooksidasyon sistemi bir diğer endojen SOR kaynağıdır. Hücre bileşenleri kimyasal olarak stabil olmayıp moleküler oksijen varlığında az veya çok kendiliğinden okside olabilirler. Kendiliğinden okside olabilen bu bileşenler; hemoglobin gibi metalloproteinler, hormonlar, tiyoller ve doymamış membran lipidleridir (6).

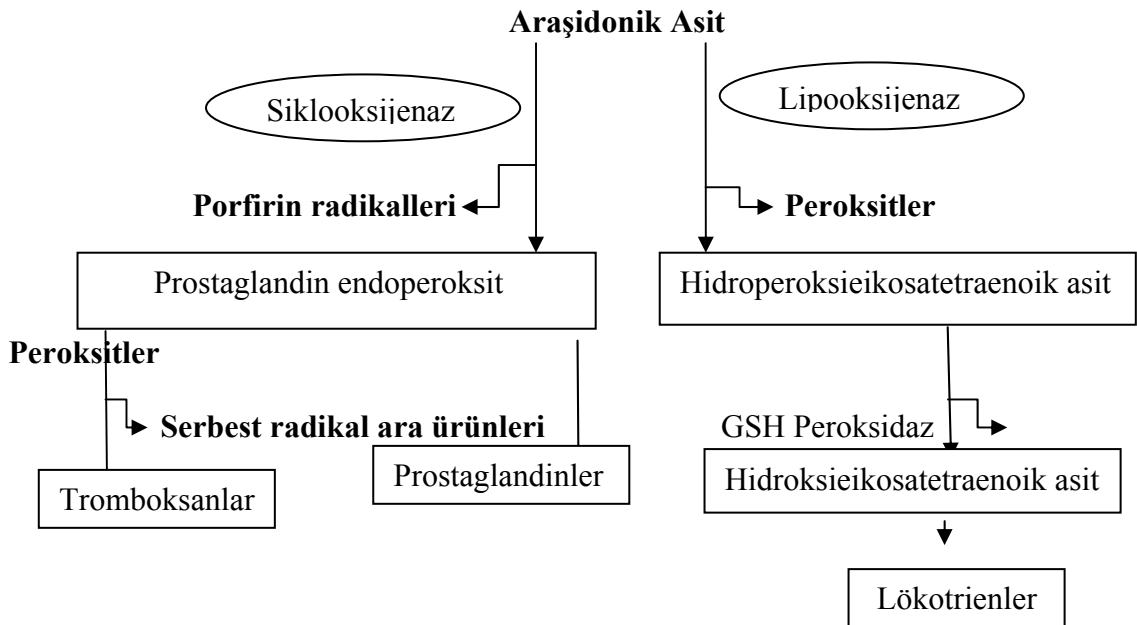
Aerobik organizmalarda oksijenin indirgenmesi ile O_2^- meydana gelir. Bu reaksiyonlarda görev alan bazı enzimler; glikolat oksidaz, aldehit oksidaz, ksantin oksidaz, monoamin oksidaz, diamin oksidaz ve urat oksidazdır. Bu enzimler özellikle fagositik hücrelerde (makrofaj, nötrofil, eozinofil) bulunurlar (14, 19).

Ayrıca iskemi reperfüzyon süreci ile de endojen SOR üretimi olur. İskemi sonrası reperfüzyon dokularda hasara yol açabilir. Eğer aerobik metabolizma için

oksijen desteği yetersiz ise, ATP gibi yüksek enerjili fosfat bileşiklerinden oluşan doku enerji depoları boşaltılır ve hipoksantin oluşur. Reoksijenasyonda hipoksantin, ATP restorasyonu için kullanılır. Ancak doku hipoksisi uzun sürerse, reoksijenasyonda ksantin oksidaz aracılığı ile hipoksantin ksantine çevrilir. İRH yol açan bu reaksiyon oksidan üreten bir süreçtir.

Başlıca İRH yapan durumlar: Miyokard infarktüsü, strok, serebral hemoraji, mikrovasküler bozuklukla seyreden hastalıklar, akciğer hastalıkları (amfizem, asbestoz), sigara kullanımı, cerrahi müdahale bölgesinde anemi, damarların klemplenmesi, organ transplantasyonu, hipoksi, şok, inflamasyon, kanser ve yaşlanmadır (20, 21).

Prostaglandin (PG) üretimi sırasında endojen olarak SOR üretilir. PG'ler membranların doymamış yağ asitlerinin lipid peroksidasyonu ile oluşur. Hücre membranlarında PG için en önemli doymamış yağ asidi prekürsörü araşidonik asittir. Araşidonik asidin siklooksijenaz enzimi tarafından katalizlenen oksidasyonu ile PG oluşurken, lipooksijenaz tarafından katalizlenen oksidasyonu ile lökotrienler (LT) oluşmaktadır. Bu reaksiyonlar sırasında serbest radikaller oluşmaktadır.

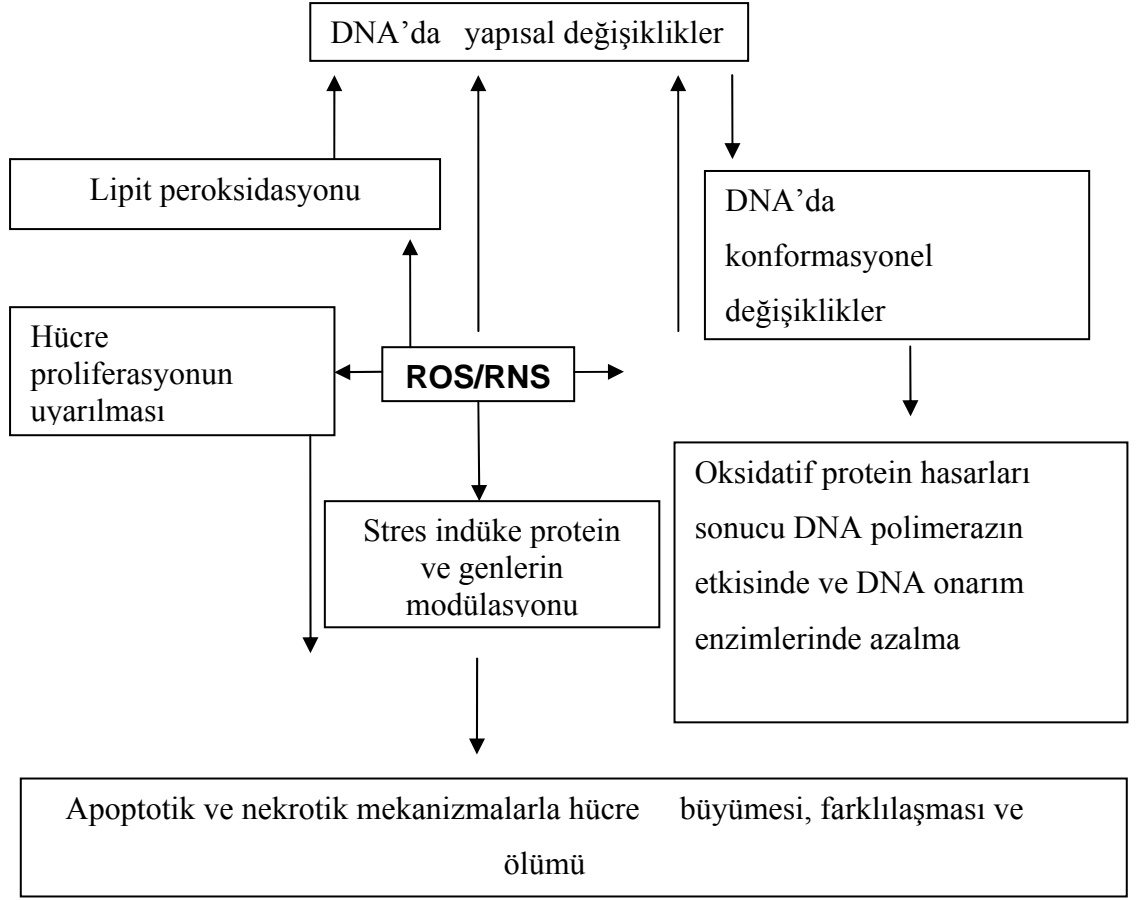


Şekil 2.1. Araşidonik asit metabolizmasında serbest radikallerin sentezi

Tablo 2.3. Hücrede eksojen SOR kaynağı olarak suçlanan faktörler

Hava kirliliği	Havadaki azot dioksit ve kükürt dioksit gazları
Sigara dumanı	Sigara içenlerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'lerin oksidasyona duyarlılığının arttığı ve antioksidan kapasitenin azaldığı görülmüştür.
Kimyasal maddeler	Çözücüler, pestisitler, anestezipler, aromatik hidrokarbonlar, asbest
Antineoplastikler	Nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin
Glutasyon tüketen ilaçlar	Asetaminofen, kokain
Radyasyon	Su molekülünün hemolitik bölünmesiyle OH oluşmaktadır
Stres	Lipit peroksit düzeyleri artar, protein ve DNA hasarı oluşur
Alkol	Alkol hepatotoksik etkisi nedeniyle karaciğerde serbest radikal oluşumunu arttırarak lipid peroksidasyonuna neden olur
Çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA)	Yapılarındaki çift bağlardan dolayı kolayca otooksidasyona uğrarlar, çoklu doymamış yağ asitlerini fazla tüketen canlılarda lipit peroksidasyonu artar ve antioksidan rezervleri azalır
Yüksek kalorili diyet	Yüksek kalorili gıdaların biyolojik moleküllerde daha fazla oksidatif hasar oluşturduğu gözlenmiştir
Sebze ve meyvelerden fakir diyet	Yetersiz sebze ve meyve tüketenlerde lipit peroksidasyonunun yüksek olduğu tespit edilmiştir
Hayvansal proteinlerden zengin beslenme	Hayvansal proteinlerin otooksidasyona bitkisel proteinlerden daha az dirençli olduğu görülmüştür
Aşırı demir ve bakır alınması	Metal iyonları biyolojik sistemlerde serbest radikal ve metal-oksijen kompleksleri üretmek için süperoksit anyonları ve hidrojen peroksit ile reaksiyona girer ve DNA hasarı oluşur.
Yiyeceklerin uygunsuz koşullarda hazırlanması ve saklanması	
Yiyeceklerin pişirme yöntemlerindeki hatalar	

2.3.2. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri



Şekil 2.2. Reaktif oksijen ve nitrojen türlerinin vücuttaki etkileri

2.3.2a. Serbest Radikallerin Lipitlere Etkileri

Serbest radikallerin vücuttaki en önemli etkisi lipit peroksidasyonudur. Lipit peroksidasyonu, doymamış yağ asitlerinin serbest radikallerle etkileşmesi sonucu doymamış yağ asidindeki metilen grubundan bir H atomunun uzaklaştırılması ile başlamaktadır. Biyolojik sistemlerde bu radikalın süperoksit anyon radikali ile HO radikali olduğu kabul edilmektedir. Süperoksit radikali HO radikaline dönüşmektedir. Benzer şekilde HO de hidroksil radikaline dönüştüğü bilinmektedir. Bu nedenle lipit peroksidasyonunu başlıca hidroksil radikali başlatmaktadır. Hidrojen atomunun koparılmasıyla oluşan serbest yağ asidi radikali moleküler oksijen ile reaksiyona girerek

peroksit radikalini oluşturur. Peroksit radikali yüksek reaksiyon yeteneğine sahip olup başka bir yağ asidi molekülü ile yeni bir H₂O₂ ve yağ asidi radikali oluşturacak şekilde reaksiyona girer. Oluşan yağ asidi radikali yeniden oksijen ile birleşir ve bir hidrojen atomunun ayrılmasını sağlar. Bu zincir reaksiyonu oluşan yeni radikallerin etkisiyle artan bir hızla devam eder.

Lipit peroksitleri hücre zarlarının önemli bir komponenti olup Fe, Cu gibi geçiş metallere varlığında alkoksi ve peroksi radikallerini verirler. Fe veya Cu tuzları lipit peroksidasyonunun hızını artırırlar. Sonuçta hücre zarının akışkanlığının ve permeabilitesinin bozulmasına yol açarlar. Lizozomal membranların tahribi hidrolitik enzimlerin salınmasına ve intrasellüler sindirime neden olur. Biriken H₂O₂'ler direkt olarak toksik etki göstermenin yanısıra duyarlı aminoasit kalıntılarını (methionin, histidin, sistein, lizin) okside eder veya zincir polimerizasyon reaksiyonlarıyla enzimleri inaktive edebilirler (22, 23). Malonildialdehit (MDA), üç veya daha fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin peroksidasyonu ile meydana gelir. MDA, yağ asidi oksidasyonunun spesifik ya da kantitatif bir indikatörü değildir, fakat lipit peroksidasyonunun derecesiyle korelasyon göstermektedir (24). Düzeyi tiyobarbitürik asitle ölçülebilir.

2.3.2b. Serbest Radikallerin Proteinlere Etkileri

Serbest radikallerin proteinlere etkisi proteinlerin aminoasit içeriğine göre değişir. Protein molekülleri üzerindeki sülfidril veya amino gruplarıyla serbest radikallerin etkileşmesi sonucu proteinlerde oluşan yapısal değişiklikler üçe ayrılır:

- 1-Amino asitlerin modifikasyonu
- 2-Proteinlerin fragmentasyonu
- 3-Proteinlerin agregasyonu veya çapraz bağlanmalarıdır (25).

Aromatik aminoasitler (fenilalanin, tirozin, triptofan) doymamış yapılar olduğundan oksidatif ataklara çok hassastırlar. Sülfürlü aminoasitler olan sistein ve sistin de serbest radikal ataklarına hassastırlar. Proteinin temel yapısındaki değişme, antijenitesindeki değişmeye ve proteolizise hassasiyete yol açar. Serbest radikaller, membran proteinleri ile reaksiyona girerek enzim, nörotransmitter ve reseptör fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilirler. İmmünglobulin G ve albümin gibi yapısında fazla sayıda disülfid bağı bulunduran proteinlerin üç boyutlu yapısı serbest

radikallerin etkisiyle bozulur ve normal fonksiyonlarını yerine getiremezler. Prolin ve lizin aminoasitleri serbest radikallerle etkileşerek nonenzimatik hidroksilasyona uğrayabilirler. Hem proteinleri de serbest radikallerden önemli ölçüde zarar görürler. Özellikle oksihemoglobinin süperoksit veya H_2O_2 ile reaksiyonu methemoglobin oluşumuna sebep olur (26).

2.3.2c. Serbest Radikallerin Karbonhidratlara Etkileri

Monosakkaritlerin oksidasyonu sonucu H_2O_2 gibi peroksitler ve okzoaldehitler meydana gelirler. Bunlar özellikle diabet ve sigara içimi ile ilişkili kronik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynamaktadır. Yine koroner arter hastalığı, hipertansiyon, ateroskleroz, psöriazis ve Behçet hastalığı gibi hastalıklarda SOR arttığı ve antioksidan savunma sisteminin azaldığı gösterilmiştir.

Enflamatuar eklem hastalıklarında sinovial sıvıya geçen lökositler ve ekstrasellüler sıvıya salınan H_2O_2 hyalüronoik asidi parçalayarak oksidatif hasara yol açmaktadır. Ayrıca gözün vitreus sıvısında bol miktarda bulunan hyalüronik asidin oksidatif hasarı sonucu katarakt oluşması da radikallerin karbonhidratlar üzerindeki etkisine bir örnektir (26, 27).

2.3.2d. Serbest Radikallerin Nükleik Asitlere Etkileri

Serbest oksijen radikalleri, DNA'da mutasyon meydana getirirler. Hidroksil radikali, bazlarla ve deoksiribozlarla kolayca reaksiyona girer. Hidrojen peroksit, membranlardan kolayca geçebileceğinden hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına ve hücre ölümüne yol açar. DNA hasarının oluşumunda rol oynayan reaksiyonlar; oksidasyon, metilasyon, depürinasyon ve deaminasyon reaksiyonlarıdır. Nitrik oksit (NO), peroksinitrit ($ONOO^-$), dinitrojen trioksit (N_2O_3) ve nitrik asit (HNO_3) gibi reaktif ürünler DNA ve RNA üzerinde mutajenik aktivite gösterirler. Oksidatif nükleik asit hasarları sonuçta mutagenesis, kanserogenesis ve yaşlanmaya yol açmaktadır (17,28, 29).

2.3.3. Total Oksidatif Stres (TOS)

Oksidatif stres; reaktif oksijen ürünlerinin, antioksidan enzim ve maddeleri aşması durumudur. Oksidatif stresin toplam değeri; total oksidatif stres veya total oksidan status/seviye (TOS) olarak ifade edilir. Bu fenomen, aşırı reaktif oksijen türlerinin üretimi veya antioksidan tampon mekanizmasının eksikliği sonucu oluşur. Reaktif oksijen ürünleri toksiktir ve hücrenin protein, lipit ve DNA'sına zarar verir. Damar endoteli de bu durumdan kısmen etkilenmektedir.

2.3.4. Antioksidan Savunma Sistemleri

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta "antioksidan savunma sistemleri veya antioksidanlar" adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler, güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar. Savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi ve serbest radikal tutucuları etkili olmaktadır. Eğer serbest radikaller nötralize edilmezlerse vücutta ciddi hasarlara neden olabilirler. Bu hasarlar genel olarak şöyle sıralanabilir:

- Hücre membran bütünlüğünün bozulması
- Membran lipit ve proteinlerinin denatürasyonu
- Nükleik asitlerin (DNA/RNA) mutasyonu
- İmmün sistemin supresyonu

Organizmada oksidan ürünlere karşı savunma ise üç şekilde gerçekleşmektedir:

- 1-Serbest radikal reaksiyonlarının sonlandırılması
- 2-Serbest radikal reaksiyonlarının sınırlandırılması
- 3-Oluşan serbest radikallerin detoksifikasyonu

Antioksidanların başlıca etki mekanizmaları şöyledir:

- Toplayıcı etki: SOR tutma veya daha zayıf bir moleküle çevirme işlemidir.

Antioksidan enzimler bu tip etki gösterirler.

-Bastırıcı etki: SOR'ne bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltma veya inaktif hale dönüştürme işlemidir. A vitamini ve flavanoidler bu tip etki gösterirler.

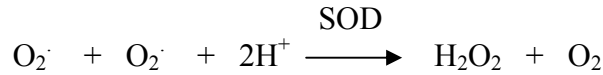
-Zincir kırıcı etki: SOR zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleme işlemidir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller bu tip etki gösterirler.

-Onarıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin yapmış olduğu hasarı tamir etme işlemidir (17).

Antioksidanlar enzimatik ve non enzimatik olarak ikiye ayrılırlar.

2.3.4a. Enzimatik Antioksidanlar

SOD: Oksijen kullanan tüm organizmalarda yaygın olarak bulunan bir metalloproteinaz enzimidir. O_2^- radikalinin H_2O_2 ve O_2 dönüşümünü katalizler.

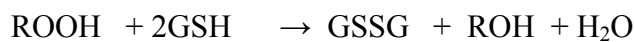
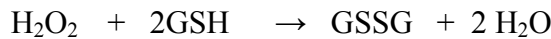


SOD, lipid peroksidasyonunu inhibe ederek hücreleri serbest radikallerin zararlı etkilerinden korur. Bakterilerin fagosite edilerek öldürülmesinde görev alır. Hücreyi ve özellikle de DNA'yı radyasyonun iyonizan etkilerine karşı korur (15, 17, 30, 31).

Katalaz: Yapısında dört hem grubu içeren tetramerik bir enzimdir. Kan, kemik iliği, karaciğer, böbrek ve müköz membranlarda yüksek miktarda bulunmaktadır. H_2O_2 oluşum hızının düşük olduğu durumlarda peroksidatif tepkimeyle (Tepkime I), H_2O_2 oluşum hızının yüksek olduğu durumlarda ise katalitik tepkimeyle (Tepkime II) H_2O_2 oksijen ve suya dönüştürerek ortamdan uzaklaştırır (32).



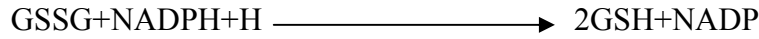
Glutasyon peroksidaz (GSH-Px): H_2O_2 indirgenmesini sağlayan, membran lipitleri ve hemoglobini oksidatif hasara karşı koruyan ve yapısında dört selenyum içeren tetramerik yapıli sitozolik bir enzimdir. Membrana bağlı en önemli antioksidan olan vitamin E yetersiz olduğu zaman membranın peroksidasyona karşı korunmasını sağlar.



GSH-Px'nin, fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla birlikte GSH-Px, solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde de GSH-Px oksidan strese karşı en etkili antioksidandır. GSH-Px aktivitesindeki azalma, H₂O₂ artmasına ve şiddetli hücre hasarına yol açar (33, 34).

Glutasyon Redüktaz (GSH-R): Redükte glutasyon (GSH), GSH-Px tarafından H₂O₂ ve diğer lipit peroksitlerin yükseltgenmesi sırasında okside glutasyon (GSSH)'a dönüşmektedir. Organizmanın sahip olduğu glutasyon deposu sınırlı olduğundan, okside glutasyonu tekrar kullanmak için GSH-R'nin katalizlediği bir reaksiyonla redükte glutasyona dönüştürmek gerekmektedir (17).

Glutasyon Redüktaz



Glutasyon-S-Transferaz (GST): GST, iki protein alt biriminden oluşan bir enzimdir. Organizmaya giren ksenobiyotiklerin biyotransformasyonunda görev almaktadır. LOOH'lere karşı bağımsız GSH aktivitesi gösterirler. Ayrıca bilirubin ve bazı kortikosteroidlere endojen bağlanarak bunların hücre içi transportunu sağlarlar. Bazı protein ve makromolekülleri alkilleyici ajanların etkisinden korurlar. Tüm bunlar kanserojenik ve mutajenik etkili zararlı kimyasalların hücre içi detoksifikasyonunda GST'ların rollerinin olduğunu göstermektedir

Mitokondrial Sitokrom Oksidaz: ETZ'nin son enzimi olan sitokrom oksidaz, aşağıdaki reaksiyonla süperoksidi detoksifiye eder.



Bu reaksiyon, fizyolojik şartlarda sürekli cereyan eden normal bir reaksiyon olup bu yolla yakıt maddelerinin oksidasyonu tamamlanır ve bol miktarda enerji üretimi sağlanır. Ancak, süperoksit üretimi çoğu zaman bu enzimin kapasitesini aşar. Bu durumda diğer antioksidan enzimler devreye girerek süperoksidin zararlı etkilerine engel olurlar (35).

2.3.4b. Non-enzimatik Antioksidanlar:

C Vitamini (Askorbik Asit): Askorbik asit, suda çözünen bir antioksidan vitamindir. Lipit peroksidasyonu yapan radikallerin etkilerini yok ederek, lipitleri

oksidasyona karşı korur. E vitamini ile birlikte LDL oksidasyonunu engeller. C vitamini, fagositoz için de gereklidir. Bu vitaminin kemotaktik cevabı artırdığı ve oksidatif patlama sırasında oksidatif parçalanma ürünlerinin zarar verici etkilerini önlediği saptanmıştır.

C vitamini, organizmada antioksidan etkileri yanında Fenton reaksiyonunda ferri demiri ferro demire indirgeyerek süperoksit radikalının üretimine neden olur. Bu etkisi sebebiyle askorbik asit aynı zamanda pro-oksidan olarak kabul edilmektedir. Fakat bu etkisi sadece düşük konsantrasyonlarda görülür, yüksek konsantrasyonlarda ise güçlü bir antioksidan etki gösterir.

A Vitamini (β -Karoten): β -karoten, yağda çözünen bir antioksidan vitamindir. Serbest radikalleri biyolojik hedeflerle interaksiyonuna girmeden önce direkt olarak yakalayabilir. Aynı zamanda zincir kıran bir antioksidan olarak etki ederek peroksit radikalleri oluşumunu önler.

E Vitamini (α -Tokoferol): α -Tokoferol, yağda çözünen zincir kırıcı bir antioksidan vitamindir. En önemli görevi membran lipitlerindeki yağ asitlerini SOR ataklarına karşı korumaktır.

Tokoferolün antioksidan etkisi, yüksek oksijen konsantrasyonlarında mümkündür. Bundan dolayı en yüksek oksijen konsantrasyonuna maruz kalan eritrosit ve solunum sistemi membranlarında etkileri daha belirgindir.

Polifenoller/Flavanoidler: Bitkilerin renklenmesinden sorumlu, yapısında aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren antioksidan etkili bileşiklerdir.

Transferrin/Laktoferrin: Dolaşımdaki serbest Fe'yi bağlayarak lipid peroksidasyonunu ve Fe'nin katalizlediği Haber-Weiss reaksiyonlarını durdurur veya yavaşlatır.

Seruloplazmin: Plazma antioksidan aktivitesinin önemli bir kısmı akut faz proteini olan seruloplazminden kaynaklanır. Seruloplazmin oksijen radikal ara ürünleri salınmaksızın Fe(II)'yi Fe(III)'e oksitler. Seruloplazmin Fe ve Cu bağımlı lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Daha az önemli olmakla birlikte O₂ radikali ile reaksiyona da girer.

Albümin: Albümin Cu kuvvetli bir şekilde ve Fe'yi de zayıf olarak bağlar. Albumine bağlı Cu, fenton reaksiyonuna katılabilir. Aynı zamanda miyeloperoksidaz türevi bir non-radikal reaktif oksijen ürünü olan HOCl'i hızlı bir şekilde temizler.

Ürik Asit (Ürat): Normal plazma konsantrasyonlarında lipit peroksidasyonunu inhibe etme ve radikalleri temizleme özelliğine sahiptir.

Bilirubin: Hem katabolizması ile meydana gelen ve albumine bağlı olarak taşınan bir safra pigmentidir. Yağ asitlerini peroksidasyona karşı koruma özelliğine sahiptir.

Melatonin: Kan-beyin bariyerini geçebilen lipofilik etkili güçlü bir antioksidandır.

Glutasyon (GSH): Karaciğerde glutamik asit, sistein ve glisinden sentezlenir. Suda çözünen antioksidan etkili indirgeyici bir ajandır.

Yüksek Dansiteli Lipoprotein (HDL): HDL kolesterol, O₂ ve HO radikallerinin üretimini önleyerek koroner kalp hastalıklarına karşı koruyucu etki gösterir..

Ferritin: Fe depolayan antioksidan etkili bir plazma proteindir.

Mannitol: Ortamdaki HO radikalini toplayarak temizleyen antioksidan etkili bir maddedir.

Ubikinon (Koenzim Q): Mitokondriyal ETZ'de elektron taşınmasında görev alan benzokinon türevi bir koenzimdir.

Allopurinol/Oksipurinol: Ksantin oksidaz enzimini inhibe edip H₂O₂ oluşumunu önleyerek antioksidan etki göstermektedir.

Sistein/Asetilsistein: Non-esansiyel kükürtlü bir aminoasit derivativesidir.

Haptogloblin: Plazmadaki serbest hemoglobini bağlayan bir akut faz reaktandır.

Adenozin: ATP'nin bileşiminde yer alan bir pürin nükleozitidir.

Hemopeksin: Hemoglobin hem ve globine parçalandıktan sonra sadece hem grubunu bağlayan bir proteindir.

Lipoik asit: Vitamin benzeri antioksidan etkili bir bileşiktir.

Histidin: Bazik etkili yarı esansiyel bir aminoasittir.

Selenyum: Antioksidan etkili bir enzim olan glutation peroksidazın yapısında yer alan bir eser elementtir.

Sitokinler: Hücreler arası iletişimde rol oynayan, immün sistem hücreleri tarafından salınan, enflamasyon ve immünitinin hemen her fazında etkili olan protein yapısında maddelerdir. Sitokinlerin enflamatuar süreç üzerinde hem uyarıcı hem de inhibitör etkileri vardır. Başlıca sitokinler; interlökinler ve interferonlardır (17, 36, 37).

2.3.5. Total Antioksidan Seviye (TAS)

Total antioksidan kapasiteyi gösterir. Normal koşullarda organizma, endojen ve eksojen serbest radikallerin oluşturduğu oksidatif stres ile mücadele eden kompleks bir antioksidan savunma sistemine sahiptir. Vücutta oluşan oksidan durumların tamponize edilmesinde kan çok önemli bir rol oynamaktadır. Kan, antioksidanların tüm vücuda dağıtılmasını sağlar (40).

TAS'a en büyük katkı plazmada bulunan antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest Fe'yi toplayan transferrin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan kapasitenin % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutation (GSH), flavanoidler, alfa-tokoferol ve beta-karoten gibi antioksidan maddelerin miktarının albümin, ürik asit ve askorbik asit miktarından az olmasından kaynaklanmaktadır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir antioksidan etki oluşmaktadır. Bu sinerjik etkiye örnek olarak; glutationun askorbatı, askorbatın da tokoferolü yeniden aktifleştirmesi verilebilir. Total antioksidan seviyesinin ölçümü, antioksidanların tek tek seviyelerinin ölçümünden daha değerli bilgiler verir. Bu yüzden kanın antioksidan düzeyi durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır (41,42).

2.3.6. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Total peroksitlerin, total antioksidanlara bölünmesiyle elde edilen oransal bir indekstir. OSİ'nin yüksek olması oksidatif stresin arttığını gösterir (38, 39).

$$\text{Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)} = \frac{\text{Total Oksidatif Stres (TOS)}}{\text{Total Antioksidan Status (TAS)}}$$

2.4. Trimetazidin (TMZ)

2.4.1. Trimetazidin Formülü

TMZ kimyasal formülü 1-[(2,3,4-trimetoksifenil)metil] piperazin olan bir moleküldür (43).

2.4.2. Trimetazidin Kullanım Endikasyonları

TMZ angina pectoris, periferik damar yetmezliği, serebrovasküler hadise sonrası ve tinnitusta kullanılmaktadır. TMZ direk hemodinamik etkisi olmayan bir antiiskemik ajandır (43).

2.4.3. Trimetazidin Çalışma Mekanizması

TMZ çalışma mekanizması mitokondrial 3 ketoaçıl-koa-tiyolaz enzimi inhibisyonu üzerindedir, ATP üretiminde glukoz kullanılması için yağ asitlerinden B oksidasyonla ATP üretiminde metabolik sapma sağlar ve kalpte glukoz oksidasyonunu artırır (44).

İskemi durumunda ATP üretimi için glukoz parçalanması daha az oksijen kullandığı için çok tercih edilendir, yağ asitlerinden ATP üretimi sırasında daha fazla oksijen tüketilmektedir ve H iyonu birikimi ve hücre içi Ca iyonu artışına neden olmaktadır (45, 46). TMZ kardiak miyozitlerdeki fosfolipid metabolizmasını değiştirerek etki gösterir. İnozitolün fosfatidilinozitle dönüşümü TMZ tarafından stimüle edilir. Fosfolipid dönüşümündeki bu artışın yağ asidi kullanımını düzenlediği düşünülmektedir (47).

TMZ iskemik veya hipoksik ortamda oluşan hücresel değişiklikleri önler. Normal koşullarda hücresel iyon ve kanallar üzerine etki yapmaz. Hipoksik hücrelerde reaktif oksijen partiküllerinin yapımını azaltır. Hipoksi sonucu azalan myokardiyal - ATP düzeylerini artırır, kardiak hücrelerde Na ve Ca birikimini önler, hücre içi asidozu antagonize eder, hücre dışına K kaybını azaltır. Normal koşullarda TMZ

gastrointestinal, respiratuvar ve renal fonksiyonlar üzerine etkisi yoktur. İskemik koşullarda ise renal koruyucu etkisi vardır. Son yapılan çalışmalarda TMZ siklooksigenaz enzimini bloke ederek araşidonik asit üzerinden tromboksan - A2 sentezini inhibe ettiği, trombosit adhezyon ve agregasyonunu önlediği bildirilmektedir (48).

2.4.5. Trimetazidin İskemi Karşıtı Etkinliği

TMZ iyi tanımlanmış bir iskemi karşıtı ajandır. Klinik ve deneysel araştırmalarda miyokardiyal İRH üzerinde çalışılmıştır. TMZ selüler hemostazla hücrenin iskemiye toleransını artırır (49, 50). İn vitro ve ex vivo çalışmalar göstermiştir ki; TMZ intraselüler asidozu sınırlar (51, 52). Hücre içi Na ve Ca birikimini engeller ve intraselüler ATP seviyelerini korur (52-56). CPK salınımını azaltır (57, 58). Mitokondrial fonksiyonları korur (59, 60). Miyokardial yağ asidi metabolizmasını azaltır (61). Miyokardial glukoz metabolizmasını artırır (62). SOR bağlı membran hasarına karşı hücreyi korur (63, 64). Nötrofil infiltrasyonunu önler (65, 66). Klinik çalışmalar TMZ'nin kronik anjina ve efor anjinasında antiiskemik aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir (67, 68).

2.4.6. Trimetazidin Antioksidan Etkisi

SOR üretiminin inhibisyonu ve bunun sonucunda membran lipidlerinin peroksidasyonlarının azalmasını sağlar (69). İnorganik fosfat ve fosfo kreatinin salınımının azaltır ve böylece ATP tasarrufu yapar (70). Lipid peroksidasyonunu bloke eder ve tercihli olarak eksojen glukozun kullanılmasını sağlar (71). Hücre içi asidozu sınırlandırır , mitokondrinin fonksiyonunu korur (72-74). TMZ'nin hipoksi oluşturulmuş izole kalp hücrelerinde fizyolojik aktiviteyi koruduğu, muhtemelen iyon akışını değiştirerek hücre içi PH'ını düzenlediği ileri sürülmüştür (72, 75, 76). TMZ'nin, hücrelerin içinde aşırı Na⁺ ve Ca²⁺ birikimini inhibe ederek ve K⁺ kaçışını engelleyerek intraselüler ödemi önlediği bildirilmiştir (77). İskemi sırasında aşırı miktarda serbest oksijen radikallerinin üretilmesi antioksidan enzimlerin nötralizasyon kapasitesini aşar (78). Bu durum membran lipidlerinin peroksidasyonuna ve

karbonhidrat ve proteinlerin katabolizmasına yol açar (74, 79). Ayrıca aşırı O₂ üretimi sonucunda azalan ATP rezervleri mitokondrial enerji metabolizmasının bozulmasıyla ilişkilidir (80). Böylece SOR zararlı etkileri muhtemelen Na/K-ATPaz'ların inhibisyonuyla sonuçlanır. Serbest oksijen radikalleri ayrıca membran lipidlerinin peroksidasyonundan sonra hücre membranındaki pasif K⁺ difüzyonunun artmasına bağlı olarak intrasellüler K⁺ azalmasına yol açar (80). İskemi sırasında TMZ, intrasellüler ATP düzeylerinin azalmasına ve hücre dışına K⁺ kaçışına neden olan SOR aşırı miktarda serbest kalmasını önleyebilir (77, 78). Bu nedenle TMZ, hipoksik, iskemik bozukluklarda metabolizmayı devam ettirerek dokuların fonksiyon görmeye devam etmesini sağlayabilir .

2.4.7. Trimetazidin Farmakokinetiği

TMZ'nin oral ve parenteral formları bulunmaktadır. Günlük 60 mg' dan iki veya üç eşit doza bölünerek uygulanabilmektedir. TMZ ağız yoluyla alındıktan sonra barsak mukozasından hızla emilir. 20 mg'lık tek bir oral dozdan sonra TMZ ortalama plazma konsantrasyonuna (C: 53,6 mikrogram/L) 1,8 saatte erişmektedir. Tek ya da tekrarlanan dozlardan sonra TMZ'nin vücuttan atılma yarılanma ömrü yaklaşık 6 saattir. Uygulanan TMZ'nin dozunun % 80'den çoğu 48 saat içinde ve % 62'si değişmeksizin idrarla atılır. İdrarda sekiz metaboliti saptanmış olmakla birlikte, özellikleriyle ilgili çok az şey bilinmektedir (81).

2.4.8. Trimetazidin Yan Etkileri

Yan etkileri olarak disfoni, uvulada büyüme, hipertrofi, larigeal ödem oluşabilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alınarak Temmuz 2008- Temmuz 2009 tarihleri arasında elektif şartlarda KABG uygulanan 35 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Hastalardan 17 tanesine ameliyat öncesi iki hafta süre ile TMZ verildi. Hastalara günlük 3x20 mg TMZ oral yolla verildi. Hastalar ameliyat sabahına kadar TMZ kullandı, ameliyat sonrası ekstübe olduktan sonrada ilaç kullanmaya devam etti. Diğer 18 hastaya TMZ verilmedi. Yakın tarihte myokard infarktüsü geçiren, acil cerrahi uygulanan, retrograd kardiyopleji kanülü konulamayan, antioksidan durumu etkileyecek ilaç tedavisi alan (vitamin, kortizol vb), kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı olan, aktif tüberkülozu bulunan, 75 yaş üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmadı. Çalışmaya alınan hastalar içerisinde KABG'ye ek kardiyak operasyon uygulanan hastalar her iki grupta da vardı. Hastalar aynı operasyon ekibi tarafından ameliyat edildi.

3.2. Preoperatif Hazırlık

Çalışmaya alınacak hastalara preoperatif dönemde rutin hemogram, kan biyokimyası, PAAC grafisi, EKG, Hepatit markırları, PT, aPTT, INR düzeyleri, kan gazı değerleri çalışıldı. Hastaların DM, sigara kullanımı , vücut kitle indeksi, kullandığı ilaçlar, ek operasyonlar ejeksiyon fraksiyonu değerleri kaydedildi, anjina skorları Canada Class sınıflamasına göre tesbit edildi.

3.3. Anestezi

Premedikasyonda hastalara ameliyattan 30 dakika önce 0,1 mg/kg midazolam intramusküler uygulandı. Ameliyat öncesi üst ekstremitede açılan venöz yoldan 10ml/kg %0,9 NaCl solüsyonu infüzyonuna başlandı. Hastalara standart D2

derivasyonundan EKG monitörizasyonu yapıldı. Transdermal oksijen saturasyonu (SpO₂), intraarteryel kateterizasyonla sistolik ve diastolik kan basıncı ölçümü yapıldı. Endtidal CO₂ ve endtidal gaz monitörizasyonu yapıldı (Datex –Engstrom AS/3 monitor, Helsinki, Finland). Periferik damar yolundan 1 mg/kg metil prednizolon ve H₂ reseptör blokleri verildi. Hastalara 3 dakika boyunca 4 L/dak oksijen solutulduktan sonra, anestezi indüksiyonu IV yoldan 5-8 µg/kg Fentanil ve iv 0,3-0,6 mg/kg Etomidat ile sağlandı. 0,5 mg/kg'dan reküronyum verildikten yaklaşık 2 dakika sonra entübe edildi. Sağ internal juguler venden santral venöz kateterizasyon sağlandı. Anestezi idamesinde %2 sevoflurane +3 l/dak hava +2 l/dak O₂ uygulandı.

3.4. Cerrahi Teknik

Hastalara standart median sternotomi yapıldı. Left internal mammarian arter (LİMA) ve safen kondüiti hazırlandı. Kardiyopulmoner bypass cihazı olarak Stockert SIII marka roller pompa kullanıldı. Medtronic marka oksijenatör ve Sasan marka kapsız tubing set kullanıldı. Perikard açıldı, timus bağlandı. Hastalar ACT 480 saniye üzerinde olacak şekilde heparinize edildi. Arteriyel ve venöz kanülasyon sonrası KPB, roller pompa ve membran oksijenizatör ile sağlandı. Olgular 28 °C'ye soğutuldu; antegrad izotermik kan kardiyoplejisi ile kardiyak arrest sağlandı ve daha sonra 20 dakikalık aralıklarla antegrad ve retrograd kardiyopleji infüzyonu tekrarlandı. Tüm distal anastomozlar kross klemp altında yapılırken, proksimal anastomozlar aorta konulan yan klemp altında yapıldı.

3.5. Örneklerin Alımı ve Ölçümler

Kan örnekleri hastadan servise ilk yattığında periferik venöz, ameliyat masasında genel anestezi aldıktan sonra kardiyopulmoner bypass öncesi venöz (KPBÖV), retrograd kardiyopleji kanülü konduktan sonra KPB öncesi koroner sinüs (KPBÖK), kardiyopulmoner bypassdan çıktıktan sonra KPB sonrası koroner sinüs (KPBSK), eş zamanlı olarak KPB sonrası venöz (KPBsv), ameliyat sonrası 4. saat, ameliyat sonrası 1. gün, ameliyat sonrası 3. gün, ameliyat sonrası 5.gün venöz kan örnekleri alındı (Tablo 4.2.). Kan örnekleri heparinle yıkanmış cam biyokimya tüplerine

kondu. Alınan kan örnekleri 1 saat içinde biyokimya laboratuvarında 4000 devirde 5 dakika santrifüj edildi, plazma epandorflara konarak daha sonra çalışılmak üzere -80 °C de saklandı. Örnek toplanması tamamlandıktan sonra epandorflardaki serum eritilerek Rel-Assay Diagnostics (Mega Tıp Sanayi ve Ticaret Ltd. Şti.) hazır TAS, TOS kitlerinde eliza yöntemiyle çalışılmış ve sonrasında OSİ hesaplanmıştır.

3.6. İstatistik

Çalışmada elde edilen veriler SPSS 15.0 for Windows programı kullanılarak değerlendirildi. Verilerin minimum ve maksimum değerleri ortalama standart sapmaları hesaplanarak yüzde cinsinden oran olarak ifade edildi. Çalışma grubu TMZ kullanan ve kullanmayan hastalar olmak üzere iki grup olarak incelendi. Bu gruplarda 7 farklı zamanda alınan venöz serum örnekleri TAS, TOS, OSİ açısından tekrarlayan ölçüm analizi ile değerlendirildi. Grupların normal dağılıma sahip olup olmadığı One Sample Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Koroner bypass öncesi ve sonrası değerler TAS, TOS ve OSI açısından Paired Samples T Test ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak 0,05'in altında olan p değerleri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

TMZ kullanan grupta hastaların dokuzu erkek sekizi kadındı, yaş ortalaması 63,3 (47-77), Vücut yüzey alanı (BSA) 176,7 (158-190), Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) 47,6 (25-73), Kros klemp süresi (CCT) 90,3 (57-175) dak , Kardiyopulmoner bypass süresi (CPBT) 125,6 (75-210), yapılan ortalama KABG sayısı 2,6 (2-4) yoğun bakımda kalış süresi 2,66 (1-9) gün, hastanede kalış süresi (7-27) dokuz gündü. Üç hastanın atrial fibrilasyonu (AF), yedi hastanın hipertansiyonu (HT) vardı. Dokuz hastanın dislipidemisi vardı, altı hasta sigara kullanıyordu, sekiz hastada Tip II Diabetes Mellitus vardı. Sekiz hasta daha önce MI geçirmiş hasta idi. Dört hasta kronik obstrüktif akciğer hastası (KOA) idi. İki hastada periferik arter hastalığı (PAH) vardı. Altı hasta kanada klas 2 ,10 hasta kanada klas 3, bir hasta kanada klas 4 idi. Beş hastaya ek operasyon yapıldı. Ek operasyon olarak bir aort kapak replasmanı (AVR), iki mitral kapak onarımı, bir mitral ve triküspit onarımı, bir mitral kapak onarımı ve sol ventrikül anevrizma tamiri yapıldı. Bir hastaya endarterektomi uygulandı.

TMZ kullanmayan gruptaki hastaların onu erkek sekizi kadındı, yaş ortalaması 60,2 , Vücut yüzey alanı (144-209) 170,4 , EF (35-70) 47,2 , CCT (46-130) 85,7 dakika, CPBT (70-200) 119,5 dakika, CABG ortalaması (2-4) 2,86 , Yoğun bakımda kalış süresi (1-5) iki gün, hastanede kalış süresi (1-15) 8,4 gündü. İki hastada atrial fibrilasyon vardı. 10 hasta hipertansiyon hastasıydı. Beş hastada dislipidemi vardı, dokuz hasta sigara kullanıyordu, bir hastada Tip II Diabetes Mellitus vardı. 7 hasta daha önce MI geçirmişti, 3 hasta KOA hastasıydı. 1 hastada periferik arter hastalığı vardı. Altı hasta kanada klas 2, 10 hasta kanada klas 3, iki hasta kanada klas 4 idi. Dört hastaya ek operasyon yapıldı. Bir hastaya AVR, iki hastaya mitral kapak onarımı, bir hastaya sol ventrikül anevrizma tamiri, iki hastaya ameliyat esnasında endarterektomi uygulandı. Bir hasta düşük debiye girdi, bir hasta mide kanaması geçirdi, bir hasta SVO geçirdi. Bir hasta exitus oldu.

Tablo 4.1.a. Hastaların Demografik Verileri

	TMZ'li	TMZ'siz
YAŞ ORTALAMASI	63,3	60,2
ERKEK/KADIN	9/8	10/8
BSA	176,7	170,4
EF	47,6	47,2
HT	7	10
DİSLİPİDEMİ	9	5
SİGARA	6	9
DİABETES MELLİTUS	8	1
MI	8	7
ARİTMİ	3	2
KOAH	4	3
PAH	2	1
KANADA KLAS 2	6	6
KANADA KLAS 3	10	10
KANADA KLAS 4	1	2

Tablo 4.1.b. Operasyonel Veriler

CCT	90,3	85,7
CPBT	125,6	119,5
KABG	2,6	2,86
EK OPERASYON	5	4
AVR	1	1
Mitral Onarım	2	2
Mitral+Triküspit Onarımı	1	0
Sol Ventrikül Anevrizma Tamiri	0	1
Mitral Onarımı + Sol Ventrikül Anevrizma Tamiri	1	0
Endarterektomi	1	2
Yoğun Bakımda Kalış	2,66	2
Hastanede Kalış	9	8,4
SVO	1	1
Düşük debi	1	1
GİS kanaması	0	1
KBY	1	0
EXİTUS	0	1

4.1. TAS Değerleri Açısından Sonuçlar

Tablo 4.2. Venöz kan örneklerinde TAS değerleri

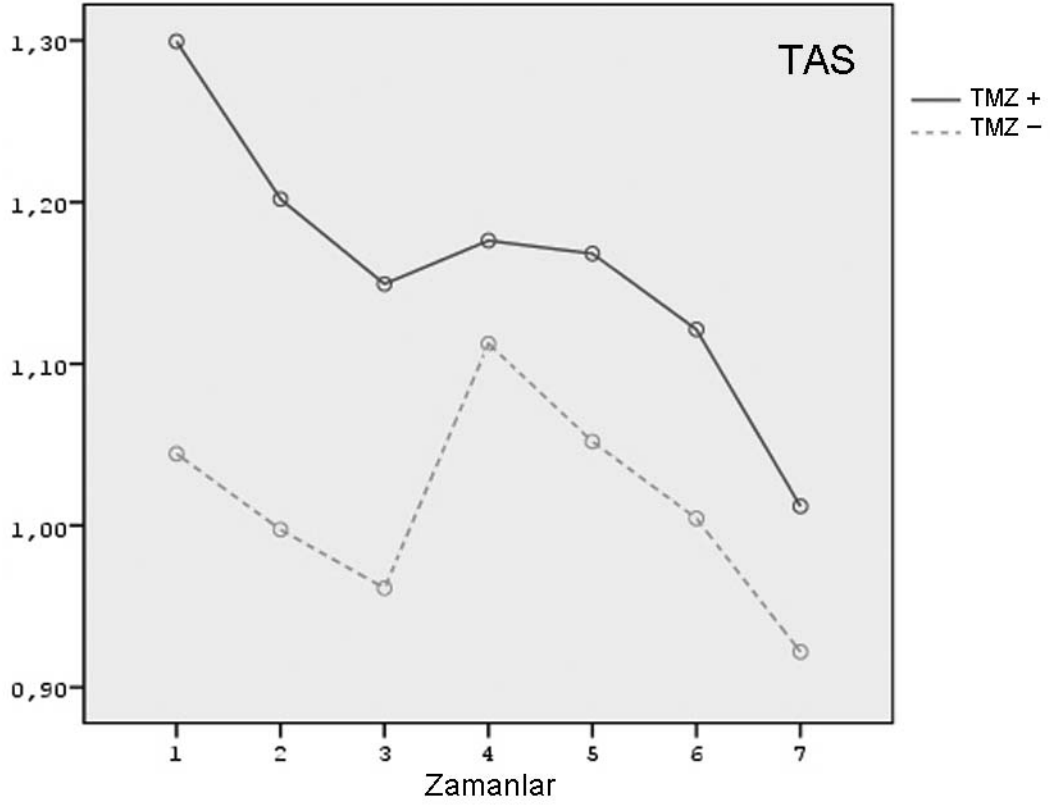
Zaman	Grup	Ortalama ± SD
Servis ¹	TMZ kullanan	1,29 ± 0,29
	TMZ kullanmayan	1,04 ± 0,18
KPBÖV ²	TMZ kullanan	1,20 ± 0,21
	TMZ kullanmayan	0,99 ± 0,19
KPBSV ³	TMZ kullanan	1,15 ± 0,19
	TMZ kullanmayan	0,96± 0,23
4.saat ⁴	TMZ kullanan	1,17 ± 0,22
	TMZ kullanmayan	1,11 ± 0,25
1.gün ⁵	TMZ kullanan	1,17± 0,21
	TMZ kullanmayan	1,05 ± 0,33
3.gün ⁶	TMZ kullanan	1,12 ± 0,16
	TMZ kullanmayan	1,01± 0,15
5.gün ⁷	TMZ kullanan	1,01± 0,25
	TMZ kullanmayan	0,92± 0,12

Ardışık zamanlar arasındaki ilişki:

1-2, p=0,024; 2-3, p=0,274; 3-4, p=0,044; 4-5, p=0,537; 5-6, p=0,335; 6-7, p=0,003

Servis ile ameliyat öncesi venöz kanda, ameliyat sonrası venöz kanla 4.saat kanı arasında, üçüncü gün ile beşinci gün kanı arasında anlamlı fark vardı.

. TMZ kullanımının TAS değerleri üzerinde yapılan temel analiz üstünde ek bir etkisi olup olmadığı çok değişkenli analiz (Repeated measures – multivariate analysis) ile incelendiğinde anlamlılık tespit edilmedi (p>0,05) .



Şekil 4.1. TAS zaman içinde değışim grafiği

TMZ kullanan ve kullanmayan hastalarda operasyon sonrası 4. saatte TAS değeriinde yükselme olduğu görülmüş. Özellikle TMZ kullanmayan hastalarda TAS değeri bazal değeri geçecek şekilde pik yapmıştır. Bu durum kardiyopulmoner bypassdan çıktıktan sonra hastanın dekanüle edilmesi aşamasında verilen kan ve plazmaya bağlı olabilir.

4.2. TOS Değerleri Açısından Sonuçlar

Tablo 4.3. Venöz kan örneklerinde TOS değerleri

Zaman	Grup	Ortalama \pm SD
Servis ¹	TMZ kullanan	1,31 \pm 0,52
	TMZ kullanmayan	1,47 \pm 0,31
KPBÖV ²	TMZ kullanan	1,24 \pm 0,39
	TMZ kullanmayan	1,52 \pm 0,41
KPBSV ³	TMZ kullanan	2,17 \pm 0,56
	TMZ kullanmayan	2,23 \pm 0,69
4.saat ⁴	TMZ kullanan	1,02 \pm 0,19
	TMZ kullanmayan	1,16 \pm 0,42
1.gün ⁵	TMZ kullanan	0,87 \pm 0,29
	TMZ kullanmayan	1,07 \pm 0,45
3.gün ⁶	TMZ kullanan	1,09 \pm 0,19
	TMZ kullanmayan	1,41 \pm ,043
5.gün ⁷	TMZ kullanan	1,57 \pm 0,42
	TMZ kullanmayan	1,88 \pm 0,47

Ardışık zamanlar arasındaki ilişki:

1-2, p= 0,89 ; 2-3, p= 0,001; 3-4, p= 0,001; 4-5, p= 0,202 ; 5-6, p= 0,001 ;

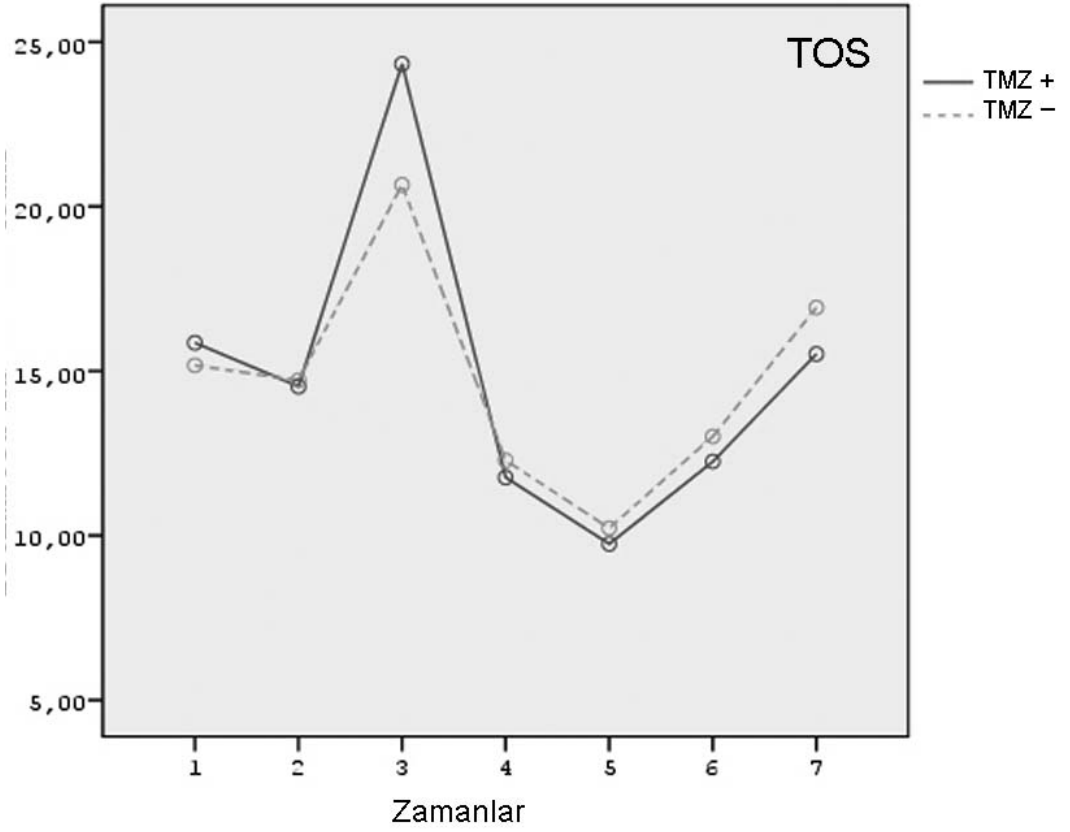
6-7, p = 0,001

TOS değerleri açısından ameliyat öncesi venöz kanla, ameliyat sonrası venöz kan, birinci gün kanıyla üçüncü gün kanı, üçüncü gün ile beşinci gün kanı arasında anlamlı fark vardı.

TOS açısından TMZ kullanımına bağlı ardışık zamanlar arasındaki ilişki

1-2, p= 0,47 ; 2-3, p= 0,33 ; 3-4, p= 0,73 ; 4-5, p= 0,77 ; 5-6, p=0,48 ; 6-7, p=0,99

TMZ kullanımının TOS değerleri üzerinde ardışık zamanlar arasında yapılan istatistikte anlamlı bir fark oluşturmadığı tesbit edildi.



Şekil 4.2. TOS zaman içinde değişim grafiği

Ameliyat stresinin TOS değerini anlamlı olarak yükselttiği, postop 4. saate kadar alınan kan ve plazmanın TOS değerini düşürdüğü postop nekahat döneminde TOS değerlerinin anlamlı olarak yükseldiği görüldü.

TMZ kullanımının TOS değerlerini anlamlı olarak etkilemediği görüldü.

4.3. OSİ Değerleri Açısından Sonuçlar

Tablo 4.3. Venöz kan örneklerinde OSİ değerleri

Zaman	Grup	Ortalama \pm SD
Servis ¹	TMZ kullanan	15,86 \pm 3,73
	TMZ kullanmayan	15,17 \pm 2,85
KPBÖV ²	TMZ kullanan	14,53 \pm 4,25
	TMZ kullanmayan	14,72 \pm 3,51
KPBSV ³	TMZ kullanan	24,33 \pm 5,33
	TMZ kullanmayan	20,66 \pm 6,49
4.saat ⁴	TMZ kullanan	11,76 \pm 1,87
	TMZ kullanmayan	12,28 \pm 2,67
1.gün ⁵	TMZ kullanan	9,75 \pm 2,49
	TMZ kullanmayan	10,23 \pm 2,16
3.gün ⁶	TMZ kullanan	12,25 \pm 2,71
	TMZ kullanmayan	13,01 \pm 2,11
5.gün ⁷	TMZ kullanan	15,52 \pm 4,19
	TMZ kullanmayan	16,92 \pm 2,65

Ardışık zamanlar arasındaki ilişki:

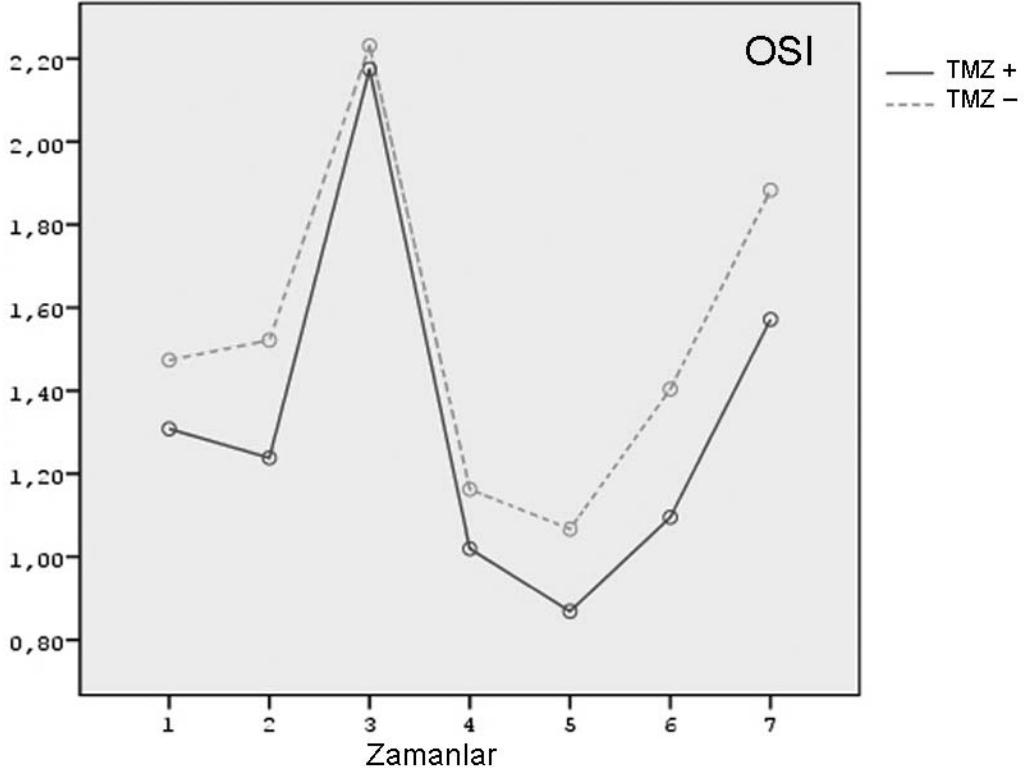
1-2, p= 0,26 ; 2-3, p= 0,001 ; 3-4, p= 0,001 ; 4-5, p= 0,004 ; 5-6, p= 0,001;
6-7, p = 0,001

OSİ değerleri açısından ameliyat öncesi venöz kanla, ameliyat sonrası venöz kan, 4. saat ile birinci gün kanı, birinci gün kanıyla üçüncü gün kanı, üçüncü gün ile beşinci gün kanı arasında anlamlı fark vardı.

OSİ açısından TMZ kullanımına bağlı ardışık zamanlar arasındaki ilişki

1-2, p= 0,58 ; 2-3, p= 0,14 ; 3-4, p= 0,08 ; 4-5, p= 0,98 ; 5-6, p=0,79 ; 6-7, p=0,62

TMZ kullanımının OSİ değerleri üzerinde ardışık zamanlar arasında yapılan istatistikte genel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı tesbit edildi. Sadece 3-4 zamanları (KPB sonrası venöz örnek-postoperatif 4. saat) arasında anlamlı bir etki gözlemlendi, TMZ kullanan hastalarda OSİ değerlerinin kullanmayanlara göre daha anlamlı şekilde düştüğü gözlemlenmiştir.



Şekil 4.3. OSİ zaman içinde değişim grafiği

Ameliyat stresinin OSİ değerini anlamlı olarak yükselttiği, postop 4. saate kadar alınan kan ve plazmanın OSİ değerini düşürdüğü postop nekahat döneminde OSİ değerlerinin TOS ile paralel olarak anlamlı olarak yükseldiği görüldü.

4.4.Koroner Sinüs Kan Örneklerinde TAS, TOS, OSİ Ölçümleri Değerlendirilmesi

Koroner sinüsten alınan venöz kan örneklerinde KPBP öncesi ve sonrası değerler TAS, TOS ve OSİ açısından Paired Samples T Test ile değerlendirildi. İstatistiksel olarak 0,05'in altında olan p değerleri anlamlı kabul edildi.

Tablo 4.4. TMZ kullananlarda Koroner sinüs kan örnekleri değerleri

Parametre	Zaman	Ortalama \pm SD	p
TAS	CBP öncesi koroner	1,10 \pm 0,19	0,45
	CBP sonrası koroner	1,05 \pm 0,25	
TOS	CBP öncesi koroner	8,68 \pm 2,63	0,001
	CBP sonrası koroner	26,79 \pm 6,83	
OSİ	CBP öncesi koroner	0,81 \pm 0,28	0,001
	CBP sonrası koroner	2,69 \pm 1,08	

TMZ kullanmayanlarda koroner sinüs kanında alınan örneklerde TAS, TOS, OSİ açısından bypass öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılması.

Tablo 4.5. TMZ kullanmayanlarda Koroner sinüs kan örnekleri değerleri

Parametre	Zaman	Ortalama \pm SD	p
TAS	CBP öncesi koroner	1,01 \pm 0,17	0,276
	CBP sonrası koroner	0,95 \pm 0,16	
TOS	CBP öncesi koroner	9,43 \pm 2,71	0,001
	CBP sonrası koroner	23,9 \pm 5,78	
OSİ	CBP öncesi koroner	0,96 \pm 0,33	0,001
	CBP sonrası koroner	2,57 \pm 0,73	

TMZ kullanımı KPBP öncesi ve sonrası dönemde koroner sinüsten alınan venöz kan örneğinde TAS, TOS, OSİ değerlerini etkilememiştir.

KPBP stresi TAS değerlerinde anlamlı değişikliğe neden olmamış TOS ve OSİ değerlerini çok yükseltmiştir.

5. TARTIŞMA

Kalp cerrahisinde miyokard korunması operasyon sonrası mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Miyokard hasarı postoperatif erken dönemde hastanın kaybına veya uzun dönemde kalp yetmezliği gelişmesine neden olabilir. Erken dönemde yüksek doz inotrop ve intraaortik balon kullanımına neden olarak, uzun dönemde kalp yetmezliği gelişen hastalarda ilaç kullanımına bağlı maliyetlerin artmasına neden olmaktadır. Bundan dolayı miyokard korunması uzun ve kısa dönem morbidite ve mortalitenin ve buna bağlı maliyetlerin azaltılması açısından önemlidir. Perioperatif dönem süresince miyokard korunması, kurallarının eksiksiz uygulanması miyokard korunmasında esastır. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşturulan geçici iskemi ve sonrasında oluşturulan reperfüzyon değişik derecelerde hücre ve mitokondri hasarına neden olmaktadır. Oluşan iskemi reperfüzyon hasarı bazen geçici fonksiyon kaybına bazen hücre ölümüne ve kalıcı fonksiyon kaybına neden olmaktadır. İRH'a bağlı miyokardiyal hasarlanmanın patogenezinde serbest oksijen radikallerinin aşırı üretimi ve antioksidan enzimlerin rolünün belirlenmesi, antioksidan ve serbest radikal yakalayıcı tedavi denemelerini gündeme getirmiştir (82). Miyokard hasarının azaltılması amacıyla oluşan iskemi reperfüzyon hasarını azaltmak için kardiyopleji solüsyonlarına çeşitli antioksidanlar eklenmiş bazende ameliyat öncesi ve sonrası dönemde hastalara oral antioksidanlar verilmiştir. Bu amaçla kullanılan antioksidanlardan biride TMZ'dir. İskemik dokuda anaerobik solunumu durdurup aerobik solunumun devam etmesini sağlayan TMZ lipolizide engellemektedir. Çalışmamızda açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalardan ameliyat öncesi iki haftalık dönemde TMZ kullanan gurupla kullanmayan gurubun TAS, TOS, OSİ değerleri ölçülerek preoperatif TMZ kullanımının antioksidan etkinliği değerlendirildi. Preoperatif TMZ kullanımının TAS, TOS, OSİ değerlerini anlamlı düzeyde etkilemediği ancak kardiyopulmoner bypassın oluşturduğu oksidatif stresin TAS, TOS, OSİ' de anlamlı değişiklik yaptığı görüldü.

Koroner arter bypass cerrahisinde TMZ kullanımı ile ilgili ilk klinik çalışmayı yapan Fabiani ve arkadaşları kardiyak cerrahide TMZ kullanımının daha iyi bir ventrikül fonksiyonu elde edilebilmesini sağladığını ve koroner bypass sırasında

oluşabilecek reperfüzyon hasarını azalttığını göstermişlerdir. Koroner sinüsten alınan kan örneklerinde malondialdehid düzeyleri TMZ grubunda plesobo grubuna göre anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır. Ayrıca TMZ grubunda daha yüksek bir stroke volüm ve daha iyi ventriküler fonksiyon tespit etmişlerdir (83). Bizim çalışmamızda ise koroner sinüsten alınan kan örneklerinde TMZ kullanımının TAS, TOS OSİ düzeylerinde anlamlı bir fark oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Fabiani'nin çalışmasında çalışma grubundaki hastalara kardiopleji solüsyonu içinde de TMZ verilmiştir dolayısıyla TMZ'nin myokard koruyucu etkisi gösterilmiş olmakla birlikte bu etkinin asıl olarak 21 gün süreyle verilen oral tablete mi, yoksa kardiopleji solüsyonuna eklenen ilacını ait olduğu belirsizdir .

Çalışmamızda Fabiani'nin çalışmasından farklı olarak çalışma gurubuna onbeş gün öncesinden 20 mg TMZ 3x1 dozunda verildi ve periferik ven ve koroner sinüsten alınan kan örneklerinde TAS, TOS değerleri ölçüldü.

Vedrinne ve ark. tarafından gerçekleştirilen çalışmada KABG uygulanan hastalara ameliyat esnasında ve ameliyat sonrasında iv. TMZ infüzyonu verilmiş, kardiopleji solüsyonuna TMZ eklenmiştir. Bu hastalarda bölgesel alan değişimi (FAC) ölçümleri, sistolik duvar kalınlığı yüzdesi (SWT), malondialdehit üretimi incelenmiş. Sol ventrikül fonksiyonu, ejeksiyon fraksiyonu ve lipid peroksidasyonu açısından hastalarda klinik olarak belirgin fark saptanmamıştır (86). Buda TMZ'nin kardioprotektif etkisinin preoperatif kullanımına bağlı olduğunu düşündürmüştür. Bu çalışmada bizim çalışmamıza paralel şekilde TMZ kullanımının belirgin antioksidan etkisi olmadığı sonucuna varılmıştır.

Aussedat ve ark. , yaptıkları çalışmada izole rat kalbini çalışma gurubunda TMZ' li kardiopleji ile perfüze etti ve TMZ ile perfüze edilen gurubun koroner sinüs kanında PH değerinin ve ventriküler ATP düzeyinin daha yüksek olduğu tesbit edildi (84). El Banani ve ark.' larıda kardiopleji solüsyonuna TMZ ekleyerek benzer sonuçlara ulaştılar (85).

Tünerir ve ark.'larının yaptığı çalışmada KABG öncesi 3 hafta 60 mg/gün TMZ kullanan hastalarda plesobo grubuna göre troponin T seviyeleri belirgin olarak düşük saptanmış, (P<0,01). Preoperatif TMZ kullanımının kardioprotektif rolü olduğu belirlenmiştir. Özergin ve ark. yaptığı çalışmada KABG öncesi 10 gün boyunca günde 60 mg TMZ kullanan hastalarda postoperatif erken dönemde serum CKMB değerlerinde

daha az yükselme olduğu ve plasebo gurubuna göre hep düşük seyrettiği , koroner sinüs kanında serum laktat değerinde daha az yükselme olduğu, koroner sinüs kan pH ölçümlerinde çalışma grubunda daha az düşme olduğu gözlenmiştir. Her iki grup arasında istatistiksel fark tespit edilmemiş, koroner sinüs oksijen satürasyonu her iki grupta da kross klemp öncesi değerlerinden anlamlı sapma göstermemiştir (88). TMZ KABG operasyonu uygulanan hastalarda myokard hasarını azaltmaktadır sonucuna varılmıştır. Kuralay ve ark. KABG yapılan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada 60 mg/gün TMZ veya 90 mg diltizem kullanımının KABG sonrası sessiz miyokardiyal iskemiye azaltmada etkili olduğu bulunmuş. 24 saatlik EKG incelenmelerinde ve miyokardiyal sintigrafi sonuçlarına göre TMZ'nin diltizemden daha üstün olduğu gösterilmiştir (89). Bizim çalışmamızda TMZ kullanan gurubun koroner sinüs kanında TAS değerinde daha az düşüş meydana geldi buda TMZ'nin kalp metabolizmasındaki antioksidan etkinliğini gösterebilir.

İkizler ve ark. yaptıkları çalışmada TMZ preoperatif oral yolla ve operasyonda kardiyopleji solüsyonuna 10^{-6} Mol olacak şekilde eklenerek izole kalplere uygulanmıştır. Koroner akım miktarı ve koroner akım örneklerinden çalışılan CK-MB, ve TroponinT (cTnT) seviyeleri reperfüzyon döneminde kalplerde anlamlı olarak daha fazla miyokardiyal iyileşmeyi göstermiştir. Sonuç olarak, TMZ'nin ön tedavi ve hemen iskemi öncesi kardiyopleji içinde verilmesi ile oluşturulan tedavi kombinasyonu uzun süreli global iskemi sonrası reperfüzyon döneminde izole sıçan kalpleri üzerinde anlamlı derecede koruyucu etki göstermiştir (90).

Castedo ve ark. domuzlar üzerinde yaptıkları çalışmada ortotopik kalp transplantasyonu öncesi donör domuzlarının 2,5 mg/kg TMZ ile beslenmesinin ve kardiyopleji solüsyonuna TMZ eklenmesinin reperfüzyon esnasında meydana gelen serbest radikal bağımlı iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir. İskemi reperfüzyon esnasında bir antioksidan olan retinol seviyesi azalırken lipid yıkım ürünü olan Malondialdehid üretimi ve enzimatik antioksidan aktivite (glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, süperoksid dismutaz) artışı tesbit edilmiştir (91).

İskesen ve ark. CABG'den 2 hafta önce günlük 60 mg TMZ verilen hastalarda alınan periferik kan örneklerinde SOD ve GPx seviyesinin daha yüksek, MDA seviyesinin daha düşük olduğunu, hemodinamik açıdan bir farklılık olmadığını

bulmuşlar. TMZ'yle ön tedavi kalp cerrahisi sırasındaki iskemi reperfüzyon hasarını azaltmaktadır ve açık kalp cerrahisi öncesi tedavi protokolünün bir parçası olabilir sonucuna varmışlardır (92). Ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak hastaların koroner sinüsünden kan örneği alınmamış bu sonuçların TMZ'nin vücuttaki antioksidan etkinliğine mi, yoksa kardiyak etkisine mi bağlı olduğu ortaya konamamıştır.

Filiz Kuralay ve ark. yaptığı çalışmada tek damar PTCA işleminden üç gün önce 60 mg/gün TMZ verilen hastalarda sistemik inflamatuvar cevabın markırları olan CRP ve NO oranı kontrol grubuna göre anjioplasti öncesi ve sonrası dönemde belirgin olarak düşük tesbit edilmiş, ancak TNF alfa düzeyi özellikle anjioplasti sonrası dönemde belirgin olarak düşük tesbit edilmiştir. PTCA yapılacak olan hastalarda işlem öncesi dönemde TMZ tedavisi başlanmasının işlem öncesi dönemde ve işlem sonrası dönemde inflamatuvar markırların yükselmesini önlediği görülmüş. TMZ kullanımının PTCA sonrası dönemde inflamatuvar kardiyovasküler etkilere karşı koruyucu olduğu sonucuna varılmıştır (93).

Kutala ve ark. izole rat kalbi üzerinde yaptıkları çalışmada iskemi öncesi TMZ veya derivelerinin infüzyonu yapıldığında TMZ ve derivelerinin iskemi reperfüzyonunun neden olduğu kardiyak disfonksiyonu düzelttiği, reperfüzyon sonrası koroner kan akımının daha yüksek olduğu gösterilmiştir. TMZ derivelerinin koruyucu etkisi antioksidan ve antiiskemik aktiviteleri ve Akt (serin troponin protein kinaz) aktivitesinin artışına bağlıdır sonucuna varılmıştır (94).

Meng ve ark. ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada isoprenalin (İSO) bağımlı miyokard hasarı sonrası TMZ tedavisinin miyokard hasarını önlediğini göstermişlerdir. TMZ ATP seviyelerini korumuş ve malonaldehid üretimini azaltmış, diastolik Ca oranını düşürmüştür ve kafein bağımlı Ca geçişi depresyonunu azaltmış, CaATP ase protein seviyesini etkilememiştir. Ek olarak TMZ İSO verilen ratlarda kalp hücreleri sarkolemmal L-tip Ca akım dansitesi indirgenmesini engellemiştir. Bu sonuçlar göstermiştir ki İSO bağımlı miyokard injurisi yapılan ratlarda TMZ tedavisi rat kardiyomiyositinde diastolik Ca artışını inhibe etmiştir, SR Ca içeriği, SR CaATPase aktivitesi ve L-tip Ca akım dansitesi azalmasını önlemiştir. Ca taşınmasındaki bu değişiklikler TMZ'nin miyokard içindeki bu faydalı etkisini açıklayabilmektedir (95).

Banach ve ark. preoperatif ve postoperatif 2 ay TMZ tedavisi uygulanmış hastalarda atriyal fibrilasyon oluşumunun belirgin olarak az olduğunu, postop EF'nin daha iyi olduğunu, erken mortalitede belirgin bir fark olmadığını saptamışlardır. Preop ve postop TMZ kullanan hastalarda hemodinamik parametrelerin daha iyi olduğunu ve komplikasyonlar açısından etkili olduğunu göstermişlerdir (96-100).

Bonello ve ark. anjina pectorisi olan, PCI yapılan tek damar hastalarında PCI uygulamadan 30 dakika önce 60 mg oral TMZ kullanımının PCI sonrası cTnI düzeyini belirgin olarak düşürdüğünü ve miyokard hasarına karşı koruyucu olduğunu gösterdi (97).

Ruixing ve ark. tavşanlar üzerinde yaptığı çalışmada 2 hafta TMZ kullanımı sonrası iskemi reperfüzyon yapılan kalpte ortalama arteriyel basınç, sol ventrikül sistolik basıncı ve sol ventrikül maximum basınç oranının yüksek olduğu apopitotik indexin düştüğü, malondialdehid konsantrasyonunun ve serum SOD seviyelerinin yükseldiği Caspase-3 aktivasyonu ve mitokondrial sitokrom C salınımının daha düşük olduğu bulunmuştur. Apopitotik index SOD ile negatif korele, MDA ile pozitif korele bulunmuş, TMZ'nin kardiyomiyosit apopitozisi ve iskemi reperfüzyon hasarına karşı koruyucu etkisi gösterilmiştir (98).

Filho ve ark. izole çalışan domuz kalbinde yaptığı çalışmada kardiyoplejiye TMZ eklenen domuzlarda kontraktilite datasında anlamlı bir farklılık olmadığı, koroner sinüs laktat düzeyinde farklılık olmadığı, defibrilasyona daha az ihtiyaç duyulduğu, kalp ıslak ağırlığının daha düşük olduğu, koroner kan akımının daha düzenli olduğu oksijen kullanımında fark olmadığı görülmüş ancak istatistiksel fark tesbit edilmemiştir. İzole çalışan domuz kalbi modelinde kardiyoplejiye TMZ eklenmesi hemodinamik ve metabolik fayda sağlamamıştır sonucuna varılmıştır (99).

Gemalmaz'ın yaptığı çalışmada CABG ameliyatından 72 saat önce TMZ tedavisi başlanmış olan hastalarda seri troponin I ölçümleri yapılmış. Hasta ve kontrol grubunda ki troponin I değerleri değişiklik gösterebilir istatistiksel olarak anlamlı bir farkın oluşmadığı tespit edilmiştir. Kontrol grubunun reperfüzyon sonrası ve reperfüzyonun 6. saatinde ki ortalama troponin I değerleri daha düşük iken, reperfüzyonun 12. ve 24. saatindeki ortalama troponin I değerleri çalışma grubunda daha düşük tespit edilmiş ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (100). Bizim çalışmamızda TMZ kullanımının TAS, TOS ve OSİ üzerinde anlamlı bir değişikliğe

neden olmadığı TMZ'nin güçlü bir antioksidan olmadığı TAS, TOS, OSİ'nin ameliyat stresinden daha fazla etkilendiği sonucuna varılmıştır.

Taşkıran ve ark. yaptığı çalışmaya göre oksidan stresi oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının etki gücü belirlediği için, antioksidan moleküllerin tek tek incelenmesi net olarak oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabilmektedir. Ayrıca bu çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde total antioksidan kapasite (TAOK) düzeyinin iskemi döneminde azaldığı her ne kadar oksidatif stres altında bazı antioksidan moleküllerin sentezinin uyarıldığı ve seviyelerinin arttığı bilinse de oksidan hasarın gelişmesini önlemekte yeterli olmadığını düşündürmektedir (101).

Yine Taşkıran ve ark. yaptığı bir diğer çalışmada bizim çalışmamızdakine benzer şekilde iskemi döneminde TAOK değerinde anlamlı bir azalma tesbit edilmiş, koroner bypass sırasında görülen oksidan stresin ve myokard hasarının şiddetini belirleyen faktörlerden birinin bazal TAOK düzeyi olabileceği sonucuna varılmıştır (102).

Preoperatif TMZ kullanan hastalardan farklı zamanlarda alınan venöz kanlarda ölçülen TAS, TOS, OSİ sonuçları ardışık olarak tekrarlayan ölçüm analizi ile incelendiğinde örnekler arasında anlamlı fark tespit edildi, ancak TMZ'nin bu sonuçlara anlamlı olarak etki etmediği anlaşıldı. Preoperatif TMZ kullanımı TAS, TOS, OSİ değerlerinde istatistiki olarak anlamlı farklılık oluşturmamıştır ($p>0.05$) sonucuna varıldı. TMZ kullanımının TAS değerleri üzerinde yapılan temel analizde ek bir etkisi olup olmadığı çok değişkenli analiz (Repeated measures – multivariate analysis) ile incelendiğinde anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$). TMZ kullanımının TOS değerleri üzerinde ardışık zamanlar arasında yapılan istatistikte anlamlı bir fark oluşturmadığı tesbit edildi. TMZ kullanımının OSİ değerleri üzerinde ardışık zamanlar arasında yapılan istatistikte genel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığı ancak KPBSV ve postoperatif 4. saat venöz kan örneği arasında anlamlı bir farklılık olduğu gözlemlendi. TMZ kullanan hastalarda OSİ değerlerinin kullanmayanlara göre daha anlamlı şekilde düştüğü gözlenmiştir. TMZ kullanımı KPB öncesi ve sonrası dönemde koroner sinüsten alınan venöz kan örneğinde TAS, TOS, OSİ değerlerini etkilememiştir. Koroner sinüsten alınan kan örneklerinde KPB stresi TAS değerlerinde anlamlı değişikliğe neden olmamış TOS ve OSİ değerlerini çok yükseltmiştir.

6. SONUÇ

Preoperatif TMZ kullanımının TAS, TOS, OSİ' yi anlamlı ölçüde etkilemediği ancak kardiyopulmoner bypassın TOS ve OSİ'yi çok yükselttiği görülmüştür. Daha geniş hasta gurubu ile, ve daha uzun süreli TMZ verilmesi ile daha iyi ve daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

- 1)Paç M,Akçevin A, Aka S.A, Büket S, Sarıoğlu T, Kalp ve Damar Cerrahisi 2004 MN Medikal & Nobel
- 2)Kumar V, Abbas AK, Fausto N. Robbins ve Cotran. Hastalığın Patolojik Temeli 7. Baskı, Ankara; Güneş Tıp Kitapevleri 2009; (6-11)
- 3)Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. Baskı, İstanbul; Çapa Tıp Kitabevi. 2004; (197-217)
- 4) Şener G, Yeğen B.Ç. İskemi Reperfüzyon Hasarı Klinik Gelişim Dergisi. 2009;3:(5-13)
- 5)Akkoç H.Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı Dicle Tıp Dergisi, 2008, Sayı: 3, (211-215)
- 6) Çakır A, Kafa Travmalı Hastalarda Oksidatif Stres ve Antioksidan Kapasitenin Ölçülmesi Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Uzmanlık Tezi 2009; (17-18)
- 7) Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: Source, biochemistry and role in human disease. Am J Med, 1991; 91: 14-22. Abs
- 8) Dizdaroğlu M. Chemical Determination of free radical-induced damage to DNA. J Free Radical Biolog & Medicine, 1993; 61: 225-242. Abs
- 9) Slater TF. Free radical mechanism in tissue injury. J. Biochem, 1984; 222: 1-15.
- 10) Tappel AL, Dillard JC. Invivo lipid peroxidation measurement via exhaled pentane and protection by vitamin E. J Federation Proceedings, 1981; 40:174-178.
- 11) Kılıç H, Yıldız L, Hastalık ve Sağlıkta Nitrik Oksit 1998;30: 75-80
- 12) Myatt L, Rosenfield RB, Eis ALW. Nitrotyrosine residues in placenta: Evidence of peroxynitrite formation and action. J Hypertension, 1996; 28: 488-493.
- 13) Şahna E, Deniz E, Aksulu H.E.,Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve melatonin Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 163-8
- 14) Pham-Huy L, He H, Pham-Huy C, Free Radicals, Antioxidants in Disease and Health. International journal of Biomedical Science, 1993; 26: 351-7.
- 15) Koca N, Karadeniz F, Serbest Radikal Oluşum Mekanizmaları ve Vücuttaki Antioksidan Savunma Sistemleri, Gıda Mühendisliği Dergisi 2003; 32-37.

- 16) Zhao ZQ, Nakamura M, Wang NP, Wilcox JN, Shearer S, Ronson RS, et al. Reperfusion induces myocardial apoptotic cell death. *Cardiovasc Res* 2000; 45: 651-60.
- 17) Uçar N, Saka D, Coşkun Ö, Sarı A Akciğerin Savunma Mekanizmaları Solunum Hastalıkları 2002; 13: 153-160
- 18) Chopineau J, Sommier MF, Sautou V. Evaluation of free radical production in an ischaemia-reperfusion model in the rabbit using a tourniquet. *J Pharm Pharmacol*, 1994; 46: 519-20. Abs
- 19) Bellavite, P. The superoxide-forming enzymatic system of phagocytes. *Free Radic Biol Med*, 1988; 4: 225-61. Abs
- 20) Das DK, Maulik N. Antioxidant effectiveness in ischemia-reperfusion tissue injury. *Methods Enzymol*, 1994; 233: 601-10. Abs
- 21) Temel Nöroşirürji. 1. basım, 1. cilt, Türk Nöroşirürji Derneği Yayınları, Ankara, 2005: 384-386.
- 22) Gutteridge J, Lipid Peroxidation and Antioxidants as Biomarkers of Tissue Damage; *Clinical Chemistry*, Vol. 41, No. 12, 1995: 1819
- 23) Logani MK, Davies RE. Lipid oxidation: Biologic effects and antioxidants. *J Lipids*, 1985; 15: 6-12. Abs
- 24) Valenzuela A. The biological significance of malondialdehyde determination in the assesment of tissue oxidative stress. *Life Sci*, 1991; 48: 301-9. Abs
- 25) Reznick AZ, Cross CE, Hu ML, Suzuki YJ, Khwaja S, Safadi A. Modification of plasma proteins by cigarette smoke as measured by protein carbonyl formation. *J Biochem*, 1992; 286: 607-611.
- 26) McCord JM. Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. *Clin Biochem*, 1993; 26: 351-7. Abs
- 27) Baynes JW. Role of oxidative stres in development of complications in diabetes. *Diabetes*, 1991; 40: 405-12.
- 28) Cheseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull*, 1993; 49: 481-93. Abs
- 29)Seven A, İnci F, Civelek S, Burçak G, İnci E, Korkut N. Larenks kanserli olgularda lipid peroksidasyon ve antioksidan statü göstergelerinin dokuda incelenmesi. *Türk Orl Arşivi*, 1998; 36: 33-6.

- 30) Ceballos I, Picot J, Trivier M, Nicole A, et al. Age-correlated modifications of copper-zinc superoxide dismutase and glutathione-related enzyme activities in human erythrocytes. *Clin Chem*, 1992; 38: 66-70.
- 31) Petkau A. Scientific basis for the clinical use of superoxide dismutase. *Cancer Treat Rev*, 1986; 13: 17-44.
- 32). Yano S, Yano N. Regulation of catalase enzyme activity by cell signaling molecules. *Mol Cell Biochem* 2002 ; 240 :119-30
- 33) Cohen H, Brown M, Hamilton D, Lyons-Patterson J, NellyAvissar N, Liegey P, Glutathione peroxidase and selenium deficiency in patients receiving home parenteral nutrition: time course for development of deficiency and repletion of enzyme activity in plasma and blood cells; *American Society for Clinical Nutrition* 1989;49:132-9
- 34) Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *J Biochem*, 1990; 265: 659-65.
- 35) Miguel J, Fleming J. Antioxidation, Metabolic Rate and Aging in *Drosophila*. *Arch Geriatr*, 1982; 1-59. Abs
- 36) Christen W, Ajani U, Glynn R, Manson J, Schaumberg D, Chew E, Buring J, Hennekens C; Prospective Cohort Study of Antioxidant Vitamin Supplement Use and the Risk of Age-related Maculopathy; *American Journal of Epidemiology* ;1999 Vol. 149; 476-484
- 37) Lun G, Dale GL, Bcutler E. Transport Accounts for Glutathione Turnover in Human Eritrocytes. *Biochem Biophys Res Comm*, 1986; 139: 538-44.
- 38) Harma M, Erel O. Oxidative stres in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 2005; 192: 656-57.
- 39) Harma M, Erel O. Measurement of the total antioxidant response in preeclampsia with a novel automated method. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2005; 118: 47-51.
- 40) Yao JK, Reddy R, McElhinny LG, et al. Reduced status of plasma total antioxidant capacity in schizophrenia. *Schizophr Res*, 1998; 31: 1-8.
- 41) Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status: Critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med*, 2000; 29: 1106-14.
- 42) Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 2004; 37: 112-9.

- 43) Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1987;286:97-110. Abs
- 44) Belardinelli R. Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol.* 2000;19(Suppl 5):V35-9. Abs
- 45) Knight C, Fox K. From antianginal drugs to myocardial cytoprotective agents. *Am J Cardiol.* 1995;76:Abstract
- 46) Stanley WC. Changes in cardiac metabolism: a critical step from stable angina to ischaemic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2001;3(suppl):2-7.
- 47) Sentex E, Sergiel JP, Lucien A, Grynberg A. Is the cytoprotective effect of trimetazidine associated with lipid metabolism? *Am J Cardiol* 1998;382:18-24
- 48) Opie L, Preconditioning and metabolic anti-ischaemic agents *European Heart Journal* (2003) 24, 1854–1856
- 49) Singh B. Mechanism of action of a novel metabolically active antianginal agent (trimetazidine) delineated by PET. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:132 Abs
- 50) Mody FV, Singh BN, Mohiuddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW, et al. Trimetazidine-induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1998;82:42–9
- 51) Reymond F, Steyaert G, Carrupt PA, Morin D, Tillement JP, Girault HH, et al. The pH-partition profile of the anti-ischemic drug trimetazidine may explain its reduction of intracellular acidosis. *Pharm Res* 1999;16:616–24. Abs
- 52) Renaud JF. Internal pH, Na⁺, and Ca²⁺ regulation by trimetazidine during cardiac cell acidosis. *Cardiovasc Drugs Ther* 1988; 1:677– 86. Abs
- 53) Cross H.R. Trimetazidine: a novel protective role via maintenance of Na⁺/K⁺ – ATPase activity? *Cardiovascular Research* 2000, 47:637–639
- 54) Salducci MD, Chauvet-Monges AM, Tillement JP, Albengres E, Testa B, Carrupt P, et al. Trimetazidine reverses calcium accumulation and impairment of phosphorylation induced by cyclosporine A in isolated rat liver mitochondria. *J Pharmacol Exp Ther* 1996;277:417–22.

- 55) Guarnieri C, Finelli C, Zini M, Muscari C. Effects of trimetazidine on the calcium transport and oxidative phosphorylation of isolated rat heart mitochondria. *Basic Res Cardiol* 1997;92:90–5. Abstract
- 56) Blardi P, de Lalla A, Volpi L, Auteri A, Di Perri T. Increase of adenosine plasma levels after oral trimetazidine: a pharmacological preconditioning? *Pharmacol Res* 2002;45:69–72.
- 57) Ikizler M, Dernek S, Sevin B, Kural T. Trimetazidine improves recovery during reperfusion in isolated rat hearts after prolonged ischemia. *Anadolu Kardiyol Derg* 2003;3:303–8.
- 58) Di Pasquale P, Lo Verso P, Bucca V, Cannizzaro S, Scalzo S, Maringhini G, et al. Effects of trimetazidine administration before thrombolysis in patients with anterior myocardial infarction: short-term and long-term results. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13:423–8.
- 59) Veitch K, Maisin L, Hue L. Trimetazidine effects on the damage to mitochondrial functions caused by ischemia and reperfusion. *Am J Cardiol* 1995;76:25–30 Abstract
- 60) Argaud L, Gomez L, Gateau-Roesch O, Couture-Lepetit E, Loufouat J, Robert D, et al. Trimetazidine inhibits mitochondrial permeability transition pore opening and prevents lethal ischemia-reperfusion injury. *J Mol Cell Cardiol* 2005;39:893–9.
- 61) Gambert S, Vergely C, Filomenko R, Moreau D, Bettaieb A, Opie LH, et al. Adverse effects of free fatty acid associated with increased oxidative stress in postischemic isolated rat hearts. *Mol Cell Biochem* 2006;283:147–52.
- 62) Abacı A, Kabakçı G, Trimetazidine *Turkiye Klinikleri J Cardiology* 1996, 4:228-31
- 63) Maridonneau Parini I, Harpey C. Effects of trimetazidine on membrane damage reduced by oxygen free radicals in human red cells. *Br J Clin Pharmacol* 1985;20:148–51.
- 64) Patnos C, Bescond-Jacquet A, Tzeis S, Paizis I, Mourouzis I, Moraitis P, Malliopolou V, Politi E, Karageorgiou H, Varonos D, Cokkinos D, Trimetazidine protects isolated rat hearts against ischemia-reperfusion injury in an experimental timing – dependent manner. *Basic Res Cardiol* 100: 154 – 160 (2005)
- 65) Williams FM, Tanda K, Kus M, Williams TJ. Trimetazidine inhibits neutrophil accumulation after myocardial ischaemia and reperfusion in rabbits. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:828–33. Abs

- 66) Tritto I, Wang P, Kuppusamy P, Giraldez R, Zweier JL, Ambrosio G. The anti-anginal drug trimetazidine reduces neutrophil-mediated cardiac reperfusion injury. *J Cardiovasc Pharmacol* 2005;46:89–98.
- 67) Marzilli M, Klein W, Efficacy and tolerability of trimetazidine in stable angina: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials, *Coronary Artery Disease* 2003, 14:171–179
- 68) Chazov EI, Lepakchin VK, Zharova EA, Fitilev SB, Levin AM, Rumiantzeva EG, et al. Trimetazidine in Angina Combination Therapy--the TACT study: trimetazidine versus conventional treatment in patients with stable angina pectoris in a randomized, placebo-controlled, multicenter study. *Am J Ther* 2005;12: 35–42.
- 69) Çavdar C, Sifil A, Çamsarı T, Hastalıkların Patogenez ve Tedavisinde Reaktif Oksijen Partikülleri ve Antioksidanlar , *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 1997; 3-4: 96-101
- 70) Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Anti-ischemic effects of trimetazidine: ³¹P-NMR spectroscopy in the isolated rat heart. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther* 1987;286:97- 110
Abs
- 71) Mody FV, Singh BN, Mohuiddin IH, Coyle KB, Buxton DB, Hansen HW Sumida R, Schelbert HR. Trimetazidine induced enhancement of myocardial glucose utilization in normal and ischemic myocardial tissue: an evaluation by positron emission tomography. *Am.J.Cardiol* 1998;82;42-49 Abs
- 72) Fantini E, Athias P, Demaison L, Gynberg A., Protective effects of trimetazidine on hypoxic cardiac myocytes from the rat. *Funda Clin Pharmacol* 1997;11;427-439 Abs
- 73) Lagadic-Gossman D, Prigent KLE, Feuvray D. Effects of trimetazidine on Ph regulation in the rat isolated ventricular myocyte. *Br. J. Pharmacol* 1996;117:831-838
Abs
- 74) Young Cha C, Oka C, Earm Y, Wakabayashi S, Noma A, A Model of Na/H Exchanger and Its Central Role in Regulation of pH and Na in Cardiac Myocytes *Biophysical Journal* 97 ; 2009 2674–2683
- 75) Davies, K.J.A., Goldberg, A.L. Proteins damaged by oxygen radicals are rapidly degraded in extracts of red blood cells. *J.Biol. Chem*, 1987;262:8227-8234
- 76) Davies, K.J.A., Lin, S.W., Pacifici, R.E. Protein damage and degradation by oxygen radicals: IV Degradation of denatured protein. *J.Biol. Chem*. 1987;262:9914- 9920

- 77) Maridonneau-Parini I, Garay RP, Braguet P. The effect of lipid peroxidation on transport function in human erythrocytes. *Biomed. Biochem. Acta.* 1983;42:58-62
- 78) Lavanchy N, Martin J, Rossi A. Trimetazidine preservation of the energy potential of the myocardium during ischemia and reperfusion. Phosphorus NMR spectroscopy study of the isolated heart. *Presse Med.* 1984;31:324-328 Abs
- 79) Kay L, Finelli C, Aussedat J. Improvement of long term preservation of the isolated arrested rat heart by trimetazidine : effects on the energy state and mitochondrial function. *Am;* 1999;26: 791-810 Abs
- 80) Lopaschuk G, Barr R, Thomas P, Dyck J, Effects of Trimetazidine in Ex Vivo Working Ischemic Hearts Are Due to a Stimulation of Glucose Oxidation Secondary to Inhibition of Long-Chain 3-Ketoacyl Coenzyme A Thiolase *Circulation Research* 2003;93;33-37
- 81) Tuunanen H, Engblom E, Naum A, Nagren K, Scheinin M, Hesse B, Airaksinen J, Nuutila P, Iozzo P, Ukkonen H, Opie L, Knuuti J, Trimetazidine, a Metabolic Modulator, Has Cardiac and Extracardiac Benefits in Idiopathic Dilated Cardiomyopathy. *Circulation* 2008;118;1250-1258
- 82) Yekeler İ, Abanoz M, Akçay F, Varoğlu E, Ege E, Ateş A, ve ark. Kalp Kapak Replasmanı ve Koroner Bypass Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Ekstrakorporeal Dolaşımın Endotelin-1 ve Atriyal Natriüretik Peptid Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1997; 5:104-11.
- 83) Fabiani JN, Ponzio O, Emerit I, et al. Cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery graft surgery. *J Cardiovasc Surg* 1992;33:486-91. Abstract
- 84) Aussedat J, Ray A, Kay L, Verdys M, Harpey C, Rossi A. Improvement of long-term preservation of isolated arrested rat heart: beneficial effect of the antiischemic agent trimetazidine. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 21: 128-35. Abstract
- 85) El Banani H, Bernard M, Baetz D, et al. Changes in intracellular sodium and pH during ischaemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine. Comparison between low- and zero-flow ischaemia. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 688-96.
- 86) Vedrinne JM, Vedrinne C, Bompard D, Lehot JJ, Boisell JP, Champsau G. Myocardial production during coronary by pass graft surgery: a randomized, double blind, placebo controlled study with Trimetazidine. *Anest Analg* 1996; 82(4):712-8.

87. Tünerir B, Colak O, Alataş O, Beşogul Y, Kural T, Aslan R. Measurement of troponin T to detect cardioprotective effect of trimetazidine during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2173-6.
88. Özergin U, Durgut K, Görmüş N, Karabörk O, Özülkü M, Yüksek T, Solak H Trimetazidine'in koroner bypas operasyonlarında myokard koruyucu etkisi *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 1999;7:370-373
89. Kuralay E, Demirkilic U, Ozal E, Uzun M, Tatar H. Myocardial ischemia after coronary bypass: Comparison of trimetazidine and diltiazem. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1999; 7: 84-9.
90. İkizler M, Dernek S, Sevin B, Kural T. Trimetazidine Improves Recovery During Reperfusion in Isolated Rat Hearts After Prolonged Ischemia *Anadolu Kardiyol Derg* 2003; 3: 303-8
91. Castedo E, Segovia J, Escudero C, Olmedilla B, Granada F, Blas C, Guardiola M, Millan I, Pulpon L, Ugarte J Ischemia-reperfusion injury during experimental heart transplantation. Evaluation of trimetazidine's cytoprotective effect *Rev Esp Cardiol* 2005 ;58:941-50
92. Iskesen I, Saribulbul O, Cerrahoglu M, Ahmet Var, Nazli Y, Sirin H Trimetazidine Reduces Oxidative Stress in Cardiac Surgery *Circ J* 2006; 70: 1169–1173
93. Kuralay F, Altekin E, Yazlar AS, Onvural B, Goldeli O, Suppression of angioplasty-related inflammation by pre-procedural treatment with trimetazidine *Tohoku J Exp Med* 2006;208:203-12.
94. Kutala V.K, Khan M, Mandal R, Ganesan L P, Tridandapani S, Kalai T, Hideg K, Kuppusamy P, Attenuation of Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury by Trimetazidine Derivatives Functionalized with Antioxidant Properties. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2006;317:921–928
95. Meng D, Feng L, Chen XJ, Yang D, Zhang Trimetazidine improved Ca²⁺ handling in isoprenaline-mediated myocardial injury of rats. *JN Exp Physiol* 2006;91:591-601
96. Banach M, Rysz J, Goch A, Mikhailidis D, Rosano G, The Role of Trimetazidine After Acute Myocardial Infarction *Current Vascular Pharmacology* 2008; 6: 282-291
97. Bonello L et al. Protective effect of an acute oral loading dose of trimetazidine on myocardial injury following percutaneous coronary intervention. *Heart* 2007;93:703-707

98. Ruixing Y, Wenwu L, Al-Ghazali R Trimetazidine inhibits cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia-reperfusion *Translational Research* 2007;149:152–160
99. Filho L. da M, Petrucci Jr.O, Carmo M.R, Oliviera P.P.M, Vilarinho K.A.S, Vieira R W, Braile D M, Trimetazidine as cardioplegia additive without pre-treatment does not improve myocardial protection: study in a swine working heart model *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2008; 23: 224-234
100. Gemalmaz H. Açık Kalp Cerrahisinde 72 Saatlik Trimetazidin Uygulamasının Miyokard İskemisi Üzerine Etkileri Osman Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Uzmanlık Tezi 2009:33-34
- 101-Koroner Arter Bypass Cerrahisi Öncesindeki Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeylerinin İskemi-Reperfüzyon Hasarı ile ilişkisi Taşkiran A, Eskiocak S, Çıkrıkçıoğlu M, Ege T, Duran E, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2005;22:16-22
- 102-Koroner Bypass Operasyonunda Miyokard Doku Hasarının ve Oksidan Stresin Araştırılması *Türk Biyokimya Dergisi* 2004;29: 193-198