T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı

KARDİYAK RİSKLİ HASTALARIN NON-KARDİYAK CERRAHİSİNDE SEÇİLEN GENEL ANESTEZİ YÖNTEMİNİN ISKEMİ MODİFİYE ALBÜMİN VE HFABP DÜZEYİNE ETKİSİ

Veysel ERTEN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Canan ATALAY

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Veysel ERTEN	**Sınav tarihi:** 22 / 11 / 2024
Anabilim Dalı : Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
Tez Danışmanı : Prof.Dr. Canan ATALAY	
Tezin Konusu : Kardiyak Riskli Hastaların Non-Kardiyak Cerrahisinde Seçilen Genel Anestezi Yönteminin İskemi Modifiye Albümin Ve Hfabp Düzeyine Etkisi	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 5. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Hazır.

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr. Canan ATALAY	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr. Mehmet AKSOY	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr. Özgür ÖZMEN	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Dr Veysel ERTEN ’e ait ‘‘Kardiyak Riskli Hastaların Non-Kardiyak Cerrahisinde Seçilen Genel Anestezi Yönteminin İskemi Modifiye Albümin ve Hfabp Düzeyine Etkisi’’ isimli bilimsel tez çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’nun 02.05.2023 tarih, 3 nolu toplantı, 6 nolu kararı ve Cerrahi Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu’nun 23.03.2022 tarih, 3 nolu oturum, 20 nolu kararı ile onaylanmıştır

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Genel Anestezi 4
2.2. Total İntravenöz Anestezi 4
2.3. İnhalasyon Anestezisi 5
2.4. Propofol 6
2.5. Sevofluran 7
2.6. Opioidler 8
2.7. Remifentanil 8
2.8. Kardiyak Risk Faktöleri 9
2.8.1. Revize Kardiyak Risk İndeksi(RCRI) 9
2.8.2. Amerikan Anestezi Derneği Fiziksel Durum Sınıflandırma Sistemi (ASA) 10
2.8.3. Lee Kardiyak Risk İndeksi 10
2.9. İskemi Belirteçleri 11
2.9.1. Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) 11
2.9.2. Myoglobin 12
2.9.3. İskemiye Bağlı Modifiye Albümin (IMA) 12
2.9.4. Kalp Tipi yağ Asidi Bağlayıcı Protein (HFABP) 13
3. MATERYAL METOD **15**
3.1. Kan Örneklerinin Hazırlanması 16
3.2. Analitlerin Tayin Yöntemleri 16

3.3. İstatistiksel Analiz 17
4. BULGULAR 19
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇ 39
6. KAYNAKÇA 41

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Tüm hastalara ait yaş, kilo, boy, BMI, anestezi süresi ve cerrahi süresi 19
Tablo 2. Hasta gruplarının cinsiyet açısından değerlendirilmesi 19
Tablo 3. Her iki grubuna ait yaş, kilo, boy, BMI, anestezi süresi ve cerrahi süresi... 20
Tablo 4. Gruplar arasındaki TAS değerlerinin değerlendirilmesi 20
Tablo 5. Gruplar arasındaki TAD değerlerinin değerlendirilmesi 21
Tablo 6. Gruplar arasındaki MAP değerlerinin değerlendirilmesi 23
Tablo 7. Gruplar arasındaki nabız değerlerinin değerlendirilmesi 24
Tablo 8. Gruplar arasındaki SPO2 değerlerinin değerlendirilmesi 25
Tablo 9. Gruplar arasındaki Efedrin değerlerinin değerlendirilmesi 25
Tablo 10. Gruplar arasındaki HFAB değerlerinin değerlendirilmesi 26
Tablo 11. Gruplar arasındaki IMA değerlerinin değerlendirilmesi 26
Tablo 12. Gruplar arasındaki Albümin değerlerinin değerlendirilmesi 27
Tablo 13. Gruplar arasındaki CK değerlerinin değerlendirilmesi 27
Tablo 14. Gruplar arasındaki CKMB değerlerinin değerlendirilmesi 27
Tablo 15. Gruplar arasındaki Troponin değerlerinin değerlendirilmesi 28
Tablo 16. Gruplar arasındaki Myoglobin değerlerinin değerlendirilmesi 28
Tablo 17. Ima ile hfab, troponin ile hfab ve yine troponin ile ima arasındaki korelasyonlar 29

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Propofol kimyasal formülü 7
Şekil 2. Sevofluran kimyasal formülü 8
Şekil 3. Opioidlerin reseptör düzeyinde etki mekanizması 8
Şekil 4. Grupların sistolik kan basınçlarının değişimi 21
Şekil 5. Grupların diyastolik kan basınçlarının değişimi 22
Şekil 6. Grupların ortalama kan basınçlarının değişimi 23
Şekil 7. Grupların nabız değişimleri 24
Şekil 8. Bazal ima ile bazal hfab arasındaki korelasyon (Grup 1) 30
Şekil 9. 4. saat ima ile 1. saat hfab arasındaki korelasyon (Grup 1) 30
Şekil 10. Bazal ima ile bazal hfab arasındaki korelasyon (Grup 2) 31
Şekil 11. 1.saat ima ile 1.saat hfab arasındaki korelasyon (Grup 2) 31
Şekil 12. 4. saat ima ile 4. saat hfab arasındaki korelasyon (Grup 2) 32
Şekil 13. 4. saat troponin ile 4. saat hfab arasındaki korelasyon (Grup 2) 32

KISALTMALAR DİZİNİ

AKS : Akut Koroner Sendrom
ASA : American Society of Anesthesiologists
BIS : Bispectral Index Monitoring
cTnI : Kardiyak Troponin I
cTnT : Kardiyak Troponin T
CK : Kreatin Kinaz
CK-MB : Kreatin Kinaz-MB
EKG : Elektrokardiyografi
ELISA : Enzime Bağlı İmmünosorbent Test
GABA : Gamma-Aminobutirik Asit
HFABP : Heart-Type Fatty Acid Binding Protein
IMA : İskemiye Bağlı Modifiye Albümin
MB : Myoglobin
MI : Miyokardiyal İnfarktüs
NA : Norepinefrin
RCRI : Revised Cardiac Risk Index
TIVA : Total İntravenöz Anestezi

TEŞEKKÜR

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Uzmanlık eğitimimde sevgi, hoşgörü, sabır ve samimiyetlerini esirgemeyen, üzerimde emekleri olan saygıdeğer hocalarım; tez hocam sayın Prof. Dr. Canan ATALAY, ve değerli hocalarım, Prof. Dr. Hüsnü KÜRŞAD, Prof. Dr. Nazım DOĞAN , Prof. Dr. Ayşenur DOSTBİL, Dr. Prof. Dr. Elif ORAL AHISKALIOĞLU, Prof. Dr. Mehmet AKSOY, Prof. Dr. Ali AHISKALIOĞLU, Doç. Dr. Özgür ÖZMEN, Doç. Dr. Erkan Cem ÇELİK, Doç.Dr. M. Enes AYDIN, Doç. Dr. İrem ATEŞ, Doç. Dr. Ahmet Murat YAYIK'a, Biyokimya Anabilim Dalından Doç. Dr. Esra LALOĞU'na, Araştırma Görevlisi Dr. Esra EĞİLMEZ ve Dr. Murat DAŞHAN'a , Dr. Öğr. Üyesi Kamber KAŞALİ'ye

Asistanlığım boyunca her zaman desteklerini hissettiğim sevgili asistan arkadaşlarıma,

Zorlu çalışma şartlarında desteklerinden ve yardımlarından dolayı anestezi teknikeri arkadaşlarıma, tüm ameliyathane hemşire ve personellerine,

Bu günlere gelmemde sonsuz sabır ve emekleri bulunan annem Gülçin ERTEN, babam Suat ERTEN ve kardeşlerime

Canım kedim Safinaza

Bu zorlu tez yazım sürecimde her zaman destek olan, yardımlarını esirgemeyen değerli eşim Dr. Nur Dilara CEYLAN ERTEN'e

Teşekkürlerimi sunarım…

Veysel ERTEN

ÖZET

Kardiyak Riskli Hastalarin Non-Kardiyak Cerrahisinde Seçilen Genel Anestezi Yönteminin Iskemi Modifiye Albümin ve Hfabp Düzeyine Etkisi

Bu tez, kardiyak risk taşıyan hastaların non-kardiyak cerrahilerinde seçilen anestezi yöntemlerinin IMA ve HFABP üzerindeki etkilerini araştırmayı amaçlamaktadır. Çalışma, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilimdalı'nda, kardiyak riskli hastalar için inhalasyon ve total intravenöz anestezi (TİVA) tekniklerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi üzerine yapılmıştır. İki gruba ayrılan hastalarda, anestezi yöntemlerinin iskemi modifiye albümin (IMA) ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (HFABP) düzeylerine olan etkileri incelenmiştir.

Hastalar randomize olarak eşit iki gruba ayrıldı. Grup I inhaler anestezi grubu, grup II total intravenöz anestezi grubu olmak üzere belirlendi. Randomizasyon, 1:1 bilgisayar tarafından oluşturulan bir liste kullanılarak belirlendi. Anestezi yönetiminden ve veri toplamadan sorumlu anestezi asistanları tarafından çalışma yönetildi. Çalışmamızda tüm hastalara sırasıyla midazolam(2mg), lidokain(40mg), propofol(2 mg/kg), roküronyum(0.6-0.8 mg/kg) ve fentanil(1-2µg/kg) ile indüksiyon yapıldı.

Grup I (inhaler anestezi grubu): Sevofluran(2ml/dk) %50 oksijen ve remifentanil(0,1-0,3 µg/kg/dk) ile anestezi idamesi yapıldı.

Grup II (total intravenöz anestezi grubu): Propofol (6-10 mg/kg/saat) ve remifentanil(0,1-0,3 µg/kg/dk) ile anestezi idamesi yapıldı.

Her iki grupta bazal ve belirli sürelerdeki HFAB düzeylerine bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$). Her iki grupta bazal ve belirli sürelerdeki IMA düzeylerine bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$).

Birinci gruptaki hastalarda 4. saatte ölçülen IMA düzeyleri ile 1. saatte ölçülen HFABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur (p=0,003; r=0,490). 4. saat IMA değerleri ile 1. saat HFABP değerleri birlikte artma eğilimindedir.

İkinci gruptaki hastalarda 1 ve 4. saatte ölçülen IMA düzeyleri ile 1 ve 4. saatte ölçülen HFABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur (p<0,001; r=0,592) (p=0,001; r=0,545). 1 ve 4. saat IMA değerleri ile 1 ve 4. saat HFABP değerleri birlikte artma eğilimindedir.

Her iki grupta bazal ve belirli sürelerdeki troponin düzeylerine bakıldı. 0 ve 1. saatteki parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi(p>0,05). 4. saatte anlamlı farklılık görüldü(p<0,05).

İkinci gruptaki hastalarda 4. saatte ölçülen Troponin düzeyleri ile 4. saatte ölçülen HFABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon bulunmuştur (p=0,042; r=0,345). 4. saat Troponin değerleri ile 4. saat HFABP değerleri birlikte artma eğilimindedir.

Her iki grupta diğer biyobelirteçlerin farklı zamanlarda ki düzeylerinde ise anlamlı bir fark izlenmedi(p>0,05). Bununla birlikte hemodinamik parametreler ve demografik verilerde de anlamlı bir fark görülmedi(p>0,05).

Sonuç olarak seçilen anestezi yöntemine göre iki grup arasında bakılan biyobelirteçlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Buna rağmen HFABP ve IMA düzeylerinde istatistiksel olarak orta derecede doğru orantılı anlamlı korelasyon bulunması kardiyak riskli hastalarda daha kısa sürede kardiyovasküler sistem hakkında bilgi edinmemizi sağlayabilir. IMA ve HFAPB biyobelirteçlerinin birlikte kullanımları perioperatif erken dönemde kardiyak açıdan bilgi verebilir ve troponinin erken dönemde alternatifi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Genel anestezi, iskemik modifiye albumin, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein, troponin, TIVA, inhalasyon anestezisi

ABSTRACT

The Effect of General Anesthesia Method on Ischemia-Modified Albumin and Hfabp Levels in Non-Cardiac Surgery of Patients With Cardiac Risk

This thesis aims to investigate the effects of selected anesthesia methods on IMA and HFABP in non-cardiac surgeries of cardiac risk patients. The study was conducted at Ataturk University Faculty of Medicine on the comparative evaluation of inhalation and total intravenous anesthesia (TIVA) techniques for cardiac risk patients. The effects of anesthesia methods on ischemia modified albumin (IMA) and cardiac fatty acid binding protein (HFABP) levels were examined in patients divided into two groups.

Patients were randomly divided into two equal groups. Group I was inhaler anesthesia group and group II was total intravenous anesthesia group. Randomization was determined using a 1:1 computer-generated list. The study was managed by anesthesia assistants responsible for anesthesia management and data collection. In our study, all patients were induced with midazolam (2mg), lidocaine (40mg), propofol (2 mg/kg), rocuronium (0.6-0.8 mg/kg) and fentanyl (1-2μg/kg), respectively.

Group I (inhaler anesthesia group): Sevoflurane (2ml/min), 50% oxygen and maintenance of anesthesia with remifentanil (0.1-0.3 μg/kg/min).

Group II (total intravenous anesthesia group):

Anesthesia was maintained with propofol (6-10 mg/kg/h) and remifentanil (0.1-0.3 μg/kg/min).

HFAB levels were analyzed at baseline and at certain times in both groups. No significant difference was observed between the groups in terms of these parameters ($p>0.05$). IMA levels at baseline and at certain times were analyzed in both groups.

No significant difference was observed between the groups in terms of these parameters ($p>0.05$).

In the first group, a statistically moderately significant correlation was found between IMA levels measured at 4 hours and HFABP levels measured at 1 hour ($p=0.003$; $r=0.490$).

The 4th hour IMA values and 1st hour HFABP values tended to increase together.

In the second group, a statistically moderately significant correlation was found between IMA levels measured at 1 and 4 hours and HFABP levels measured at 1 and 4 hours ($p<0.001$; $r=0.592$) ($p=0.001$; $r=0.545$). 1- and 4-hour IMA values and 1- and 4-hour HFABP values tended to increase together.

No significant difference was observed between the groups in terms of parameters at 0 and 1 hour ($p>0.05$).

At 4 hours, a significant difference was observed ($p<0.05$).

A statistically significant weak correlation was found between Troponin levels measured at 4 hours and HFABP levels measured at 4 hours in patients in the second group ($p=0.042$; $r=0.345$). 4th hour Troponin levels and 4th hour HFABP levels tended to increase together.

There was no significant difference in the levels of other biomarkers at different times in both groups ($p>0.05$).

There was also no significant difference in hemodynamic parameters and demographic data ($p>0.05$)

In conclusion, there was no statistically significant difference in biomarkers between the two groups according to the anesthesia method chosen.

However, there was a statistically significant moderate direct correlation between HFABP and IMA levels, which may provide information about the cardiovascular system in patients with cardiac risk in a shorter time. The combined use

of IMA and HFAPB biomarkers may provide cardiac information in the early perioperative period and may be an early alternative to troponin.

Keywords: General anesthesia, ischemic modified albumin, cardiac fatty acid binding protein, troponin, TIVA, inhalation anesthesia

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyak riskli hastalarda non kardiyak cerrahi, giderek yaşlanan dünya nüfusu ve kardiyovasküler hastalıkların yaygınlaşmasıyla birlikte, geniş bir hasta popülasyonunu etkileyen önemli bir sağlık sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır. Kardiyak riskli hastalarda hipertansiyon, diabetes mellitus, koroner arter hastalığı ve kalp yetmezliği gibi altta yatan kardiyovasküler rahatsızlıkların yaygınlığı, non kardiyak cerrahi girişimlerde perioperatif komplikasyonların gelişme olasılığını artırmıştır(1). Perioperatif yönetim, kardiyak riskli hastalarda sağ kalım ve iyileşme sürecinde kritik bir rol oynamaktadır.(2)

Son yıllarda cerrahi tekniklerdeki önemli ilerlemeler ve anestezi yönetiminde sağlanan yenilikler, yüksek riskli kardiyak hastalıklara sahip bireylerde daha karmaşık cerrahi işlemlerin başarıyla yapılabilmesini sağlamıştır(3). Minimal invaziv cerrahilerin yaygınlaşması, intraoperatif izleme yöntemlerinin gelişmesi ve hemodinamik stabilitenin daha iyi kontrol altına alınabilmesi gibi faktörler, kardiyak riskli hastalarda cerrahi risklerin azaltılmasına olanak tanımıştır(4). Bu gelişmelere rağmen, kardiyak riskli hastaların non-kardiyak cerrahiler sırasında gelişebilecek miyokardiyal iskemi, perioperatif enfarktüs, aritmiler ve kalp yetmezliği gibi perioperatif komplikasyonlar; ciddi klinik sorunlar teşkil etmektedir(5).

Genel anestezi, cerrahi işlemler sırasında bilinç kaybı, analjezi ve kas gevşemesi sağlayarak hastanın hem cerrahi stresi hissetmesini engelleyen hem de cerrahi ekibe optimal çalışma koşulları sunan farmakolojik bir yöntemdir. Bununla birlikte, özellikle kardiyak risk taşıyan hastalarda genel anestezinin uygulanması, perioperatif dönemde multidisipliner yaklaşımla dikkatli bir şekilde yönetilmelidir(5). Kardiyovasküler komorbiditeleri olan hastalarda, anestezi indüksiyonu ve idamesi sırasında oluşabilecek hemodinamik dalgalanmalar, miyokardiyal oksijen talebini artırarak kardiyak iskemi riskini yükseltebilir. Bu nedenle, kardiyak riskli hastalarda hemodinamik stabilitenin korunması ve perioperatif dönemde kardiyak komplikasyonların önlenmesi, anestezi yönetiminin en kritik hedeflerinden biri haline gelmektedir(6).

Anestezik ajanların doğrudan kardiyak fonksiyonlar üzerine etkileri vardır. Kalp hızında değişiklikler, miyokardiyal kontraktilitenin azalması, sistemik vasküler dirençte oynamalar ve kardiyak output'un azalması gibi olumsuz sonuçlara yol açabilirler(7). Örneğin, inhalasyon anestezikleri gibi bazı ajanlar, miyokardiyal depresyona neden olarak kalbin pompalama gücünü azaltabilirken, intravenöz anestezikler hemodinamik stabiliteyi farklı yollarla etkileyebilir(6-8). Ayrıca, bu ilaçların vazodilatasyon ya da vazokonstriksiyon gibi etkileri, kardiyak iskemiye yol açabilecek hipotansiyon veya hipertansiyona neden olabilir. Bu durum, özellikle koroner arter hastalığı olan bireylerde, cerrahi stresle birlikte miyokardiyal oksijen sunum-tüketim dengesini bozarak perioperatif dönemde akut koroner sendrom gibi ciddi kardiyak olayları tetikleyebilir(9). Bunun yanı sıra, postoperatif dönemde meydana gelebilecek kardiyak komplikasyonlar da önem taşır. Anestezik ilaçların kalp ritmi üzerindeki olumsuz etkileri, postoperatif aritmilerin sıklığını artırabilir. Aynı zamanda, bu ilaçların etkisiyle oluşabilecek sıvı dengesizlikleri ve ventilasyon-perfüzyon uyumsuzlukları, kardiyak yetmezlik gibi durumları tetikleyerek hasta morbiditesi ve mortalitesi açısından yüksek risk yaratabilir(10). Bu nedenle, kardiyak risk taşıyan hastalarda genel anestezi sırasında uygun ilaç seçimi, doz titrasyonu ve yakın hemodinamik izlem, kardiyovasküler komplikasyonların önlenmesinde kilit öneme sahiptir.

Kardiyak iskeminin ciddi sonuçlarından biri de akut koroner sendrom(AKS)dur. AKS'nin tanı ve prognozunda kullanılan birçok biyobelirteç bulunmaktadır. Troponin, miyokard hasarının en duyarlı belirteci olarak kabul edilir ve miyokard hücre zarının hasar görmesiyle dolaşıma geçer, bu da kan düzeylerinde artışa yol açar. Troponin düzeylerindeki yükselme, miyokard hasarının şiddetini belirlemede ve klinik seyri değerlendirmede önemli bilgiler sağlar. Bunun yanı sıra, CK-MB ve miyoglobin(MB) gibi diğer belirteçler de miyokard hasarının erken tanısında ve değerlendirilmesinde kullanılan moleküllerdir. CK-MB, miyokardın kreatin kinaz izoenzimi olan MB formunun dolaşımdaki düzeyini ifade ederken, miyoglobin ise miyokard hasarının erken bir belirteci olarak kabul edilir.(11)

İskemi sürecinde ise, İskemik Modifiye Albümin (IMA) ve kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (HFABP) gibi belirteçler, kardiyak iskeminin moleküler düzeydeki

göstergeleri olarak öne çıkar(12). IMA, serum albüminin oksidasyonu sonucu oluşan ve oksidatif stres ile yakından ilişkili olan bir formdur. İskemi sırasında, doku hasarı ve oksidatif stresin artmasıyla birlikte, IMA düzeylerinde belirgin değişiklikler gözlenir(13). HFABP ise kalp kasında bulunan ve akut iskemik hasar durumunda hücrelerden salınan bir protein olup, serum düzeylerindeki artış, akut koroner sendromun erken tanısında önemli bir biyobelirteç olarak kullanılabilir(14).

Kardiyak riskli hastaların non kardiyak cerrahilerinde anestezik ajanların kardiyovasküler sistem üzerinde neden olabileceği etkilerin erken dönemde belirlenmesinde IMA ve HFABP troponine alternatif olabilir. Kardiyovasküler komplikasyonların belirlenmesi erken dönemde önleyici tedaviyi mümkün kılabilir.

Bu çalışmanın amacı, kardiyak riskli hastaların non kardiyak cerrahisinde inhalasyon anestezisi ve total intravenöz anestezi yöntemlerinin kardiyovasküler sisteme ve hemodinamik parametrelere etkilerini araştırmaktır. Bu amaçla, troponine göre daha erken dönemde kanda yükselen İskemik Modifiye Albümin (IMA) ve Kalp Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (HFABP) kullanılarak, farklı anestezi yöntemlerinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri değerlendirilecektir. Seçilen genel anestezi yönteminin hemodinamik parametreler üzerinde ki etkileri ise sekonder amacımızdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Genel Anestezi

Genel anestezi, cerrahi girişimlerde bilinç kaybı, ağrı kontrolü ve kas gevşemesi sağlamak için kullanılan farmakolojik bir yöntemdir. Ameliyat sırasında cerrahi ekip için uygun çalışma koşullarının oluşturulmasını sağlar. Genel anestezinin temel amacı, hastanın bilinçsiz olmasını, cerrahi işlem sırasında ağrı hissetmemesini, vital fonksiyonlarının stabil kalmasını ve postoperatif dönemin kontrollü geçmesini sağlamaktır(15).

Genel anestezi, genellikle intravenöz veya inhalasyon yoluyla uygulanan ilaçların kombinasyonuyla sağlanır. İntravenöz anestezikler arasında propofol ve barbitürat grubu ajanlar yer alırken, inhalasyon yoluyla uygulanan anestezikler ise sevofluran, izofluran ve desfluran gibi volatil anestezik gazları içermektedir(16). Bu ilaçların seçimi, hastanın sağlık durumuna, cerrahi işlemin niteliğine, anestezistin tercihlerine ve yerel klinik uygulamalarına bağlı olarak belirlenir.

Anestezi indüksiyonu sırasında, genellikle bir opioid (örneğin, fentanil) ve bir nöromüsküler blokör (örneğin, roküronyum) de kullanılır. Opioidler, ağrıyı önler ve anestezi derinliğini artırır, nöromüsküler blokörler kas gevşemesini sağlar ve cerrahi işlemin yürütülmesini kolaylaştırır.

Genel anestezi yönetimi, hastanın genel sağlık durumu ve cerrahi girişimin türü dikkate alınarak bireyselleştirilir. Anestezi sırasında, hastanın vital parametreleri (kalp atış hızı, kan basıncı, solunum hızı, oksijen saturasyonu) sürekli olarak izlenir ve gerekli durumlarda ayarlamalar yapılır. Anestezist, anestezi derinliğini kontrol eder, ağrıyı yönetir ve hastanın cerrahi işlem boyunca stabil kalmasını sağlar.

2.2. Total İntravenöz Anestezi

Total intravenöz anestezi (TIVA), ameliyat sırasında ve sonrasında sadece intravenöz yoldan verilen ilaçların kullanıldığı bir anestezi yöntemidir. Bu yaklaşım,

inhalasyon anesteziklerinin kullanıldığı geleneksel anestezi yöntemlerine alternatif olarak geliştirilmiştir. TIVA, özellikle hassas cerrahi işlemlerde ve yoğun bakım ünitelerinde tercih edilen bir tekniktir(17).

TIVA, genellikle propofol veya bazı durumlarda tiyopental gibi intravenöz anestezik ajanlarla yapılır. Propofol, hızlı etki gösteren bir intravenöz anestezik ajandır ve anestezi indüksiyonu sırasında kullanılır. Propofol, merkezi sinir sistemi üzerinde GABA reseptörlerini etkileyerek anesteziyi sağlar ve kısa yarılanma ömrü sayesinde uygulama sonrası hızlı bir şekilde etkisini kaybeder(18).

Anestezi sırasında, sedatif ve analjezik etkiler sağlamak için opioidler (örneğin, fentanil veya remifentanil) TIVA protokolüne ek olarak kullanılabilir. Bu ilaçlar, anestezi derinliğinin kontrol edilmesini ve cerrahi işlemin rahat bir şekilde yürütülmesini sağlar(17). Anestezi derinliğini de Bispektral İndeks ile takip edilir.

Bispektral İndeks (BIS), hastanın anestezi derinliğini objektif olarak değerlendirmek amacıyla kullanılan, EEG (elektroensefalografi) verilerini analiz eden bir monitörizasyon aracıdır. Bu yöntem, EEG sinyallerinden elde edilen verilere dayalı olarak 0 ile 100 arasında bir sayısal skor oluşturur; bu skor sayesinde anestezi derinliği, sedasyon düzeyi ve bilinç durumunun kantitatif olarak değerlendirilmesi mümkün olur.

2.3. İnhalasyon Anestezisi

İnhalasyon anestezisi, anestezi ilaçlarının solunum yoluyla verildiği bir yöntemdir. Hastanın bilinç kaybı ve ağrı kontrolü bu şekilde sağlanır. Bu yöntem, genellikle cerrahi işlemlerde ve bazı diagnostik prosedürlerde kullanılmaktadır. İnhalasyon anestezisi, anestezi gazları veya buharlaşabilir sıvı anestezikler kullanılarak gerçekleştirilir ve hastanın hızlı bir şekilde anestezi derinliği sağlanır.

İnhalasyon anestezisinde kullanılan temel ilaçlar arasında sevofluran, izofluran, desfluran ve halojenli gazlar bulunur. Bu anestezikler, solunum yoluyla alındıktan sonra alveollerde absorbe olur, kan dolaşımına geçer ve merkezi sinir

sistemi üzerinde anestezi sağlar. Anestezi derinliği, solunum yoluyla alınan anestezik gaz veya buharın konsantrasyonuna bağlı olarak kontrol edilir(16).

Minimal Alveolar Konsantrasyon (MAC), volatil anesteziklerin etkinliğini değerlendirmek için kullanılan standart bir ölçüm birimidir ve %50 oranında hastada cerrahi uyarana (örneğin, cilt insizyonu) motor yanıtın (örneğin, hareket) engellendiği alveolar konsantrasyonu tanımlar. MAC değeri anestezi derinliğinin kantitatif olarak değerlendirilmesine yardımcı olur

İnhalasyon anestezisi sırasında, genellikle anestezi indüksiyonunda intravenöz ilaçlar (örneğin, propofol) kullanılır. Ayrıca, anestezi sırasında sedatif ve analjezik etkiler sağlamak için opioid analjezikler (örneğin, fentanil) ve kas gevşetici ilaçlar (örneğin, roküronyum) da kullanılabilir.

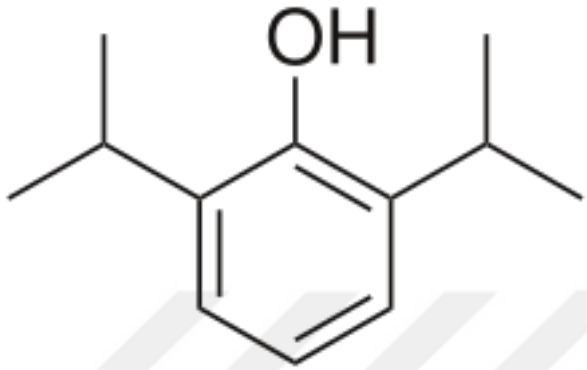
İnhalasyon anestezisi, genellikle bir anestezi solunum devresi aracılığıyla hastaya verilir. Anestezik gazların hastanın akciğerlerine ve ardından sistemik dolaşıma geçmesi sağlanır. Anestezist, anestezi derinliğini sürekli olarak izler ve gerekli durumlarda gaz konsantrasyonunu ayarlar.

Ameliyat sırasında, hastanın vital parametreleri (kan basıncı, kalp atış hızı, oksijen saturasyonu vb.) sürekli olarak izlenir ve cerrahi işlemin gereksinimlerine göre anestezi yönetimi ayarlanır. Postoperatif dönemde ise, hastanın uyanma süreci ve solunum fonksiyonları yakından takip edilir ve gerekirse desteklenir.

2.4. Propofol

Propofol, intravenöz yoldan uygulanan güçlü bir sedatif-hipnotik ajan olup, genellikle anestezi indüksiyonu ve idamesi amaçlı kullanılan bir ilaçtır. Propofol (2,6-diizopropilfenol), lipofilik bir fenol türevidir. Ana etki mekanizması, gamma-aminobutirik asit (GABA) A reseptörleri üzerinden etki ederek inhibitör nörotransmisyonu artırmasıdır. GABA A reseptörlerine bağlanarak klorür kanallarının açılmasını sağlar, bu da nöronal hiperpolarizasyona ve sinir uyarılarının inhibisyonuna yol açar(18, 19).

Farmakokinetik olarak hızlı bir dağılım fazı ve metabolize olma özelliğine sahip propofol, karaciğerde glukuronidasyon ve sülfatasyon yoluyla metabolize edilir ve metabolitleri böbrekler yoluyla atılır. Bu özellikleri sayesinde propofol, hem indüksiyon hem de idame anestezisi için tercih edilir(19).

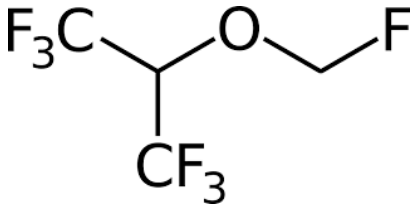


Şekil 1. Propofol kimyasal formülü

2.5. Sevofluran

Sevofluran, inhalasyon anestezikleri arasında sıkça kullanılan, düşük kan-gaz çözünürlük katsayısına (yaklaşık 0.65) sahip bir ajandır. Hızlı indüksiyon ve derlenme süreleri nedeniyle tercih edilmektedir. Sevofluranın minimum alveolar konsantrasyonu (MAC) %2,05'tir(20).

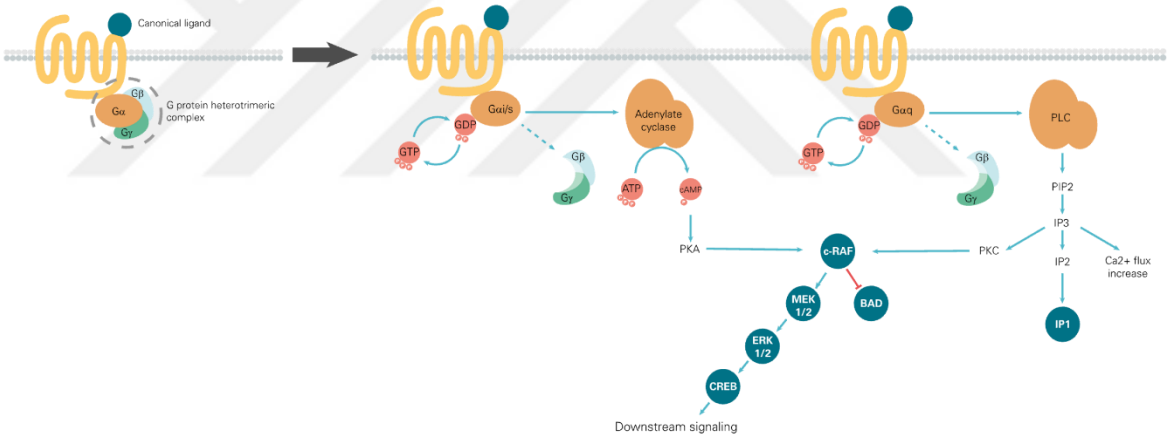
Sevofluran, florlanmış metil izopropil eter yapısında bir halojenli hidrokarbondur. Beyin ve omurilikteki GABA A reseptörlerini ve diğer iyon kanallarını etkileyerek merkezi sinir sisteminde depresyon yapar. Anestezik etki mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, sinaptik iletimde inhibitör nörotransmisyonun artması ve eksitatör nörotransmisyonun azalmasıyla ilişkilidir(21).



Şekil 2. Sevofluran kimyasal formülü

2.6. Opioidler

Opioidler, endojen opioid peptidlerinin (örneğin, endorfinler) etkilerini taklit eden maddelerdir. Ana etki mekanizmaları, merkezi sinir sisteminde bulunan opioid reseptörlerine (mu, delta, kappa) bağlanarak analjezi sağlamaktır. Bu reseptörler, G proteinlerine bağlıdır ve adenilil siklaz aktivitesini inhibe eder, potasyum kanallarını açar ve kalsiyum kanallarını kapatarak nöronal hiperpolarizasyona yol açar(22).



Şekil 3. Opioidlerin reseptör düzeyinde etki mekanizması

2.7. Remifentanil

Remifentanil, ultra kısa etkili bir opioid analjezik olup, cerrahi prosedürler ve yoğun bakım ünitelerinde ağrı yönetimi için yaygın olarak kullanılır. Etkisinin hızlı başlaması ve yarılanma ömrünün kısa olması nedeniyle özellikle tercih edilir.

Remifentanil, sentetik bir fenilpiperidin türevi olup, potent bir mu-opioid reseptör agonistidir. Mu-opioid reseptörlerine bağlanarak analjezik etkilerini gösterir. Bu reseptörler, G-protein bağlı reseptörlerdir ve adenilil siklaz inhibisyonu, potasyum

kanal aktivasyonu ve kalsiyum kanal inhibisyonu yoluyla nöronal hiperpolarizasyon ve ağrı iletiminin inhibisyonuna yol açar(22).

2.8. Kardiyak Risk Faktöleri

Genel anestezi alacak hastalarda kardiyak risk faktörlerinin belirlenmesi, perioperatif mortalite ve morbiditeyi azaltmak için kritik öneme sahiptir. Bu risklerin belirlenmesi, hastaların uygun şekilde yönetilmesi ve cerrahi prosedürlerin güvenli bir şekilde gerçekleştirilmesi için gereklidir. Kardiyak risk değerlendirmesinde kullanılan başlıca indeksler şunlardır: Revize Kardiyak Risk İndeksi (RCRI), Amerikan Anestezi Derneği Fiziksel Durum Sınıflandırma Sistemi(ASA) ve Lee Kardiyak Risk İndeksi.

2.8.1. Revize Kardiyak Risk İndeksi(RCRI)

Tanım ve Kullanım: RCRI, 1999 yılında Lee ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş olup, cerrahi hastalarda kardiyak riskleri tahmin etmek için yaygın olarak kullanılır. Bu indeks, elektif majör nonkardiyak cerrahi geçirecek hastalar için tasarlanmıştır.

Kriterler: RCRI, altı bağımsız risk faktörüne dayanır:

1. Yüksek riskli cerrahi (örneğin, vasküler cerrahi)
2. İskemik kalp hastalığı öyküsü
3. Konjestif kalp yetmezliği öyküsü
4. Serebrovasküler hastalık öyküsü (inme veya geçici iskemik atak)
5. Diyabet (insülin bağımlı)
6. Serum kreatinin >2.0 mg/dL

Her bir faktör 1 puan değerindedir. Toplam puan, hastanın perioperatif kardiyak komplikasyon riskini tahmin etmek için kullanılır:

- 0 puan: Düşük risk
- 1 puan: Orta risk
- 2 veya daha fazla puan: Yüksek risk

2.8.2. Amerikan Anestezi Derneği Fiziksel Durum Sınıflandırma Sistemi(ASA)

Tanım ve Kullanım: ASA sınıflandırması, hastaların genel sağlık durumunu değerlendirmek için kullanılan bir sistemdir. Bu sistem, cerrahi riskleri tahmin etmek için dolaylı bir yöntem olarak kullanılır ve anestezi uzmanları tarafından yaygın olarak uygulanır.

Kategoriler: ASA sistemi altı kategoriye ayrılır:

- **ASA I:** Sağlıklı birey, sistemik hastalığı yok
- **ASA II:** Hafif sistemik hastalığı olan birey (örneğin, iyi kontrol edilen hipertansiyon veya diyabet)
- **ASA III:** Şiddetli sistemik hastalığı olan birey (örneğin, kötü kontrol edilen diyabet veya hipertansiyon)
- **ASA IV:** Hayati tehdit oluşturan şiddetli sistemik hastalığı olan birey (örneğin, dekompanse kalp yetmezliği, sepsis)
- **ASA V:** Ölmesi beklenen birey (örneğin, çoklu organ yetmezliği)
- **ASA VI:** Beyin ölümü gerçekleşmiş ve organ bağışı planlanan birey

ASA sınıflandırması, perioperatif risklerin genel bir değerlendirmesini sağlar ve karar verme sürecinde yardımcı olur.

2.8.3. Lee Kardiyak Risk İndeksi

Tanım ve Kullanım: Lee Kardiyak Risk İndeksi, genel anestezi altındaki hastalarda perioperatif kardiyak olayları tahmin etmek için kullanılan bir başka önemli indekstir. Bu indeks, altı ana risk faktörüne dayanır ve RCRI ile benzerlikler taşır.

Kriterler: Lee Kardiyak Risk İndeksi, aşağıdaki faktörleri içerir:

1. Yüksek riskli cerrahi
2. İskemik kalp hastalığı öyküsü
3. Konjestif kalp yetmezliği öyküsü
4. Serebrovasküler hastalık öyküsü
5. Diyabet (insülin bağımlı)
6. Renal disfonksiyon (serum kreatinin >2.0 mg/dL)

Her bir faktör 1 puan değerindedir ve toplam puan perioperatif kardiyak riskleri tahmin etmek için kullanılır:

- 0-1 puan: Düşük risk
- 2 puan: Orta risk
- 3 veya daha fazla puan: Yüksek risk

2.9. İskemi Belirteçleri

Troponinler (Troponin I ve Troponin T): Troponinler, kalp kasına özgü proteinlerdir ve miyokard hasarının en spesifik biyobelirteçleri olarak kabul edilirler. Troponin I ve Troponin T, kardiyak hücrelerin yıkımı sonucu kana salınır(23).

Troponin seviyeleri, miyokard enfarktüsü tanısında ve perioperatif miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde kullanılır. Yüksek troponin seviyeleri, artmış kardiyak risk ve kötü prognoz ile ilişkilidir(24).

2.9.1. Kreatin Kinaz-MB (CK-MB)

Kreatin kinaz (CK) enziminin kardiyak spesifik bir izoenzimi olan CK-MB, kalp kası hücrelerinin hasar görmesi sonucu serbest bırakılır.

CK-MB, miyokard enfarktüsü tanısında kullanılır. Ancak, CK-MB'nin spesifisitesi troponinlere göre daha düşüktür, bu nedenle troponinler daha sık tercih edilir(25, 26).

2.9.2. Myoglobin

Myoglobin, hem kas hem de kalp kasında bulunan bir oksijen bağlayıcı proteindir. Kas hücrelerinin hasar görmesi sonucu serbest bırakılır.

Myoglobin, miyokard enfarktüsünün erken döneminde yükselir. Ancak, düşük spesifisitesi nedeniyle tek başına tanısal değeri sınırlıdır ve genellikle diğer biyobelirteçlerle birlikte değerlendirilir(26, 27).

2.9.3. İskemiye Bağlı Modifiye Albümin (IMA)

İskemiye bağlı modifiye albümin (IMA), miyokardiyal iskemi sırasında serum albümininin yapısal değişiklikler geçirmesi sonucu oluşan bir biyobelirteçtir. İMA, iskemiye hızlı bir yanıt olarak ortaya çıkar ve kardiyak olayların erken tanısında kullanılır.

Albüminin Yapısı: İnsan serum albümini (HSA), vücutta protein taşıma, pH dengesi ve osmotik basınç gibi birçok önemli fonksiyona sahip olan bir proteindir. Albümin molekülü, 585 amino asitten oluşur ve üç homolog domen içerir(28).

İskemiye Bağlı Modifikasyon: Albumin molekülünün amino terminal (N-terminal) bölgesi, aspartil-alanil-histidil-lizin aminoasit dizisine sahiptir ve bu bölge kobalt (Co^{2+}), nikel (Ni^{2+}) ve bakır (Cu^{2+}) gibi geçiş metal iyonları için birincil bağlanma yeri olarak işlev görmektedi(29). Ancak, serbest radikal hasarı, enerji bağımlı membran bozuklukları, serbest demir ve bakır iyonlarına maruz kalma, asidoz ve hipoksi gibi patolojik durumlar, albuminin N-terminal bölgesinde yapısal modifikasyonlara yol açarak bu geçiş metallerini bağlama kapasitesini azaltmaktadır (30). Bu modifiye edilmiş form, "iskemi modifiye albumin" (İMA) olarak

adlandırılmakta, albumin kobalt bağlama testi (ACB) ve ELİSA yöntemleri kullanılarak ölçülebilmektedir.

IMA, miyokardiyal iskemiye erken yanıt veren bir biyobelirteçtir. İskemik olayların erken tespitinde kullanılır ve miyokardiyal infarktüs (MI) gibi ciddi kardiyak olayların erken tanısına yardımcı olur. IMA düzeyleri, iskemi başlangıcından kısa bir süre sonra yükselir ve bu da erken müdahaleye olanak tanır(31).

Tanı Testleri: IMA düzeylerinin ölçülmesi için kullanılan başlıca test, albümin kobalt bağlama (ACB) testidir. Bu test, serumda albüminin kobalt bağlama kapasitesini değerlendirir. IMA düzeyleri, kobalt bağlama kapasitesinin azalmasıyla ters orantılı olarak artar(32).

2.9.4. Kalp Tipi yağ Asidi Bağlayıcı Protein (HFABP)

Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (HFABP), miyokard hücrelerinde bulunan ve yağ asitlerinin taşınmasında rol oynayan bir proteindir. HFABP, miyokardiyal iskemi ve diğer kardiyak hasarların erken tanısında önemli bir biyobelirteç olarak kullanılmaktadır(33).

Yapısı: HFABP, yaklaşık 14-15 kDa moleküler ağırlığa sahip, küçük, sitozolik bir proteindir. Bu protein, kalp kası hücrelerinde bol miktarda bulunur ve serbest yağ asitlerini bağlama ve taşıma kapasitesine sahiptir. HFABP, β-barrel yapısı içeren ve bağlanma bölgesinde hidrojen bağları ve hidrofobik etkileşimler aracılığıyla yağ asitlerini bağlayan bir proteindir(33, 34).

Fonksiyonları:

- **Yağ Asidi Taşıma:** HFABP, miyokard hücrelerinde serbest yağ asitlerinin sitozol içinde taşınmasında ve metabolizmasında rol oynar.
- **Enerji Metabolizması:** Kalp kası, enerji üretimi için büyük ölçüde yağ asitlerine bağımlıdır. HFABP, yağ asitlerinin mitokondriye taşınmasında ve enerji üretiminde önemli bir rol oynar.

- **Hücre İçi Sinyalizasyon:** HFABP, hücre içi sinyalizasyon yollarında ve apoptoz regülasyonunda da rol oynayabilir.

Miyokardiyal İskemi ve Hasar: HFABP, miyokardiyal iskemi ve hasarın erken tanısında önemli bir biyobelirteçtir. Miyokard hücrelerinin hasarı durumunda HFABP, hücrelerden hızla sızarak kana karışır. Plazma HFABP düzeyleri, iskemik olaydan birkaç saat içinde yükselir ve bu, erken tanıya olanak tanır(34, 35).

Yüksek kardiyak riski olan cerrahi hastalarda perioperatif dönemde HFABP düzeylerinin izlenmesi, iskemik olayların erken tanısını sağlayabilir.

Tanı Testleri: HFABP düzeylerinin ölçülmesi için çeşitli immünoassay teknikleri kullanılmaktadır. Bu testler, miyokardiyal hasarın erken tespiti için yüksek duyarlılığa sahiptir ve akut koroner sendrom (AKS) gibi durumların tanısında yardımcı olabilir.

3. MATERYAL METOD

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji Ve Reanimasyon Anabilim Dalında kardiyak riskli hastaların non kardiyak cerrahi ameliyatlarında randomize ve kontrollü olarak 2 grup şeklinde planlandı. Atatürk Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 02.05.2023 tarihli 287 sayılı 3 nolu toplantının 6 nolu kararı ile Clinical Trials (NCT05662163) kaydı yapılarak ASA II-III grubu, 18 yaş ve üzeri, lee kardiyak indeksine göre 2 ve üzeri puan alan, bilinen böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve siroz öyküsü olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya dahil edildi. Altta yatan ciddi karaciğer fonksiyon bozukluğu ve böbrek yetmezliği olan hastalar, ameliyat süresi 3 saatten kısa olan hastalar, koopere olunamayan hastalar, kullanılacak ilaçlardan birine alerjisi olan hastalar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar randomize olarak eşit iki gruba ayrıldı. Grup I inhaler anestezi grubu, grup II total intravenöz anestezi grubu olmak üzere belirlendi. Randomizasyon, 1:1 bilgisayar tarafından oluşturulan bir liste kullanılarak belirlendi. Anestezi yönetiminden ve veri toplamadan sorumlu anestezi asistanları tarafından çalışma yönetildi. Çalışmamızda tüm hastalara sırasıyla midazolam(2mg), lidokain(40mg), propofol(2 mg/kg), roküronyum(0.6-0.8 mg/kg) ve fentanil(1-2µg/kg) ile indüksiyon yapıldı.

Grup I (inhaler anestezi grubu): Sevofluran (2ml/dk) %50 oksijen ve remifentanil (0,1-0,3 µg/kg/dk) ile anestezi idamesi yapıldı.

Grup II (total intravenöz anestezi grubu): Propofol (6-10 mg/kg/saat) ve remifentanil(0,1-0,3 µg/kg/dk) ile anestezi idamesi yapıldı.

Hastalar ameliyat odasına alındıktan sonra, çalışma için onayları alındı. BIS(Bispectral index monitoring) monitörizasyonu ile anestezi derinliği takip edildi. 0-100 arası değerler mevcut olup 40-60 arasında tutuldu. 40 altı değerler çok derin anlamı taşımakta 60 üzeri değerler ise yeteri kadar derin bir anestezi olmadığını göstermektedir.

Elektrokardiyografi (EKG), pulse oksimetre, ve noninvaziv arteriyel kan basıncını içeren standart monitörizasyon uygulanadı. Tüm hastalara anestezi indüksiyonunda sırasıyla midazolam(2mg), lidokain(40mg), propofol(2 mg/kg), roküronyum(0.6-0.8 mg/kg) ve fentanil(1-2µg/kg) ile indüksiyon yapıldı. Dekürarizasyon neostigmin ve atropin ile sağlandı.

Belirli aralıklarla tansiyon ölçümü yapıldı. Hipotansiyon sistolik kan basıncının bazal değerinin %20 altına düşmesi olarak tanımlandı. Hipotansiyon meydana geldiğinde hastanın kalp atımına göre tansiyon başlangıç değerine gelene kadar norepinefrin veya efedrin (başlangıç dozu 5mcg NA , 5 mg efedrin) ve hızlı kolloid veya kristaloid infüzyonu ile tedavi edildi. Bradikardi kalp hızının 50 atım/dk olması olarak tariflendi ve bu durumda1 mg iv atropin yapıldı.

Hastalardan 0. 1. ve 4. Saatlerde kan alınıp santifirüj yapılıp -80 dereceden muhafaza edildi. Bu örneklerden CK, CKMB, MB, High Sensitive Troponin, HFABP, IMA ve Albumin çalışıldı.

3.1. Kan Örneklerinin Hazırlanması

Hastalardan 0,1 ve 4. saatte alınan kan örnekleri pıhtılaşması için 10-20 dk. tüp dik pozisyonda bekletildi. Sonra +4°C'de, 4000 rpm' de 15 dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri alikotlandı. -80˚C'de derin dondurucuya konularak analiz edileceği güne kadar burada bekletildi.

3.2. Analitlerin Tayin Yöntemleri

Serum düzeyleri günler arası varyasyondan etkilenmemesi için aynı gün içerisinde ölçüldü. Serum örneklerinde IMA ve HFABP düzeyleri "enzime bağlı immünosorbent test (ELISA)" yöntemiyle, "Human IMA Elisa Kit" (Sunred, Cat No: 201-12-1173, Çin), Human HFABP Elisa Kit" (Sunred, Cat No: 201-12-1214, Çin) kullanılarak, üretici firmanın belirttiği yönergelere uyularak ölçüldü. Kitlerin ölçüm aralığı sırasıyla 3-640ng/ml ve 0.05-12.8ng/ml idi.

Ölçüm için uygulanan işlemler kısaca şöyle idi: İnsan IMA ve HFABP'a karşı geliştirilmiş olan spesifik monoklonal antikorların kaplamış olduğu 96 kuyucuktan oluşan mikroplate'lere serum ve seri dilüsyonlar sonucu azalan konsatrasyonlarla hazırlanan standart çözeltileri konuldu. Örneklerde bulunan IMA ve h-FABP molekülleri bu kaplı olan antikorlara bağlandı. Yıkama işlemi ile bağlanamayan moleküller kuyucuktan uzaklaştırıldı. IMA ve HFABP için spesifik ve biotin ile işaretlenmiş olan ikinci bir antikor kuyucuklara eklendi. Tekrar yapılan bir yıkama işlemini takiben streptavidin ile bağlı olan peroksidaz enzimi eklendi. Avidin ile bağlanan bu kompleksteki peroksidaz enzimi ortama eklenen 3,3' 5,5'-tetra-metil benzidini okside ederek numunelerdeki IMA ve HFABP konsantrasyonu ile doğru orantılı olacak şekilde bir renk değişikliğine sebep oldu. Daha sonra reaksiyonu durdurmak için her bir kuyucuğa asit ilave edildi. Her bir kuyucuktan elde edilen absorbans değerleri spektrofotometre ile 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Farklı konsantrasyonlarda hazırlanan standart çözeltiler kullanılarak absorbans-konsantrasyon grafiğinden her bir örnek içindeki IMA ve HFABP konsantrasyonları hesaplandı.

Serum troponin (pg/ml) ve miyoglobin (ng/ml) düzeyleri Beckman Coulter Dxl 800 (Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizörü kullanılarak ölçüldü. Serum CK (U/L) ve CK-MB (U/L) ise Beckman Coulter AU5800 (Amerika Birleşik Devletleri) otoanalizöründe ölçüldü.

Operasyon bitmeden 30 dk önce hastalara 1 g parasetamol ve 50 mg deksketoprofen iv yapıldı. Operasyondan sonra tüm hastalara 24 saat boyunca 6 saatte bir 15 mg/kg'dan parasetamol ve 12 saatte bir ise 50 mg deksketoprofen verildi. İntravenöz hasta kontrollü analjezi(PCA) protokolüyle analjezisi sağlandı. PCA protokolü 10 dk. kilitli kalma süresi ve 25 mcg iv bolus olarak düzenlendi.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiği yapılırken tanımlayıcı istatistiklerde numerik veriler ortalama ve standart sapma, median minimum ve maksimum olarak; Numerik verilerin dağılımına Shapiro-Wilk testi ile bakıldı. İki ayrı grupta numerik veriler, normal

dağılıma uygunluk halinde Student t testi; normal dağılıma uygun göstermeyen durumlarda Man Whitney U testi ile istatistiksel analiz yapıldı. Numerik verilerin korelasyonuna Spearmon korelasyon testi ile bakıldı. P anlamlılık değeri <0,05 olarak kabul edildi. Analizlerde SPSS 23.0 paket programı kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya her grupta 35 hasta olacak şekilde toplamda 70 hasta dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 57±11 (Min:22; Max:78) olarak hesaplandı.

Tüm hastalara ait yaş, kilo, boy, BMI, anestezi süresi ve cerrahi süresi gibi veriler tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Tüm hastalara ait yaş, kilo, boy, BMI, anestezi süresi ve cerrahi süresi

	Ort.	SS	Med.	Min.	Maks
Yaş	57	11	58	22	78
Kilo	78	11	80	55	100
Boy	1,65	0,07	1,65	1,5	1,8
BMI	28,7	3,2	28,96	22,77	34,48
Anestezi Süre	256	9	260	240	280
Cerrahi Süre	244	9	240	220	260

Çalışamaya dahil edilen hastaların % 38,57'si (n=27) erkek, %41,43'ü (n=43) ise kadındı. Hastaların grupları arasında cinsiyet açısından anlamlı farklılık izlenmedi (p=0,806) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta gruplarının cinsiyet açısından değerlendirilmesi

		Grup				
		İNH (n=35)		İV (n=35)		
		n	%	n	%	p
Cinsiyet	Erkek	14	40.00	13	37.14	0,806
	Kadın	21	60.00	22	62.86	

Her iki gruba ait yaş, kilo, boy, BMI, anestezi süresi ve cerrahi süresi gibi veriler Tablo 3'de verilmiştir. Gruplarda bu açıdan anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05).

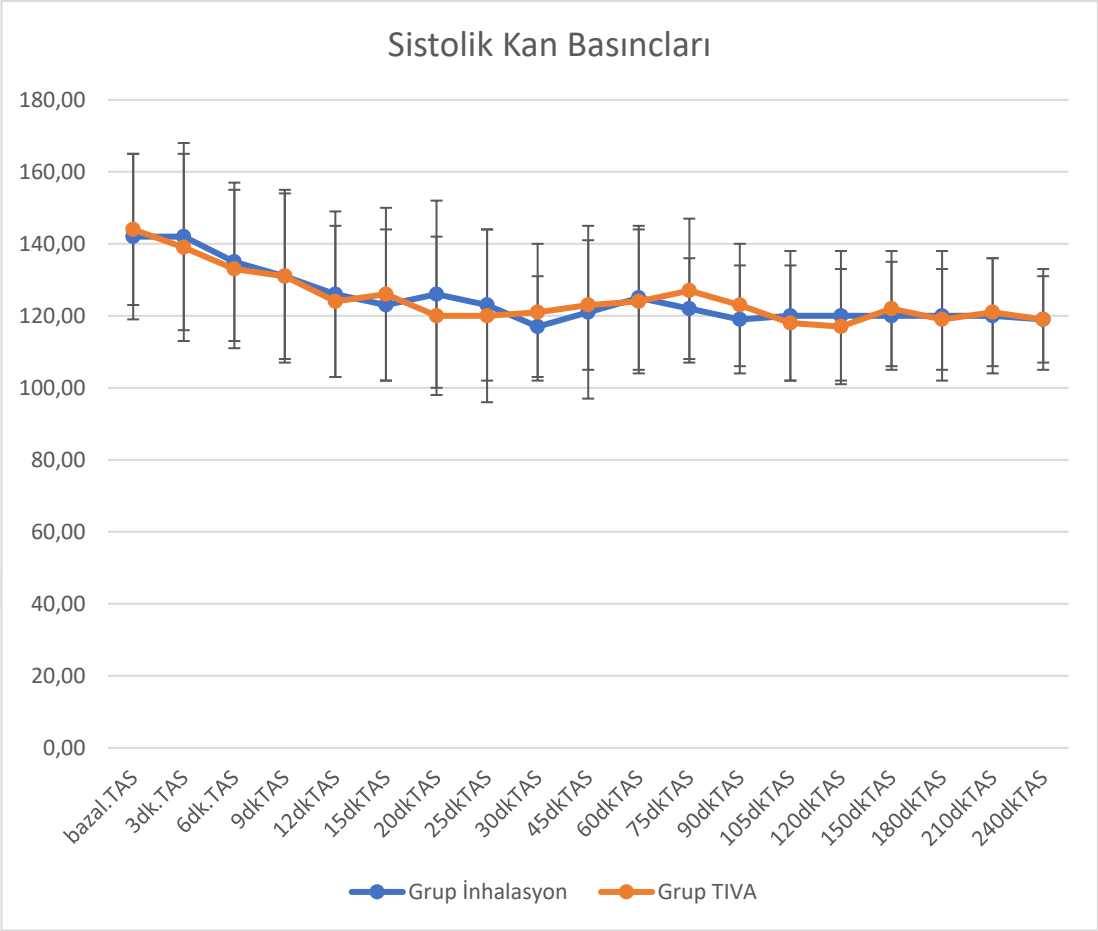
Tablo 3. Her iki grubuna ait yaş, kilo, boy, BMI, anestezi süresi ve cerrahi süresi

	Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
Yaş (yıl)	55,00±11,00	58,00±11,00	0,365
Kilo (kg)	79,00±11,00	77,00±10,00	0,281
Boy (cm)	1,65±0,08	1,65±0,07	0,908
BMI (kg/cm^2)	29,24±3,35	28,17±2,99	0,164
Anestezi Süre (dk)	255,00±9,00	257,00±8,00	0,327
Cerrahi Süre (dk)	243,00±10	245,00±8,00	0,608

Her iki grupta bazal ve diğer belirli sürelerdeki TAS bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 4) (Şekil 4).

Tablo 4. Gruplar arasındaki TAS değerlerinin değerlendirilmesi

	Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
Bazal TAS	142,00±23,00	144,00±21,00	0,722
3dkTAS	142,00±26,00	139,00±26,00	0,572
6dkTAS	135,00±22,00	133,00±22,00	0,737
9dkTAS	131,00±23,00	131,00±24,00	0,960
12dkTAS	126,00±23,00	124,00±21,00	0,756
15dkTAS	123,00±21,00	126,00±24,00	0,810
20dkTAS	126,00±26,00	120,00±22,00	0,369
25dkTAS	123,00±21,00	120,00±24,00	0,609
30dkTAS	117,00±14,00	121,00±19,00	0,269
45dkTAS	121,00±24,00	123,00±18,00	0,369
60dkTAS	125,00±20,00	124,00±20,00	0,820
75dkTAS	122,00±14,00	127,00±20,00	0,180
90dkTAS	119,00±15,00	123,00±17,00	0,295
105dkTAS	120,00±18,00	118,00±16,00	0,805
120dkTAS	120,00±18,00	117,00±16,00	0,546
150dkTAS	120,00±15,00	122,00±16,00	0,554
180dkTAS	120,00±18,00	119,00±14,00	0,675
210dkTAS	120,00±16,00	121,00±15,00	0,702
240dkTAS	119,00±14,00	119,00±12,00	0,956



Şekil 4. Grupların sistolik kan basınçlarının değişimi

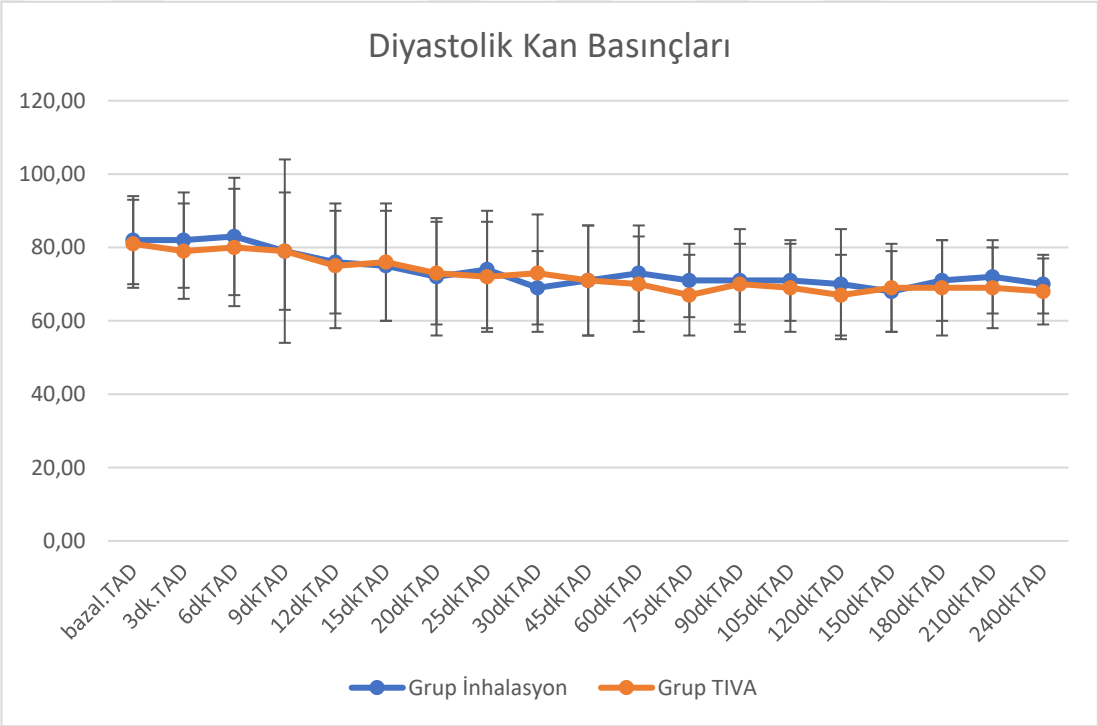
Her iki grupta bazal ve diğer belirli sürelerdeki TAD bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 5) (Şekil 5).

Tablo 5. Gruplar arasındaki TAD değerlerinin değerlendirilmesi

	Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
bazalTAD	82,00±12,00	81,00±12,00	0,799
3dkTAD	82,00±13,00	79,00±13,00	0,516
6dkTAD	83,00±16,00	80,00±16,00	0,383
9dkTAD	79,00±16,00	79,00±25,00	0,883
12dkTAD	76,00±14,00	75,00±17,00	0,802
15dkTAD	75,00±15,00	76,00±16,00	0,902
20dkTAD	72,00±16,00	73,00±14,00	0,664
25dkTAD	74,00±16,00	72,00±15,00	0,638
30dkTAD	69,00±10,00	73,00±16,00	0,242

Tablo 5. (Devamı)

45dkTAD	71,00±15,00	71,00±15,00	0,814
60dkTAD	73,00±13,00	70,00±13,00	0,306
75dkTAD	71,00±10,00	67,00±11,00	0,136
90dkTAD	71,00±14,00	70,00±11,00	0,669
105dkTAD	71,00±11,00	69,00±12,00	0,365
120dkTAD	70,00±15,00	67,00±11,00	0,241
150dkTAD	68,00±11,00	69,00±12,00	0,570
180dkTAD	71,00±11,00	69,00±13,00	0,456
210dkTAD	72,00±10,00	69,00±11,00	0,317
240dkTAD	70,00±8,00	68,00±9,00	0,419

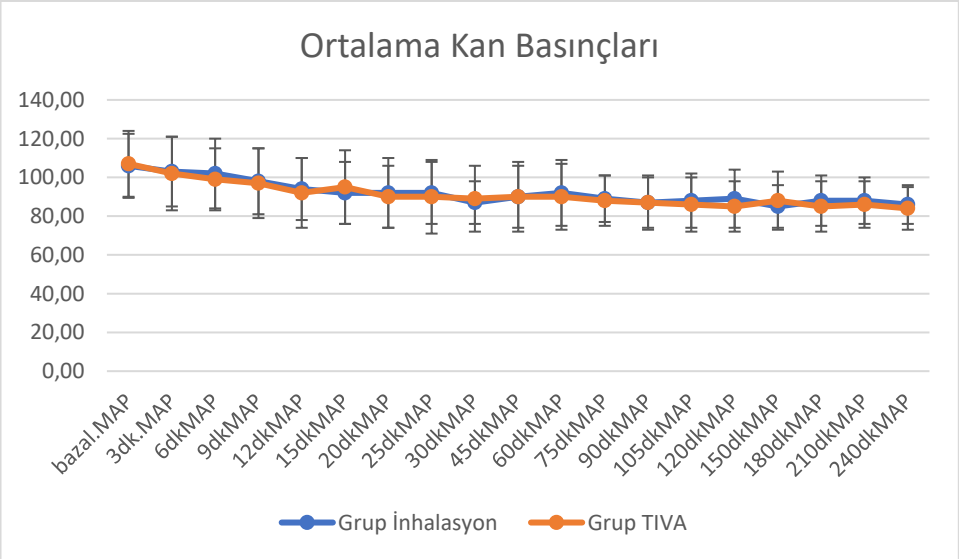


Şekil 5. Grupların diyastolik kan basınçlarının değişimi

Her iki grupta bazal ve diğer belirli sürelerdeki MAP bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 6) (Şekil 6).

Tablo 6. Gruplar arasındaki MAP değerlerinin değerlendirilmesi

	Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
bazal.MAP	128,00±137,00	107,00±17,00	0,832
3dk.MAP	103,00±18,00	102,00±19,00	0,958
6dkMAP	102,00±18,00	99,00±16,00	0,468
9dkMAP	98,00±17,00	97,00±18,00	0,809
12dkMAP	94,00±16,00	92,00±18,00	0,601
15dkMAP	92,00±16,00	95,00±19,00	0,441
20dkMAP	92,00±18,00	90,00±16,00	0,514
25dkMAP	92,00±16,00	90,00±19,00	0,782
30dkMAP	87,00±11,00	89,00±17,00	0,483
45dkMAP	90,00±18,00	90,00±16,00	0,573
60dkMAP	92,00±17,00	90,00±17,00	0,605
75dkMAP	89,00±12,00	88,00±13,00	0,798
90dkMAP	87,00±13,00	87,00±14,00	0,979
105dkMAP	88,00±14,00	86,00±14,00	0,685
120dkMAP	89,00±15,00	85,00±13,00	0,272
150dkMAP	85,00±11,00	88,00±15,00	0,445
180dkMAP	88,00±13,00	85,00±13,00	0,396
210dkMAP	88,00±12,00	86,00±12,00	0,546
240dkMAP	86,00±10,00	84,00±11,00	0,499

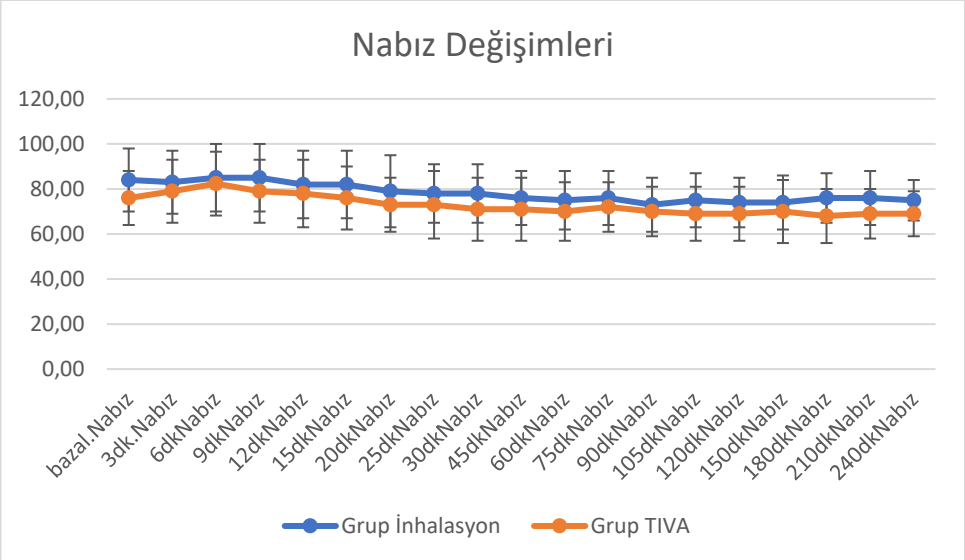


Şekil 6. Grupların ortalama kan basınçlarının değişimi

Her iki grupta bazal ve diğer belirli sürelerdeki nabız bakıldı. Bazal nabız, 30. dk nabız, 105. dk nabız, 180. dk nabız, 210. dk nabız, 240. dk nabız grup 1 de yüksek bulundu. Diğer sürelerdeki nabızlar gruplar arasında anlamlı farklı değildi ($p>0,05$) (Tablo 7) (Şekil 7).

Tablo 7. Gruplar arasındaki nabız değerlerinin değerlendirilmesi

	Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
bazal.Nabız	84,00±14,00	76,00±12,00	0,014
3dk.Nabız	83,00±14,00	79,00±14,00	0,233
6dkNabız	85,00±15,00	108,00±174,00	0,140
9dkNabız	85,00±15,00	79,00±14,00	0,106
12dkNabız	82,00±15,00	78,00±15,00	0,268
15dkNabız	82,00±15,00	76,00±14,00	0,121
20dkNabız	79,00±16,00	73,00±12,00	0,204
25dkNabız	78,00±13,00	73,00±15,00	0,111
30dkNabız	78,00±13,00	71,00±14,00	0,018
45dkNabız	76,00±12,00	71,00±14,00	0,055
60dkNabız	75,00±13,00	70,00±13,00	0,057
75dkNabız	76,00±12,00	72,00±11,00	0,178
90dkNabız	73,00±12,00	70,00±11,00	0,211
105dkNabız	75,00±12,00	69,00±12,00	0,024
120dkNabız	74,00±11,00	69,00±12,00	0,057
150dkNabız	74,00±12,00	70,00±14,00	0,198
180dkNabız	76,00±11,00	68,00±12,00	0,004
210dkNabız	76,00±12,00	69,00±11,00	0,014
240dkNabız	75,00±9,00	69,00±10,00	0,007



Şekil 7. Grupların nabız değişimleri

Her iki grupta bazal ve diğer belirli sürelerdeki SPO2 bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 8).

Tablo 8. Gruplar arasındaki SPO2 değerlerinin değerlendirilmesi

	Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	P
basal.SPO2	95,00 (92,00-98,00)	95,00(90,00-99,00)	0,812
3.dkSPO2	96,00(92,00-100,00)	96,00(94,00-100,00)	0,693
6dkSPO2	98,00(95,00-100,00)	98,00(94,00-100,00)	0,643
9dkSPO2	98,00(95,00-100,00)	98,00(92,00-100,00)	0,554
12dkSPO2	98,00(95,00-100,00)	98,00(95,00-100,00)	0,829
15dkSPO2	98,00(95,00-100,00)	98,00(94,00-100,00)	0,848
20dkSPO2	98,00(95,00-100,00)	98,00(95,00-100,00)	0,503
25dkSPO2	98,00(94,00-100,00)	98,00(95,00-100,00)	0,354
30dkSPO2	98,00(94,00-100,00)	98,00(95,00-100,00)	0,245
45dkSPO2	98,00(95,00-100,00)	98,00(95,00-100,00)	0,532
60dkSPO2	98,00(94,00-100,00)	98,00(95,00-100,00)	0,995
75dkSPO2	98,00(94,00-100,00)	98,00(95,00-100,00)	0,566
90dkSPO2	98,00(95,00-100,00)	98,00(95,00-100,00)	0,387
105dkSPO2	98,00(94,00-100,00)	99,00(95,00-100,00)	0,659
120dkSPO2	98,00(94,00-100,00)	98,00(93,00-100,00)	0,928
150dkSPO2	98,00(93,00-100,00)	98,00(95,00-100,00)	0,196
180dkSPO2	98,00(95,00-100,00)	99,00(94,00-100,00)	0,051
210dkSPO2	98,00(95,00-100,00)	99,00(94,00-100,00)	0,188
240dkSPO2	99,00(93,00-100,00)	99,00(95,00-100,00)	0,423

Her iki grupta bazal ve diğer belirli sürelerdeki Efedrin bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 9).

Tablo 9. Gruplar arasındaki Efedrin değerlerinin değerlendirilmesi

	Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	P
basal.Efedrin	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-0,00)	1,000
3dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	0,558
6dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-0,00)	0,317
9dkEfedrin	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-10,00)	0,154
12dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	0,167
15dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	0,307
20dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	0,235

Tablo 9. (Devamı)

25dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	0,167
30dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	1,000
45dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	0,235
60dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	1,000
75dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	1,000
90dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	0,307
105dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	0,558
120dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	1,000
150dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-5,00)	1,000
180dkEfedrin	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-0,00)	0,154
210dkEfedrin	0,00(0,00-0,00)	0,00(0,00-0,00)	0,317
240dkEfedrin	0,00(0,00-5,00)	0,00(0,00-0,00)	0,317

Her iki grupta 0 ,1 ve 4. saat HFAB düzeylerine bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. Gruplar arasındaki HFAB değerlerinin değerlendirilmesi

		Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
HFAB	t_0	1,57±1,65	1,69±1,94	0,720
	t_1	1,90±1,62	1,88±1,83	0,774
	t_2	2,34±1,68	2,46±2,54	0,897

Her iki grupta 0 ,1 ve 4. saat IMA düzeylerina bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 11).

Tablo 11. Gruplar arasındaki IMA değerlerinin değerlendirilmesi

		Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
IMA	t_0	88,48±124,81	71,68±55,27	0,477
	t_1	93,92±100,27	89,12±89,12	0,869
	t_2	99,78±86,54	109,07±109,07	0,267

Her iki grupta 0 ,1 ve 4. saat Albümin düzeylerine bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 12).

Tablo 12. Gruplar arasındaki Albümin değerlerinin değerlendirilmesi

		Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
Albumin	t_0	3,99±0,33	3,97±0,31	0,508
	t_1	3,98±0,32	3,97±0,31	0,361
	t_2	4,00±0,33	3,97±0,31	0,440

Her iki grupta Her iki grupta 0 ,1 ve 4. saat CK düzeylerine bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 13).

Tablo 13. Gruplar arasındaki CK değerlerinin değerlendirilmesi

		Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
CK	t_0	64,70±62,70	64,50±65,90	0,518
	t_1	62,80±60,20	58,10±54,50	0,307
	t_2	82,00±45,40	95,00±89,50	0,911

Her iki grupta 0 ,1 ve 4. saat CKMB düzeylerine bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 14).

Tablo 14. Gruplar arasındaki CKMB değerlerinin değerlendirilmesi

		Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
CK-MB	t_0	10,21±5,83	12,28±7,39	0,209
	t_1	14,40±15,6	13,20±7,10	0,733
	t_2	15,05±8,89	19,01±20,42	0,267

Her iki grupta 0 ,1 ve 4. saat Troponin düzeylerine bakıldı. 4. saatteki troponin 2. Grupta anlamlı yüksek bulundu($p<0,05$). 0 ve 1. saat düzeylerinde gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Gruplar arasındaki Troponin değerlerinin değerlendirilmesi

		Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
TROP	t_0	11,80±44,70	11,30±30,60	0,186
	t_1	10,90±42,00	12,10±32,80	0,166
	t_2	11,90±43,50	19,40±36,40	0,001

Her iki grupta 0 ,1 ve 4. saat Myoglobin düzeylerine bakıldı. Bu parametreler açısından gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Gruplar arasındaki Myoglobin değerlerinin değerlendirilmesi

		Grup İnh. (n=35)	Grup TIVA (n=35)	p
Myoglobin	t_0	28,40±32,10	47,50±61,90	0,055
	t_1	42,50±40,00	48,00±43,00	0,466
	t_2	95,60±74,70	105,40±105,90	0,995

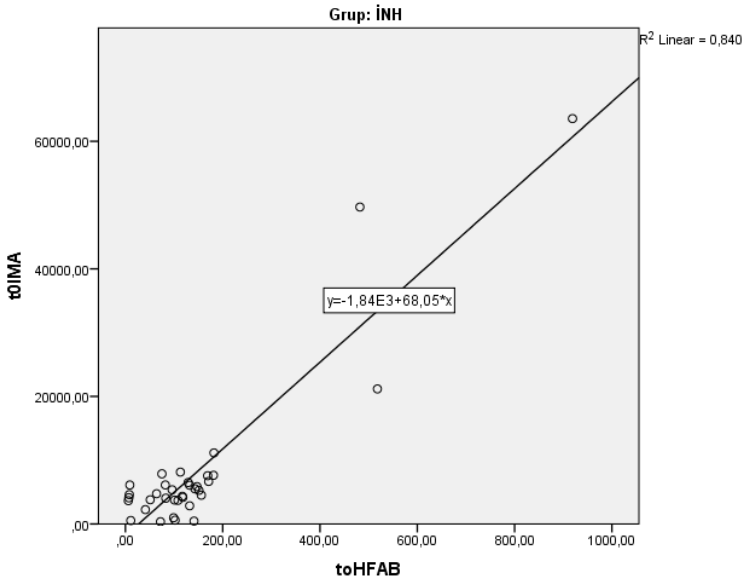
Birinci gruptaki hastalarda 4. saatte ölçülen IMA düzeyleri ile 1. saatte ölçülen HFABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p=0,003$; $r=0,490$) (Tablo 17). 4. saat IMA değerleri ile 1. saat HFABP değerleri birlikte artma eğilimindedir.

İkinci gruptaki hastalarda 1 ve 4. saatte ölçülen IMA düzeyleri ile 1 ve 4. saatte ölçülen HFABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur ($p<0,001$; $r=0,592$) ($p=0,001$; $r=0,545$) (Tablo 17). 1 ve 4. saat IMA değerleri ile 1 ve 4. saat HFABP değerleri birlikte artma eğilimindedir.

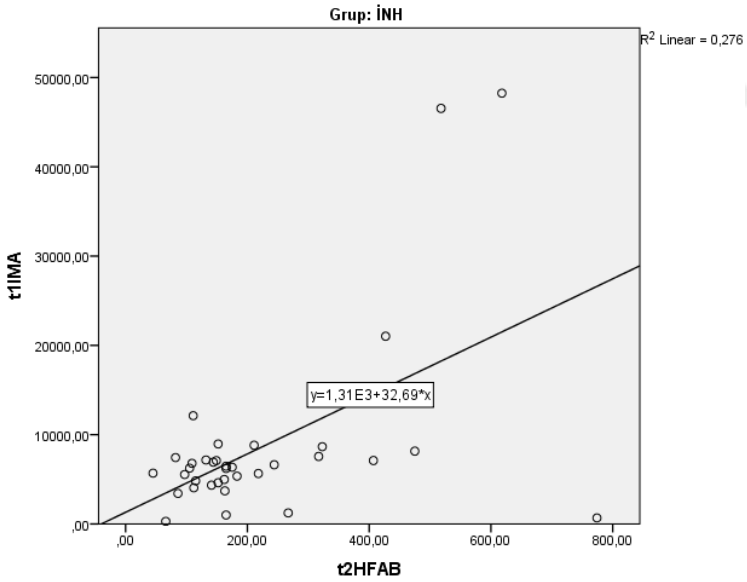
İkinci gruptaki hastalarda 4. saatte ölçülen Troponin düzeyleri ile 4. saatte ölçülen HFABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon bulunmuştur (p=0,042; r=0,345) (Tablo 17). 4. saat Troponin değerleri ile 4. saat HFABP değerleri birlikte artma eğilimindedir.

Tablo 17. Ima ile hfab, troponin ile hfab ve yine troponin ile ima arasındaki korelasyonlar

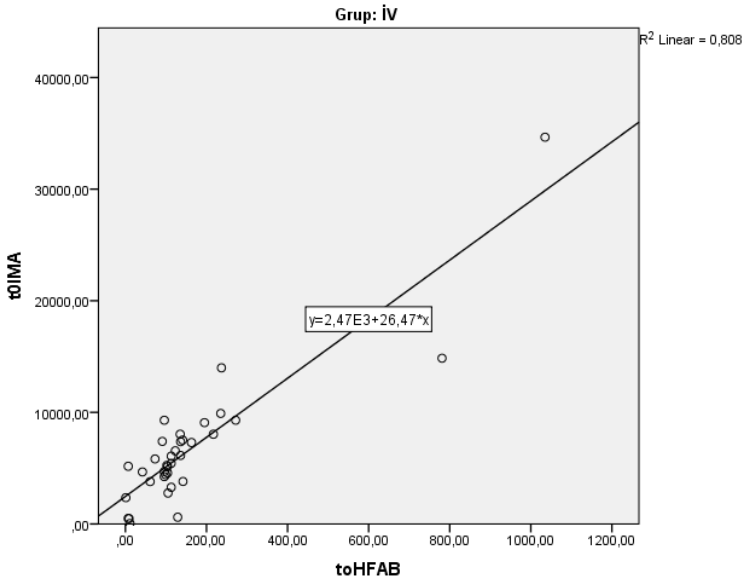
Grup			toHFAB	t0IMA	t0Hs TROP	t1HFAB	t1IMA	t1Hs TROP	t2HFAB	t2IMA
1 (n=35)	toHFAB	r								
		p								
	t0IMA	r	**0,561**							
		p	**<0,001**							
	t0Hs TROP	r	-0,040	0,155						
		p	0,818	0,374						
	t1HFAB	r	**0,571**	0,198	0,109					
		p	**<0,001**	0,254	0,535					
	t1IMA	r	0,065	0,271	0,129	0,317				
		p	0,712	0,115	0,461	0,064				
	t1Hs TROP	r	-0,079	0,018	**0,482**	0,145	0,180			
		p	0,653	0,920	**0,003**	0,405	0,300			
	t2HFAB	r	**0,624**	**0,394**	0,115	**0,661**	0,322	0,022		
		p	**<0,001**	**0,019**	0,512	**<0,001**	0,059	0,902		
	t2IMA	r	**0,406**	**0,487**	0,242	**0,490**	**0,632**	0,187	**0,549**	
		p	**0,016**	**0,003**	0,162	**0,003**	**<0,001**	0,282	**0,001**	
	t2Hs TROP	r	-0,088	-0,060	**0,376**	0,177	0,054	**0,416**	0,041	0,023
		p	0,617	0,734	**0,026**	0,310	0,758	**0,013**	0,814	0,897
2 (n=35)	toHFAB	r								
		p								
	t0IMA	r	**0,713**							
		p	**<0,001**							
	t0Hs TROP	r	-0,027	-0,118						
		p	0,879	0,499						
	t1HFAB	r	**0,474**	**0,416**	0,066					
		p	**0,004**	**0,013**	0,707					
	t1IMA	r	**0,383**	**0,534**	0,009	**0,592**				
		p	**0,023**	**0,001**	0,961	**<0,001**				
	t1Hs TROP	r	-0,143	-0,138	**0,783**	0,013	0,128			
		p	0,414	0,428	**<0,001**	0,939	0,462			
	t2HFAB	r	0,281	0,085	0,250	**0,498**	**0,368**	0,291		
		p	0,102	0,627	0,148	**0,002**	**0,030**	0,090		
	t2IMA	r	0,058	0,138	0,219	0,308	**0,427**	0,318	**0,545**	
		p	0,742	0,428	0,206	0,072	**0,010**	0,063	**0,001**	
	t2Hs TROP	r	0,112	-0,024	**0,498**	-0,095	0,018	**0,557**	**0,345**	0,148
		p	0,521	0,890	**0,002**	0,587	0,917	**0,001**	**0,042**	0,397



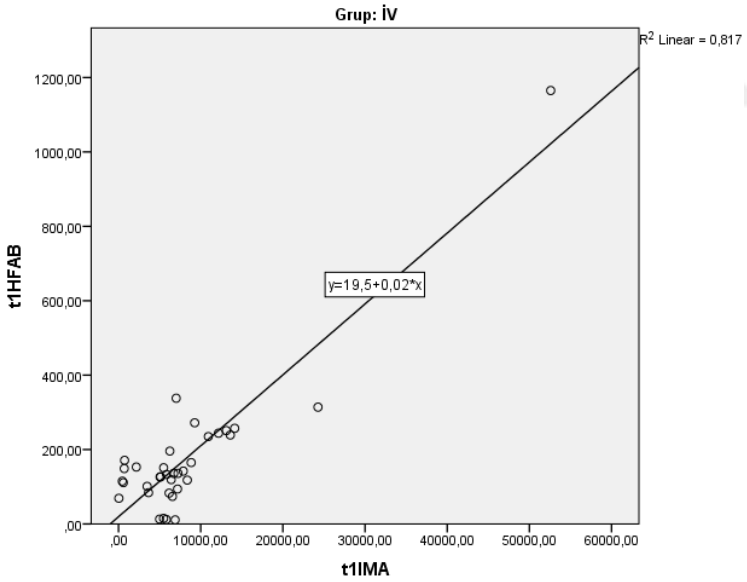
Şekil 8. Bazal ima ile bazal hfab arasındaki korelasyon (Grup 1)



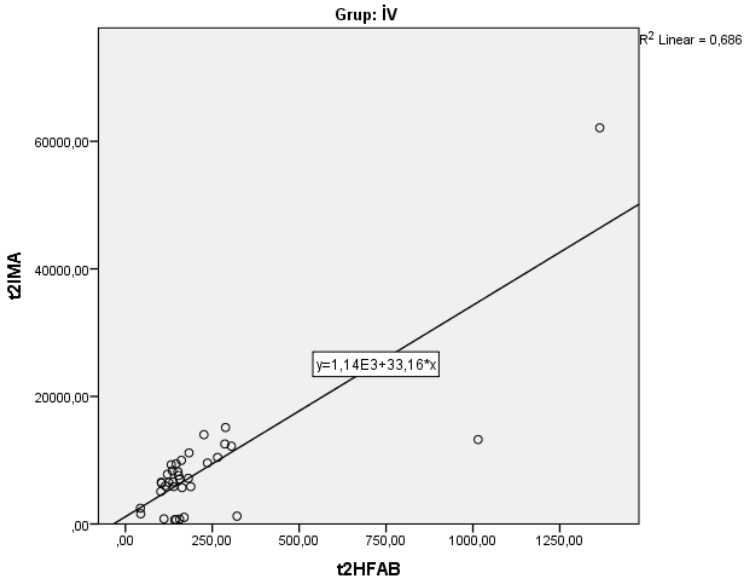
Şekil 9. 4. saat ima ile 1. saat hfab arasındaki korelasyon (Grup 1)



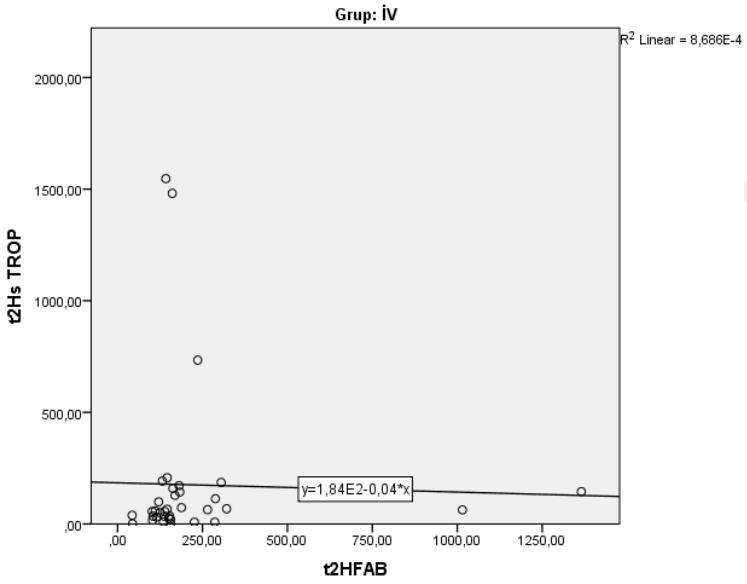
Şekil 10. Bazal ima ile bazal hfab arasındaki korelasyon (Grup 2)



Şekil 11. 1.saat ima ile 1.saat hfab arasındaki korelasyon (Grup 2)



Şekil 12. 4. saat ima ile 4. saat hfab arasındaki korelasyon (Grup 2)



Şekil 13. 4. saat troponin ile 4. saat hfab arasındaki korelasyon (Grup 2)

5. TARTIŞMA

Toplumda artan yaş ortalaması ve yaşam tarzına bağlı risk faktörlerinin yaygınlaşması, kardiyak riskli hasta sayısında belirgin bir artışa yol açmaktadır. Bu durum, kardiyak riske sahip olan ve non-kardiyak cerrahi gereksinimi bulunan hasta sayısının da artması anlamına gelmektedir. Son yıllarda cerrahi teknik, anestezik yönetim ve postoperatif bakımda büyük gelişmeler olmasına rağmen, kardiyak riskli hastalarda peri-operatif kardiyak komplikasyonlar sık görülmeye devam etmektedir(36). Bu nedenle doğru preoperatif risk değerlendirmesi, perioperatif kardiyak komplikasyon riskini azaltmak için çok önemlidir(3).

Kardiyak riskli hastaların kardiyak olmayan cerrahi operasyonlarında preoperatif değerlendirme ve risk skorlamaları sonrasında uygun anestezi yönetimi seçilmelidir. Genel anestezi sırasında kullanılan birçok ilaç kardiyovasküler sistem üzerinde; kalp atım hızını, sistolik ve diyastolik kan basıncını değiştirerek etki gösterir(37).

Sevofluran, vazodilatör etkisiyle sistemik vasküler direnci azaltır, bu da kan basıncında düşüşe neden olabilir. Bu etki, özellikle yüksek dozlarda belirgindir. Kalp hızı üzerindeki etkisi diğer bazı inhalasyon ajanlarına kıyasla daha stabildir, bu nedenle ritim değişiklikleri daha nadir görülür(38). Propofol, güçlü bir vazodilatör etkiye sahiptir ve periferik damarların genişlemesine neden olarak kan basıncında düşüşe yol açar. Aynı zamanda myokardiyal kontraktiliteyi baskılayarak kalbin pompalama gücünü azaltabilir. Bu durum kardiyak output'ta düşüşe yol açar(39). Kardiyovasküler bir hastalığı bulunan hastalar, bu değişimlerden daha çok etkilenir. Bu nedenle, kardiyak riskli hastalarda kardiyovasküler sistem üzerindeki etkileri minimal olan ilaçların tercih edilmesi klinik açıdan büyük önem taşımaktadır (40).

Genel anestezide inhalasyon anestezi ve total intravenöz anestezi teknikleri kullanılmaktadır. Preoperatif, perioperatif ve postoperatif takipler kardiyak riskli hastalarda daha fazla önem ve özen gerektirmektedir. Periopereatif hemodinamik takiple beraber biyobelirteçlerle de bu hasta grubunun takibi yapılabilir.

Bu çalışmada kardiyak riskli hastaların non kardiyak cerrahilerinde uyguladığımız inhalasyon anestezisi ve total intravenöz anestezinin troponine göre daha erken dönemde kanda yükselen HFAB ve IMA düzeylerine etkisini inceledik.

İki grupta ki başlangıçtaki demografik ve klinik özellikler, anestezi ve ameliyat süreleri benzerdi. İki grupta da hastalar, sonuçların olumsuz etkilenmeyeceği şekilde çalışmaya alındı. Çalışmamızda IMA, HFABP ve Troponin düzeylerinin etkilenebileceği böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği gibi sistemik hastalığı olan hastalar dışlandı. Bu dışlama kriterleri literatüre göre belirlendi.

Soren Hjortshoj ve ark. yapmış oldukları bir çalışmada hastalar 18 yaş üzeri seçilmiş olup, böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği olan hastalar dışlanmıştır(41). Çalışmamızda anestezi ve cerrahi süreleri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla beraber literatürle uyuşan anestezi ve cerrahi süreleri olan operasyonlar çalışmaya alındı. D Bar-Or ve ark. yapmış olduğu çalışmada IMA için 1-2 saatte en yüksek seviyesine ulaştığını ve sonraki saatlerde plato çizip düşüş eğilimi gösterdiğini belirttiler(28). Robert T A Willemsen ve ark. yapmış oldukları çalışmada HFAB için 1. saatte yükselmeye başladığını ve ilerleyen saatlerde düşüş eğilimi gösterdiğini belirttiler(35). Bizim çalışmamızda da anestezi ve cerrahi süre bu doğrultuda planmış olup hastalar bu veriler ışığında çalışmaya alınmıştır.

Perioperatif yönetimdeki ilerlemelere rağmen, majör ameliyatlar sonrası ciddi komplikasyonların görülme sıklığı artmaya devam etmektedir(42). Bizim çalışmamızda iki grup arasında hemodinamik parametreler kaydedilip sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel basınçlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmedi. Kalp tepe atımında ise 30, 105, 180, 210 ve 240. dakikalarda 1. Grupta istatistiksel olarak anlamlı yüksek bir fark izlendi. Literatürde çalışmamıza benzer sonuçlar vardı. Özköse Z ve ark. inhalasyon anestezisi ve total intravenöz anestezi uyguladıkları hastalarda hemodinamik parametrelerin nasıl etkilendiği üzerine yapmış oldukları çalışmada bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bildirdiler(43). Noriaki Kanaya ve ark. yürüttüğü başka bir çalışmada, anestezi derinliği BIS monitörizasyonu ile takip edip çalışmamızda elde edilen sonuçlara benzer sonuçlara ulaştılar.(44). Bu

sonuçlar da sevofluranın kardiyak parasempatik tonus üzerinde daha az etkili olduğunu gösterebilir.

İki grup arasında kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı gibi kullanılan vazoaktif ilaç kullanımı arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Lasniska M ve ark sevofluran ve propofolün hemodinamik parametreler üzerindeki etkilerine bakmak için yapmış oldukları çalışmada bizim çalışmamıza benzer sonuçlar bulup vazoaktif ilaç kullanımında gruplar arasında fark olmadığını belirttiler.

Anestezi, doğrudan miyokardiyal depresyona yol açabilir; ayrıca otonom sinir sistemi üzerinden veya hipoksi, hiperkapni ve asidoz gibi durumların aracılığıyla miyokardın kontraktilitesini ve vasküler tonusu etkileyebilir(37, 40). Anestezi dışında ameliyatın tipi, kanama, enfeksiyon, ateş ve emboli gibi komplikasyonlar da kalp yükünü artırır. Miyokard bu stres yükünü tolere edemeyebilir; bu durumda miyokardiyal yetmezlik veya iskemi gelişimi gözlenebilir.

HFABP, miyokard hasarında erken yükselen bir biyobelirteçtir(33). HFABP, ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda ve ciddi kalp yetmezliği olan hastalarda ince miyokard hasarının tespitinde daha erken zirve yapar ve troponinlerden daha hassastır, böylece erken prognostik bilgi sunar(45). Çalışmamızda iki grup arasında 0,1ve 4. saatlerde bakılan HFABP düzeylerinde istatiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken her iki grupta da zaman aralıklarında HFABP değerlerinde artış görüldü. Deneysel veriler, inhaler anestezik ajanların koroner kan akışından veya kalp çalışmasındaki azalmadan bağımsız olarak kardiyoprotektif etkiler gösterebileceğini göstermiştir (7). İnhaler anestezik ajanların, miyokardiyal oksijen arz-talep dengesini iyileştirmeye yönelik belirgin bir etki göstermemesi, bu ajanların doğrudan kardiyoprotektif etkilere sahip olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır. Pagel PS ve ark. yapmış olduğu çalışmada inhaler anestezik ajanlarının iskemi öncesinde kısa bir süre uygulanmasının, miyokardiyal hasarı gösteren biyobelirteçlerde herhangi bir artışa neden olmadığını bildirdiler.(46). Landoni G ve ark. yapmış oldukları çalışmada ise inhalasyon anestezisini, büyük cerrahi işlem geçiren hastalar arasında sağkalımı artırmak için önemli olmayan bir

müdahale olarak tanımladılar (47). Bizim çalışmamızda da yüksek kardiyak riskli hastaların kardiyak olmayan cerrahisinde inhalasyon anestezisi alan grup ile total intraveöz anestezisi alan grup arasında H-FABP düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı bir fark görülmemesi yapılan çalışmalarla örtüşmektedir.

Albüminin yapısal özellikleri, oksidatif stres, reaktif oksijen türlerinin artışı ve asidoz gibi durumların eşlik ettiği iskemik ataklar sırasında değişime uğramaktadır. Bu durumlarda albüminin geçiş metalleri, özellikle bakır, nikel ve kobalt ile bağlanma kapasitesinin azalmasına neden olmakta ve bu süreçte iskemi modifiye albümin (IMA) adı verilen bir form oluşmaktadır(31). IMA 2000 yılında miyokard enfarktüsünün erken tanı göstergesi olarak önerilmiştir(48). IMA TnI, miyoglobin ve CK-MB'den daha hassas bir akut koroner sendrom göstergesi olarak bulunmuştur(31). Christenson ve ark. çok merkezli bir çalışmada IMA'nın cTnI'den daha erken potansiyel bir ACS belirleyicisi olduğunu gösterdiler(32). TnI, miyoglobin ve CK-MB gibi biyobelirteçler yalnızca göğüs ağrısı ve akut kardiyak olayların başlamasından sonraki 2-6 saat içinde bilgilendiricidir, oysa IMA 30 dakika içinde yükselir ve sonraki 6-12 saat boyunca artmaya devam eder(49, 50). Pan D ve ark. yapmış oldukları çalışmada IMA'nın oldukça hassas bir negatif belirteç olduğunu belirttiler(51). Domingez A ve ark. acil serviste yaptıkları çalışmada göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda ilk 4 saatte ayırıcı tanıda IMA kullanımının faydalı olabileceğini belirttiler(52).Bizde çalışmamızda 0,1 ve 4. saatlerde IMA düzeylerine baktık, iki grup arasında istatistiksel olarak bir anlam olmasada zaman aralıklarında IMA değerlerinde artış görüldü. IMA'nın oldukça hassas negatif prediktif değeri olması kardiyak riskli hastaların non kardiyak cerrahisinde erken dönemde yaşanabilecek kardiyak ve hemodinamik değişimlerin ayırıcı tanısında önemli bir tanı aracı olabilir.

Troponin I, kalp kas dokusunun ayrılmaz bir parçasıdır. Miyokard hasarının tespiti için çok hassas bir biyobelirteç olan troponin, serum seviyelerinin doğru ve hızlı bir şekilde test edilmesi sayesinde küçük miyokard hasarları ve enfarktüs tanısında önemli bir devrim yaratmıştır(23). Yüksek hassasiyetli troponin I (hsTnI) tahlilleri şu anda miyokard hasarını tespit etmek için en doğru ve hassas tanı aracıdır(53). Kardiyak troponinler, zamana özgü bir şekilde nekrozan miyokarddan salınır. Enfarktüs başladıktan ortalama 4-6 saat sonra kanda tespit edilebilirler, 16-18 saatte zirve

yaparlar ve en az 7 gün boyunca kanda tespit edilebilirler(54, 55). Literatürde çok sayıda çalışma mevcut olup, çalışmalarda sevofluranın propofole göre troponin düzeylerinde anlamlı bir fark oluşturduğu görülmüştür. Chun Hua Yu ve ark. yapmış oldukları meta analizde inhalasyon anesteziklerinin troponin salınımını önemli ölçüde azalttığını bildirdiler(56). Lurati B ve ark. yapmış oldukları çalışmada propofol ile karşılaştırıldığında, sevofluran, majör nonkardiak cerrahi geçiren yüksek riskli hastalarda miyokardiyal iskemi insidansını azaltmadığını ve troponin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirttiler(6). Bizim çalışmamızda 4. saatteki troponin TIVA grubunda anlamlı yüksek bulunurken; 0 ve 1. saatte gruplar arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi. Troponinin ilk 4-6 saate ölçülebilir değerlere ulaştığı literatürde belirtilmiştir(54, 55). Bizim çalışmamız da literatürle uyumlu olup 4. saatte iki grup arasında anlamlı fark izlenmiştir($p>0,001$).

Kreatin kinaz, çizgili kas, düz kas ve beyin dahil olmak üzere çeşitli dokularda bulunur ve kasılma işlevine sahip dokularda yüksek enerjili fosfatların üretimi ve kullanımını düzenleyen önemli bir enzimdir. Serum kreatin kinaz (CK) aktivitesi, özellikle iskelet kası ve miyokardiyal hasarların değerlendirilmesinde duyarlı bir biyokimyasal belirteç olarak rutin bir şekilde ölçülmektedir(25). CK-MB, göğüs ağrısı ve ACS şüphesi olan hastaların tanısal değerlendirmesinde 40 yıldır kullanılmaktadır(57). Bazı çalışmalarda troponinin olumsuz etkilendiği durumları dışlamak için (örneğin böbrek yetmezliği gibi) CK-MB testi ile beraber kullanımını önerdiler(58). Çok sayıda çalışma, CK-MB'nin miyokard hasarını tespit etmek için troponin kadar spesifik olmadığını ve daha fazla yanlış pozitif testle sonuçlanacağını ortaya koymuştur(24, 59). CK ve CK-MB düzeylerinde iki grup arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi ($p>0,05$) (Tablo 14). Kardiyak riskli hastaların non kardiyak cerrahisinde CK-MB nin Troponin ile birlikte kullanımının önerildiği durumlarda erken dönemde yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkabilir. Bu durumlarda bulunan sonuçların IMA düzeyleri ile teyit edilmesi daha sağlıklı olabilir.

Miyoglobin, hayvanların kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunan demir ve oksijen bağlayıcı bir proteindir ve 16,8 kDa moleküler ağırlığa sahiptir. AMI için hassas bir işaretleyicidir, ancak özgüllüğü yoktur(26). Tüm AMI hastalarında 6-10 saat içinde yükselir ve 12. saatte zirve yapar. Özgüllüğü olmadığı için klinikte pozitif

değerlerden ziyade negatif değerler önemlidir(27). Çalışmamızda iki grup arasında herhangi bir anlamlı farklılık izlenmedi (p>0,05) (Tablo 15). Çalışmamızda MB'nin negatif değerler vermesi çalışmamızın literatürle örtüştüğünü gösterebilir.

Birinci gruptaki hastalarda 4. saatte ölçülen IMA düzeyleri ile 1. saatte ölçülen HFABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur. 4. saat IMA değerleri ile 1. saat HFABP değerleri birlikte artma eğilimindedir.

İkinci gruptaki hastalarda 1 ve 4. saatte ölçülen IMA düzeyleri ile 1 ve 4. saatte ölçülen HFABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak orta derecede anlamlı korelasyon bulunmuştur.1 ve 4. saat IMA değerleri ile 1 ve 4. saat HFABP değerleri birlikte artma eğilimindedir. Liu Y.H ve ark. yapmış oldukları çalışmada HFABP ve IMA arasında pozitif yönde anlamlı orta derecede korelasyon tespit ettiler ve ikisinin beraber kullanımın erken dönemde olumlu sonuçlar verebileceğini belirtti(60).

İkinci gruptaki hastalarda 4. saatte ölçülen Troponin düzeyleri ile 4. saatte ölçülen HFABP düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf korelasyon bulunmuştur (p=0,042; r=0,345) (Tablo 17). 4. saat Troponin değerleri ile 4. saat HFABP değerleri birlikte artma eğilimindedir. Bizim çalışmamızda bulduğumuz korelasyonlar kardiyak riskli hastaların non kardiyak cerrahisinde erken dönemde oluşabilecek kardiyak komplikasyonlar ve hemodinamik değişikliklerin erken tanınmasında troponine göre HFABP ve IMA kullanımının daha erken sonuçlar verebileceğini göstermektedir.

6. SONUÇ

Bu çalışmamızda ki amacımız kardiyak açıdan riskli olan non kardiyak cerrahi geçirecek hastalarda inhalasyon anestezisinin ve total intravenöz anestezinin IMA ve HFAPB biyobelirteç düzeylerine etkisini araştırmaktır. İki grup arasında hemodinamik etkileri değerlendirmek ise sekonder amacımız olmuştur.

Çalışma sonuçlarımız ise HFAPB seviyeleri artış göstermesine rağmen istatitistiksel olarak bir anlam ifade etmedi. HFABP ve troponin arasında anlamlı doğru orantılı orta derecede korelasyonun olması, bu biyobelirteçlerin birlikte kullanımlarının kardiyak riskli hastalarda erken dönemde doğru sonuçlar verebileceğini gösterebilir.

IMA seviyeleri artış göstermesine rağmen istatitistiksel olarak bir anlam ifade etmedi. IMA'nın negatif prediktif değerinin daha yüksek olması kardiyak riskli hastalarda erken dönemde troponin ile beraber kullanımında yanlış pozitiflikleri önleyebilir.

Troponin düzeylerinde ilk saatlerde iki grup arasında anlamlı fark görülmezken 4. saatte 2 grup arasında anlamlı olarak fark görüldü. Bu durumu literatür ile uyumlu bir sonuç olarak görebiliriz.

IMA ve HFAPB korelasyonlarında ise birlikte kullanımlarının non kardiyak cerrahi geçirecek kardiyak riskli hastalarda perioperatif erken dönemde kardiyak açıdan bilgi verebileceğini söylebiliriz. IMA ve HFAPB, Troponinin erken dönemde alternatifi olabilir.

CK, CK-MB gibi belirteçlerde 2 grup arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Myoglobin değerlerinde 2 grup arasında anlamlı bir fark görülmedi. Bu belirteçlerin negatif prediktif değerlerinin daha doğru sonuçlar verdiği bilinmektedir.

Sekonder amacımız olan hemodinamik parametrelerdeki değişimlerin ise iki grup arasında anlamlı bir fark oluşturmadığını söylebiliriz.

Kaydedilen sistolik, diyastolik ve ortalama arteryel basınç değerlerinde istatitistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Kalp tepe atımında ise 30, 105, 180, 210 ve 240. dakikalarda 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bir fark izlendi. TIVA grubunda beklediğimiz sonuçlarla uyumlu veriler olup bu durum cerrahi işlemlerle ile ilgili de olabilir.

6. KAYNAKÇA

1. Kristensen SD, Knuuti J, Saraste A, Anker S, Bøtker HE, Hert SD, et al. 2014 ESC/ESA Guidelines on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management: The Joint Task Force on non-cardiac surgery: cardiovascular assessment and management of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Anaesthesiology (ESA). Eur Heart J. 2014;35(35):2383-431.
2. Barnett S, Moonesinghe SR. Clinical risk scores to guide perioperative management. Postgrad Med J. 2011;87(1030):535-41.
3. Devereaux PJ, Sessler DI. Cardiac Complications in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. N Engl J Med. 2015;373(23):2258-69.
4. Devereaux PJ, Xavier D, Pogue J, Guyatt G, Sigamani A, Garutti I, et al. Characteristics and short-term prognosis of perioperative myocardial infarction in patients undergoing noncardiac surgery: a cohort study. Ann Intern Med. 2011;154(8):523-8.
5. Badner NH, Knill RL, Brown JE, Novick TV, Gelb AW. Myocardial infarction after noncardiac surgery. Anesthesiology. 1998;88(3):572-8.
6. Lurati Buse GA, Schumacher P, Seeberger E, Studer W, Schuman RM, Fassl J, et al. Randomized comparison of sevoflurane versus propofol to reduce perioperative myocardial ischemia in patients undergoing noncardiac surgery. Circulation. 2012;126(23):2696-704.
7. De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. Anesthesiology. 2003;99(2):314-23.
8. Van Rompaey N, Barvais L. Clinical application of the cardioprotective effects of volatile anaesthetics: CON--total intravenous anaesthesia or not total intravenous anaesthesia to anaesthetise a cardiac patient? Eur J Anaesthesiol. 2011;28(9):623-7.
9. Bein B. Clinical application of the cardioprotective effects of volatile anaesthetics: PRO--get an extra benefit from a proven anaesthetic free of charge. Eur J Anaesthesiol. 2011;28(9):620-2.
10. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. Anesth Analg. 2004;98(3):632-41, table of contents.
11. Hamm CW. Acute coronary syndromes. The diagnostic role of troponins. Thromb Res. 2001;103 Suppl 1:S63-9.
12. Liebetrau C, Nef HM, Dörr O, Gaede L, Hoffmann J, Hahnel A, et al. Release kinetics of early ischaemic biomarkers in a clinical model of acute myocardial infarction. Heart. 2014;100(8):652-7.
13. Oran I, Oran B. Ischemia-Modified Albumin as a Marker of Acute Coronary Syndrome: The Case for Revising the Concept of "N-Terminal Modification" to "Fatty Acid Occupation" of Albumin. Dis Markers. 2017;2017:5692583.
14. Hoffmann U, Espeter F, Weiß C, Ahmad-Nejad P, Lang S, Brueckmann M, et al. Ischemic biomarker heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in acute heart

failure - diagnostic and prognostic insights compared to NT-proBNP and troponin I. BMC Cardiovasc Disord. 2015;15:50.
15. Fox AJ, Rowbotham DJ. Anaesthesia. Bmj. 1999;319(7209):557-60.
16. Deile M, Damm M, Heller AR. [Inhaled anesthetics]. Anaesthesist. 2013;62(6):493-504.
17. Nimmo AF, Absalom AR, Bagshaw O, Biswas A, Cook TM, Costello A, et al. Guidelines for the safe practice of total intravenous anaesthesia (TIVA): Joint Guidelines from the Association of Anaesthetists and the Society for Intravenous Anaesthesia. Anaesthesia. 2019;74(2):211-24.
18. Lundström S, Twycross R, Mihalyo M, Wilcock A. Propofol. J Pain Symptom Manage. 2010;40(3):466-70.
19. Sahinovic MM, Struys M, Absalom AR. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Propofol. Clin Pharmacokinet. 2018;57(12):1539-58.
20. Behne M, Wilke HJ, Harder S. Clinical pharmacokinetics of sevoflurane. Clin Pharmacokinet. 1999;36(1):13-26.
21. Schwender D, End H, Daunderer M, Fiedermutz M, Peter K. [Sevoflurane and the nervous system]. Anaesthesist. 1998;47 Suppl 1:S37-42.
22. Trescot AM, Datta S, Lee M, Hansen H. Opioid pharmacology. Pain Physician. 2008;11(2 Suppl):S133-53.
23. Sarko J, Pollack CV, Jr. Cardiac troponins. J Emerg Med. 2002;23(1):57-65.
24. Adams JE, 3rd, Bodor GS, Dávila-Román VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. Circulation. 1993;88(1):101-6.
25. Takagi Y, Yasuhara T, Gomi K. [Creatine kinase and its isozymes]. Rinsho Byori. 2001;Suppl 116:52-61.
26. Aydin S, Ugur K, Aydin S, Sahin İ, Yardim M. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. Vasc Health Risk Manag. 2019;15:1-10.
27. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, Morass B, Smidt J, Wagner I, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. Br Heart J. 1992;68(5):462-8.
28. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co(2+) and Ni(2+) binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. An insight into the mechanism of a new assay for myocardial ischemia. Eur J Biochem. 2001;268(1):42-7.
29. Sbarouni E, Georgiadou P, Voudris V. Ischemia modified albumin changes - review and clinical implications. Clin Chem Lab Med. 2011;49(2):177-84.
30. Worster A, Devereaux PJ, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Opie J, Mookadam F, et al. Capability of ischemia-modified albumin to predict serious cardiac outcomes in the short term among patients with potential acute coronary syndrome. Cmaj. 2005;172(13):1685-90.
31. Shevtsova A, Gordiienko I, Tkachenko V, Ushakova G. Ischemia-Modified Albumin: Origins and Clinical Implications. Dis Markers. 2021;2021:9945424.
32. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR, Wu AH, Holtman V, Painter P, et al. Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicenter study. Clin Chem. 2001;47(3):464-70.
33. Goel H, Melot J, Krinock MD, Kumar A, Nadar SK, Lip GYH. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker. Ann Med. 2020;52(8):444-61.

34. Otaki Y, Watanabe T, Kubota I. Heart-type fatty acid-binding protein in cardiovascular disease: A systemic review. Clin Chim Acta. 2017;474:44-53.
35. Willemsen RT, van Severen E, Vandervoort PM, Grieten L, Buntinx F, Glatz JF, et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in patients in an emergency department setting, suspected of acute coronary syndrome: optimal cut-off point, diagnostic value and future opportunities in primary care. Eur J Gen Pract. 2015;21(3):156-63.
36. Cheng X, Tong J, Hu Q, Chen S, Yin Y, Liu Z. Meta-analysis of the effects of preoperative renin-angiotensin system inhibitor therapy on major adverse cardiac events in patients undergoing cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2015;47(6):958-66.
37. Coriat P. [Physiopathologic introduction to anesthesia and resuscitation of the vascular patient]. J Mal Vasc. 1998;23(1):35-40.
38. Ebert TJ. Cardiovascular and autonomic effects of sevoflurane. Acta Anaesthesiol Belg. 1996;47(1):15-21.
39. Zhang X, Wei KY, Huang D. Effect of Propofol in the Cardiovascular System and its Related Mechanism Research Progress. Niger J Clin Pract. 2024;27(8):938-44.
40. Miller DR, Wellwood M, Teasdale SJ, Laidley D, Ivanov J, Young P, et al. Effects of anesthetic induction on myocardial function and metabolism: a comparison of fentanyl, sufentanil and alfentanil. Can J Anaesth. 1988;35(3 (Pt 1)):219-33.
41. Hjortshøj S, Kristensen SR, Ravkilde J. Diagnostic value of ischemia-modified albumin in patients with suspected acute coronary syndrome. Am J Emerg Med. 2010;28(2):170-6.
42. Ripollés J, Espinosa A, Martínez-Hurtado E, Abad-Gurumeta A, Casans-Francés R, Fernández-Pérez C, et al. Intraoperative goal directed hemodynamic therapy in noncardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Braz J Anesthesiol. 2016;66(5):513-28.
43. Ozkose Z, Ercan B, Unal Y, Yardim S, Kaymaz M, Dogulu F, et al. Inhalation versus total intravenous anesthesia for lumbar disc herniation: comparison of hemodynamic effects, recovery characteristics, and cost. J Neurosurg Anesthesiol. 2001;13(4):296-302.
44. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability. Anesthesiology. 2003;98(1):34-40.
45. Bertinchant JP, Polge A. [Diagnostic and prognostic value of heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP), an early biochemical marker of myocardial injury]. Arch Mal Coeur Vaiss. 2005;98(12):1225-31.
46. Pagel PS, Crystal GJ. The Discovery of Myocardial Preconditioning Using Volatile Anesthetics: A History and Contemporary Clinical Perspective. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018;32(3):1112-34.
47. Landoni G, Rodseth RN, Santini F, Ponschab M, Ruggeri L, Székely A, et al. Randomized evidence for reduction of perioperative mortality. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2012;26(5):764-72.
48. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. J Emerg Med. 2000;19(4):311-5.

49. Su X, Zhang K, Guo F, Yuan B, Wang C, Xiao L, et al. Ischemia-modified albumin, a predictive marker of major adverse cardiovascular events in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. Clin Biochem. 2013;46(15):1410-3.
50. Maneewong K, Mekrungruangwong T, Luangaram S, Thongsri T, Kumphune S. Combinatorial Determination of Ischemia Modified Albumin and Protein Carbonyl in the Diagnosis of NonST-Elevation Myocardial Infarction. Indian J Clin Biochem. 2011;26(4):389-95.
51. Pan D, Li D. Role of ischemia-modified albumin in patients with acute decompensated heart failure. Anatol J Cardiol. 2015;15(8):618-9.
52. Dominguez-Rodriguez A, Abreu-Gonzalez P. Current role of ischemia-modified albumin in routine clinical practice. Biomarkers. 2010;15(8):655-62.
53. Duceppe E, Parlow J, MacDonald P, Lyons K, McMullen M, Srinathan S, et al. Canadian Cardiovascular Society Guidelines on Perioperative Cardiac Risk Assessment and Management for Patients Who Undergo Noncardiac Surgery. Can J Cardiol. 2017;33(1):17-32.
54. Cummins B, Auckland ML, Cummins P. Cardiac-specific troponin-I radioimmunoassay in the diagnosis of acute myocardial infarction. Am Heart J. 1987;113(6):1333-44.
55. Murthy VV, Karmen A. Troponin-T as a serum marker for myocardial infarction. J Clin Lab Anal. 1997;11(3):125-8.
56. Yu CH, Beattie WS. The effects of volatile anesthetics on cardiac ischemic complications and mortality in CABG: a meta-analysis. Can J Anaesth. 2006;53(9):906-18.
57. Trost J, Feldman L. Creatine kinase-myocardial band for chest pain and suspected acute coronary syndrome. J Hosp Med. 2015;10(12):827-9.
58. Singh G, Baweja PS. Creatine kinase-MB: the journey to obsolescence. Am J Clin Pathol. 2014;141(3):415-9.
59. Katus HA, Remppis A, Neumann FJ, Scheffold T, Diederich KW, Vinar G, et al. Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction. Circulation. 1991;83(3):902-12.
60. Liu YH, Zhou YW, Tu ZG, Ji SY, Chen M, Huang ZY, et al. [Predictive value of human fatty acid binding protein for myocardial ischemia and injury in perioperative period of cardiac surgery]. Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2010;38(6):514-7.