

KLİNİK ÇALIŞMA

## Koroner Arter Bypass Cerrahisi Öncesindeki Plazma Total Antioksidan Kapasite Düzeylerinin İskemi-Reperfüzyon Hasarı İle İlişkisi

*The Relationship between Preoperative Plasma Total Antioxidant Capacity and Ischemia-Reperfusion Injury in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery*

Ali TAŞKIRAN, Sevgi ESKİOCAK, Mustafa ÇIKIRIKÇIOĞLU, Turan EGE, Enver DURAN

**Amaç:** Miyokardiyumda iskemi-reperfüzyon sırasında oluşan hasarın oksidatif stresten kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Bu çalışmada basal total antioksidan kapasite (TAOK) düzeyinin iskemi-reperfüzyon hasarına olan etkisi incelendi.

**Hastalar ve Yöntemler:** Koroner bypass ameliyatı uygulanan 21 hastanın koroner sinüslerinden koroner bypass başlamadan önce (basal durum), iskemi sonunda, çapraz klemp kaldırıldıktan beş dakika sonra (erken reperfüzyon) ve yan klemp kaldırıldıktan 15 dakika sonra (geç reperfüzyon) kan örnekleri alındı. Total antioksidan kapasite, lipid peroksit (LPO) ve laktat dehidrogenaz (LDH) düzeyleri ölçüldü. Hastalar basal TAOK düzeyine göre iki gruba ayrıldı: TAOK değeri %60'dan düşük bulunan 10 olgu grubu I'yi (8 erkek, 2 kadın; ort. yaşı 57), %60 veya üzeri olan 11 olgu grubu II'yi (10 erkek, 1 kadın; ort. yaşı 53) oluşturdu.

**Bulgular:** Ameliyat süresince her iki grupta da LDH ve LPO düzeyleri ameliyat döneminde artarken, TAOK düzeylerinin baskılандığı görüldü. Grup I'de LDH ve LPO salınımlı grup II'den fazla idi. Ameliyat öncesi ve ameliyat süresince TAOK düzeyleri grup I'de grup II'den anlamlı derecede düşük bulundu (ameliyat öncesi, iskemi ve erken reperfüzyon dönemleri için  $p<0.001$ , geç reperfüzyon dönemi için  $p<0.05$ ). Bazal TAOK ile LPO arasında tüm evrelerde, LDH ile geç reperfüzyon döneminde negatif ilişki görüldü.

**Sonuç:** Ameliyat öncesindeki düşük TAOK değerlerinin iskemi-reperfüzyon hasarı ve miyokard hasarının şiddetitle ilişkili olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Antioksidan/metabolizma; biyolojik marker; koroner arter bypass; lipid peroksidasyonu; miyokard iskemi-metabolizma; miyokard reperfüzyon hasarı/metabolizma; oksidatif stres.

**Objectives:** Oxidative stress has been implicated in the occurrence of myocardial injury during ischemia-reperfusion. The aim of this study was to investigate the effect of basal total antioxidant capacity (TAOC) on ischemia-reperfusion injury.

**Patients and Methods:** Blood samples were taken from the coronary sinus of 21 patients prior to coronary bypass (basal), at the end of ischemia, five minutes after the removal of the cross clamp (early reperfusion), and 15 minutes after the removal of the lateral clamp (late reperfusion). The levels of TAOC, lipid peroxide (LPO), and lactate dehydrogenase (LDH) were determined. The patients were divided into two groups as follows: group I included 10 patients (8 males, 2 females, mean age 57 years) with TAOC <%60 and group II included 11 patients (10 males, 1 female, mean age 53 years) with TAOC  $\geq$ %60.

**Results:** The levels of LDH and LPO increased, while those of TAOC were suppressed in both groups throughout surgery. The levels of LDH and LPO were higher in group I than those of group II. The TOAC levels in group I were invariably and significantly lower than those of group II (for basal, ischemia, early reperfusion periods,  $p<0.001$ ; late reperfusion,  $p<0.05$ ). Inverse relationships were found between the basal TOAC and LPO at all the periods, and with LDH in the late reperfusion period.

**Conclusion:** Our data suggest that basal TAOC values may be associated with ischemia-reperfusion injury and the degree of ensuing myocardial damage.

**Key Words:** Antioxidants/metabolism; biological markers; coronary artery bypass; lipid peroxidation; myocardial ischemia/metabolism; myocardial reperfusion injury/metabolism; oxidative stress.

Trakya Üniversitesi Tip Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı (Taşkıran, Asist. Dr.; Eskiocak, Yrd. Doç. Dr.); Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı; (Çikirkıcıoğlu, Ege, Yrd. Doç. Dr.; Duran, Prof. Dr.)

İletişim adresi: Dr. Sevgi Eskiocak. Trakya Üniversitesi Tip Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı, 22030 Edirne.

Tel: 0284 - 235 93 32 Faks: 0284 - 235 27 30 e-posta: drseskiocak@hotmail.com

İskemik bir dokunun yeniden kanlandırılması doku nekrozunu önleme açısından önemli olmasına rağmen, kan akışının yeniden sağlanması ile iskemik dokuda reperfüzyon hasarı ortaya çıkmaktadır. İskemi-reperfüzyon hasarından serbest oksijen radikalleri (SOR) sorumlu tutulmaktadır. Miyokard dokusunun iskemi-reperfüzyonu sırasında süperoksit anyon ( $O_2\cdot^-$ ), hidroksil radikal ( $\cdot OH$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi toksik SOR üretiminde artış olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, iskemi-reperfüzyon uygulanan vasküler endotel hücrelerinden  $O_2\cdot^-$  salınınının arttığı gösterilmiştir.<sup>[1]</sup> Ortaklanmamış bir elektrona sahip olan SOR yüksek reaktivitesi nedeniyle hücre içindeki tüm biyomoleküllerre atak yapar.<sup>[2,3]</sup> Serbest oksijen radikallerin etkisiyle oluşan organik peroksitler, kendileri de radikallik özelliği kazandıkları için başka moleküllere atak yaparlar. Zincirleme bir şekilde devam eden bu olay, radikallerin tutulması, peroksitlerin ortamdan temizlenmesine dek sürebilir.

Süperoksit dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz (GSH-Px), glutatyon ve vitamin E gibi antioksidanlar oksidan strese karşı organizmanın savunma hattını oluşturmaktadır. Oksidan moleküllerin oluşum hızı ile antioksidan savunma arasındaki dengenin bozulması oksidan strese yol açmaktadır.<sup>[4,5]</sup>

İskemi-reperfüzyon hasarının, koroner arter bypass ameliyatı uygulanan olguların yaklaşık %50'sinde gözlendiği ve ameliyat sonrası erken dönemde miyokard fonksiyonlarının bozulmasında önemli bir role sahip olduğu bildirilmiştir.<sup>[6]</sup> İskemi-reperfüzyon hasarını önleyecek veya azaltacak önlemlerin alınması, koroner arter bypass cerrahisi uygulanan olgularda ameliyat sırasında ve ameliyat sonrasında morbidite ve mortalite oranında önemli azalmalara yol açacaktır.

Bu çalışmada, koroner arter bypass ameliyatı uygulanan hastalarda ameliyat öncesindeki antioksidan kapasitenin ameliyat sırasında oluşan iskemi-reperfüzyon hasarının derecesine etkisi araştırıldı.

## HASTALAR VE YÖNTEMLER

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda elektif koroner

arter bypass ameliyatı uygulanan 21 hasta çalışmaya alındı. (18 erkek, 3 kadın; ort. yaş 55; dağılım 38-73). Araştırma için hastanemiz etik kurulu onayı ve çalışmaya alınan hastaların yazılı onayları alındı. Hastalar basal total antioksidan kapasitesine (TAOK) göre iki gruba ayrıldı. Basal total antioksidan kapasitesi %60'dan düşük olan 10 olgu grup I'yi (8 erkek, 2 kadın; ort. yaş 57), %60 veya üzeri olan 11 olgu grup II'yi (10 erkek, 1 kadın; ort. yaş 53) oluşturdu.

Yakın tarihte (90 günden az) miyokard infarktüsü geçiren, acil cerrahi uygulanan, kapak cerrahisi gibi koroner bypass ameliyatına ek cerrahi uygulanan, çapraz klemp süresi 20 dakikadan az olan, retrograd kardiyopleji kanülü konulamayan, antioksidan durumunu etkileyebilecek ilaç tedavisi alan (vitamin, kortizol vb), kronik böbrek yetmezliği ve karaciğer hastalığı olanlar çalışmaya alınmadı. Tüm hastalar ameliyat gününe kadar oral isosorbid-mononitrat (Monoket 20 mg/gün, Adeka, Türkiye) tedavisi görüyordu.

Premedikasyonda intramusküler (İ.M.) skopolamin (0.2-0.4 mg/kg) ve morfin (0.1 mg/kg), anestezide ise standart intravenöz (İ.V.) anestezi (fentanil sitrat ve pankuronyum) uygulandı. Kardiyopulmoner bypass (KPB), roller pompa ve membran oksijenizatör ile sağlandı. Olgular 28-30 °C'ye soğutuldu; KPB'de aktive edilmiş pihtlaşma zamanı 480 saniyenin üzerinde olmasını sağlayacak şekilde heparinize edildi. Antegrad soğuk hiperkalemik kristaloid kardiyoplejisi (Plegisol, Abbott) ile kardiyak arrest sağlandı ve 20 dakikalık aralıklarla tekrarlandı. Tüm distal anastomozlar çapraz klemp altında yapılırken, proksimal anastomozlar aorta konulan yan klemp altında yapıldı.

Koroner sinüs kan örnekleri, KPB başlamadan önce (bazal durum), aorta konan çapraz klemp kaldırılmadan önce (iskemi sonu), çapraz klemp kaldırıldıkten beş dakika sonra (erken reperfüzyon) ve yan klemp kaldırıldıkten 15 dakika sonra (geç reperfüzyon) alındı. Alınan kan örnekleri buz içinde laboratuvara ulaştırdı, hemen santrifüj (3000 x g +4 °C) edilerek plazmaları ayrıldı.

**Tablo 1. Olguların demografik ve cerrahi özelliklerı**

	Grup 1	Grup 2
Ort. yaşı	56.90±11.69	52.63±9.63
Cins (erkek/kadın)	8/2	10/1
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (%)	55.80±12.82	51.45±11.14
Aortik çapraz klemp zamanı (dakika)	54.90 +9.09	50.09±12.96
Ortalama graft sayısı	2.80±0.63	2.63±0.67
Bazal total antioksidan kapasite (%)	34.59±12.18	71.37±8.51*

\*: p<0.001.

Total antioksidan kapasitesi, plazmanın 37 °C'de inkübe edilen sığır beyin homojenatlarının otooksidasyonunu önleme gücü değerlendirileerek belirlendi.<sup>[7]</sup> İnkübasyon sonunda oluşan malondialdehit (MDA) miktarı Ohkawa ve ark.nun<sup>[8]</sup> tanımladığı yönteme göre analiz edildi. Sonuçlar, hasta plazması eklenmeyen homojenatlarda oluşan MDA miktarı ile oranlanarak yüzde (%) olarak ifade edildi.

Lipid peroksitleri ile iyodür arasındaki reaksiyon sonucunda oluşan triiyodür kompleksinin verdiği absorbans, 365 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Sonuçlar, triiyodürün ekstinksyon kat sayısı ( $\epsilon=2.46 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplandı ve  $\mu\text{mol}/\text{ml}$  olarak ifade edildi.<sup>[9]</sup>

Laktat dehidrogenaz (LDH) enzim düzeyleri, Diasis marka kitlerle Merck Mega 600 model otoanalizörde belirlendi.

Tüm veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Her iki çalışma grubunun verileri Mann-Whitney U-testi ile karşılaştırıldı. Verilerin her bir örneklemeye zamanındaki değerlerinin grup içinde karşılaştırılmasında ve tekrarlayan ölçümleerde ANOVA testi kullanıldı. Bazal TAOX değerinin ameliyat sırasında elde edilen değerlerle ilişkisi ve her bir dönemdeki verilerin birbirleriyle olan ilişkisi Pearson korelasyon analizi ile incelendi, p<0.05 anlamlı olarak değerlendirildi.<sup>[10]</sup>

## BULGULAR

Yaş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, graft sayısı ve aortik çapraz klemp zamanı açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Grupların bazal TAOX değerleri arasında anlamlı fark vardı (p<0.001, Tablo 1).

Her iki grupta da iskemi döneminden itibaren koroner sinüs lipid peroksit (LPO) ve LDH aktivitesinde artış görülürken; TAOX düzeyinde baskılanma olduğu gözlandı (Tablo 2). Geç reperfüzyon dönemindeki koroner sinüs LDH düzeyi grup I'de grup II'den anlamlı derecede yükseltti (p<0.05). Koroner sinüs LPO düzeylerinin grup I'de grup II'ye göre ameliyatın tüm aşamalarında anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde bulunduğu gözlandı (iskemi ve erken reperfüzyon dönemleri için p<0.05, geç reperfüzyon dönemi için p<0.01). Koroner sinüs TAOX düzeyleri grup I'de ameliyat öncesi ve ameliyat süresince grup II'den anlamlı olarak düşük düzeylerde idi (ameliyat öncesi, iskemi ve erken reperfüzyon dönemleri için p<0.001, geç reperfüzyon dönemi için p<0.05).

Her bir grupta LDH, LPO ve TAOX düzeylerinin grup içindeki değişimleri incelendi (Tablo 2). Grup I'de bazal değere göre gözlenen LDH artışı, iskemi, erken ve geç reperfüzyon dönemlerinde anlamlı idi (p<0.001). Grup II'de bazal değere göre gözlenen LDH artışı da ameliyatın tüm aşamalarında anlamlı idi (p<0.001). Lipid peroksit artışı her iki grupta bazal değerlere göre ameliyatın tüm aşamalarında anlamlı idi (p<0.001). Ameliyat süresince grup I'deki olguların TAOX düzeylerinde gözlenen azalışın geç reperfüzyon döneminde bazal değere göre anlamlı olduğu görüldü (p<0.05). Grup II'deki olgularda ise TAOX'nin en çok iskemi dönemde azaldığı (p<0.001), ameliyatın geri kalan dönemlerinde aynı düzeylerde kaldığı görüldü.

Bazal antioksidan kapasitenin ameliyatın çeşitli evrelerindeki LDH ve LPO ile olan ilişkisi incelendiğinde, LDH ile geç reperfüzyon döne-

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastaların ameliyat öncesi plazma total antioksidan kapasite düzeylerinin iskemi-reperfüzyon hasarı ile ilişkisi

**Tablo 2. Koroner bypass ameliyatı süresince laktat dehidrogenaz, lipid peroksit ve total antioksidan kapasite düzeyleri\***

	Laktat dehidrogenaz (U/L) (U/L)		Lipid peroksit (μmol/ml)		Total antioksidan kapasite (%)	
	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II	Grup I	Grup II
Bazal	260.31±36.82	250.56±29.01	0.71±0.08	0.70±0.11	34.59±12.18	71.37±8.51
İskemi sonu	510.61±102.54 <sup>s</sup>	454.76±103.94 <sup>s</sup>	1.17±0.22 <sup>s</sup>	0.96±0.14 <sup>s</sup>	28.48±7.14	44.92±5.52 <sup>s</sup>
Erken reperfüzyon	646.34±156.25 <sup>s</sup>	529.14±129.48 <sup>s</sup>	1.19±0.26 <sup>s</sup>	0.98±0.11 <sup>s</sup>	30.05±8.99	45.55±6.15 <sup>s</sup>
Geç reperfüzyon	808.04±154.68 <sup>s</sup>	635.32±103.30 <sup>s</sup>	1.23±0.22 <sup>s</sup>	0.99±0.11 <sup>s</sup>	28.20±8.35 <sup>t</sup>	42.76±11.09 <sup>s</sup>

\*: Tekrarlayan ölçümlerde basit varyans analizi (ANOVA) kullanılarak her bir grup kendi bazal değerleri ile karşılaştırıldı (<sup>t</sup>: p<0.05; <sup>s</sup>: p<0.001).

minde güçlü negatif korelasyon gösterdiği görüldü ( $r = -0.652$ ,  $p=0.001$ ). Bazal TAOX ile LPO'nun ameliyat sırasında değerleri arasında iskemi ( $r = -0.519$ ,  $p=0.016$ ), erken reperfüzyon ( $r = -0.523$ ,  $p=0.015$ ) ve geç reperfüzyon ( $r = -0.677$ ,  $p=0.001$ ) dönemlerinde negatif korelasyonlar gözlandı (Şekil 1).

Lipid peroksit ile LDH düzeyleri arasında erken ve geç reperfüzyon dönemlerinde pozitif korelasyon saptandı (sırasıyla  $r=0.457$ ,  $p=0.037$  ve  $r=0.743$ ,  $p=0.000$ ).

## TARTIŞMA

Antioksidan sistem serbest radikallerin zararlı etkisinden korunmada önemli role sahiptir. Oksidan maddelere karşı savunmada, geçiş metal iyonlarının bağlanması, SOR oluşumunun önlenmesi, oluşan radikallerin toplanması veya baskılanması, radikal zincir reaksiyonlarının kırılması, hasara uğrayan hedef moleküllerin tamiri veya ortamdan uzaklaştırılması mekanizmaları yer almaktadır.<sup>[11]</sup> Bu savunma mekanizmaları enzimatik veya enzimatik olmayan antioksidan moleküller aracılığıyla gerçekleşmekte ve antioksidan bileşikler etki açısından birbirlerini desteklemektedirler. Antioksidan savunma ile oksidanlar arasındaki dengenin bozulması oksidan strese ve bunun sonucunda doku hasarına yol açmaktadır.

Koroner bypass ameliyatları sırasında çeşitli antioksidan moleküllerin düzeylerinde değişiklikler olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmaların bir kısmında antioksidan moleküllerde azalma gösterilmiş olmasına rağmen oksidan hasar gelişmediği; birinde de antioksidan mo-

leküllerin düzeyinde artış saptanmasına rağmen oksidan hasar geliştiği bildirilmiştir.<sup>[12-14]</sup> İnal ve ark.<sup>[15,16]</sup> koroner bypass sırasında SOD ve glutatyon redüktaz aktivitesinde artma, katalaz aktivitesinde azalma olduğunu; glutatyon ve GSH-Px düzeylerinde değişiklik olmadığını bildirmiştir; oksidan hasar gelişigine dikkat çekmişlerdir. Oksidan stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin tamamının toplam etki gücü belirlediği için, antioksidan moleküllerinin tek tek incelenmesi oksidan stresi göstermekte yetersiz kalabilmektedir.

Çalışmamızda, total antioksidan kapasite düzeyinin, oksidan stresin arttığı durumlarda gelişecek hasar miktarını belirleyen bir faktör olabileceğini düşünerek, TAOX düzeyi düşük ve yüksek olan olgularda koroner bypass ameliyatı sırasında oluşan iskemi-reperfüzyon hasarını inceledik. Miyokard doku hasarını ortaya koymamak için koroner sinüs LDH düzeyini, oksidan hasar göstergesi olarak da LPO düzeyini araştırdık.

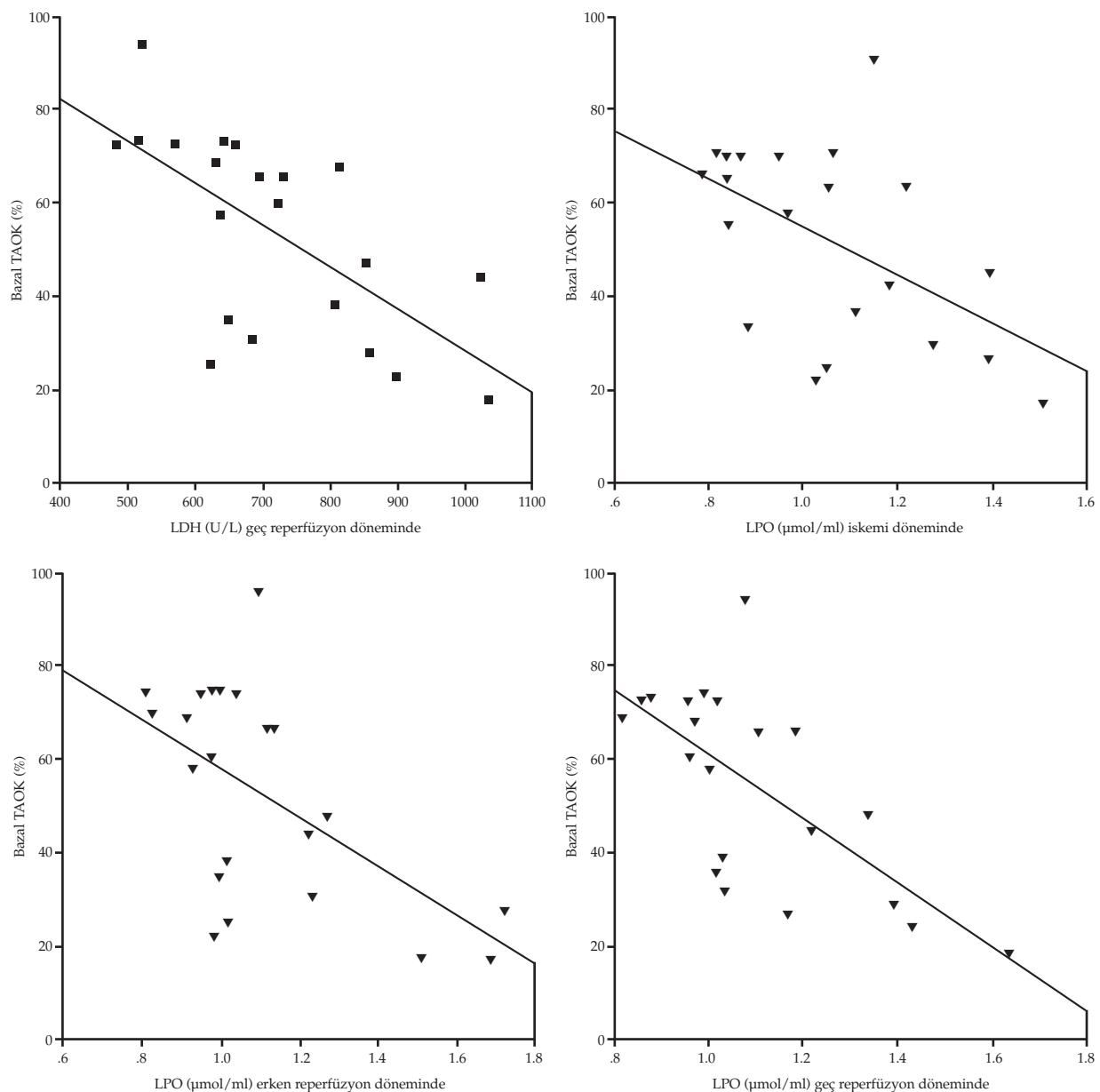
Grup içinde bazal değerler ile karşılaştırıldığında, ameliyatın tüm evrelerinde LDH düzeylerinde gözlenen artışın her iki çalışma grubunda da anlamlı olduğunu saptadık. Sitozolik bir enzim olan LDH'nin yüksek oranda plazmaya dökülmüş olması, hücre permeabilitesinin/ölümünün arttığını ve her iki grupta da miyokard doku hasarının gelişliğini göstermektedir. Bununla birlikte, bazal antioksidan düzeyi düşük olan grupta, LDH salınınının ameliyat sırasında iskemi döneminden itibaren grup II'deki değerlerden daha yüksek olduğunu, erken reper-

füzyon dönemlerinde ise bu farkın anlamlı dereceye çıktığını gözledik ( $p<0.05$ ). Bu bulgular ışığında, miyokard doku hasarının her iki grupta da olduğunu ve bu hasarın bazal TAOK'sı düşük olan grupta daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Gruplar içinde LPO düzeylerini bazal değerlerle karşılaştırıldığımızda, ameliyat süresince tüm evrelerde her iki grupta da anlamlı derece-

de yükseldiğini saptadık. Grupları birbiriyle karşılaştırıldığımızda, basal antioksidan düzeyi düşük olan grupta LPO düzeylerinin ameliyat sırasında iskemi döneminden itibaren grup II'deki değerlerden anlamlı derecede yüksek olduğunu gözledik.

Bulgularımız, ameliyat sırasında her iki grupta da oksidan stres olduğunu ve bunun basal antioksidan kapasitesi düşük olan grupta



*Şekil 1. Basal total antioksidan kapasite ile ameliyat sırasında laktat dehidrogenaz (LDH) ve lipid peroksit (LPO) arasındaki korelasyonlar (sırasıyla  $r=-0.519$ ,  $p=0.016$ ;  $r=-0.523$ ,  $p=0.015$ ;  $r=-0.658$ ,  $p=0.001$ ;  $r=-0.677$ ,  $p=0.001$ ).*

daha fazla olduğunu göstermektedir. Lipid peroksit ile LDH arasında erken ve geç reperfüzyon dönemlerinde gözlediğimiz pozitif korelasyonlar, lipid peroksidasyonu ve oksidan stresin miyokard hasarında önemli bir role sahip olabileceğine işaret etmektedir.

Starkopf ve ark.<sup>[17,18]</sup> koroner bypass sırasında iskemi ve reperfüzyon döneminde TAOK'nin azaldığını ve oksidan hasar oluştugunu bildirmiştir. Ayrıca, koroner arter bypass yapılan olgularda ameliyattan sonra 72 saat boyunca TAOK'nin baskılanmış, lipid peroksidasyonunun artmış olduğu ve TAOK'deki baskılanmanın LPO ile ters ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[19,20]</sup> Çalışmamızda da iskemi döneminde TAOK kapasitesinde anlamlı bir azalma gözledik; bu azalma grup II'de daha fazla idi. Bu bulgu iskemi döneminde SOR moleküllerinin aşırı üretilliğini ve antioksidan savunma sonucunda antioksidan moleküllerin tüketildiğini düşündürmektedir. Grup II'de, aşırı azalmaya rağmen antioksidan kapasitenin yine de grup I'dekinden daha üst düzeylerde kalması, doku hasarı ve lipid peroksidasyonun grup II'de daha az olduğunu, miyokard dokusunun bu grupta daha iyi korunduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca, bazal TAOK, LPO düzeyleri ile tüm ameliyat döneminde, LDH düzeyleri ile ise geç reperfüzyon döneminde güçlü negatif korelasyonlar göstermiştir. Bu bulgular ışığında, koroner bypass sırasında görülen oksidan stresin ve miyokard hasarının şiddetini belirleyen faktörlerden birinin bazal TAOK düzeyi olabileceğini söyleyebiliriz.

Koroner arter bypass uygulanan hastalarda mortalite oranlarının belirgin olarak azaltılmasına rağmen, ameliyat sonrası görülen miyokard fonksiyon bozukluklarından büyük oranda iskemi-reperfüzyon döneminde artan SOR'ler sorumlu tutulmaktadır.<sup>[21]</sup> Çalışmamızda bazal TAOK'nin iskemi-reperfüzyon hasarında önemli role sahip olabileceğini ve miyokard hasarının şiddetini etkileyebildiğini gözledik. Bu nedenle, ameliyat öncesi TAOK'yi yükseltmeye yönelik çalışmaların iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmadan yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

- Terada LS. Hypoxia-reoxygenation increases O<sub>2</sub>-efflux which injures endothelial cells by an extracellular mechanism. *Am J Physiol* 1996;270(3 Pt 2): H945-50.
- Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-93.
- Uysal M. Serbest radikal, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-oksidan dengeyi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998;11:336-41.
- Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12 Pt 2):1819-28.
- Gutteridge JM, Halliwell B. Free radicals and antioxidants in the year 2000. A historical look to the future. *Ann N Y Acad Sci* 2000;899:136-47.
- De Vecchi E, Pala MG, Di Credico G, Agape V, Paolini G, Bonini PA, et al. Relation between left ventricular function and oxidative stress in patients undergoing bypass surgery. *Heart* 1998;79:242-7.
- Stocks J, Gutteridge JM, Sharp RJ, Dormandy TL. Assay using brain homogenate for measuring the antioxidant activity of biological fluids. *Clin Sci Mol Med* 1974;47:215-22.
- Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-8.
- Gorog P, Kotak DC, Kovacs IB. Simple and specific test for measuring lipid peroxides in plasma. *J Clin Pathol* 1991;44:765-7.
- Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and clinical biostatistics. 2nd ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1994.
- Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998;11: 342-6.
- İşlekel H, Uğurlu B, Hazan E, Saydam N, Saydam O, Oto Ö, ve ark. Evaluation of lipid peroxidation and antioxidant status in myocardial tissue and coronary sinus blood of patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Türk Biyokimya Dergisi* 1999; 24:5-13.
- Carlucci F, Tabucchi A, Biagioli B, Simeone F, Scolletta S, Rosi F, et al. Cardiac surgery: myocardial energy balance, antioxidant status and endothelial function after ischemia-reperfusion. *Biomed Pharmacother* 2002;56:483-91.
- Kim KB, Chung HH, Kim MS, Rho JR. Changes in the antioxidative defensive system during open heart operations in humans. *Ann Thorac Surg* 1994; 58:170-5.
- Inal M, Alatas O, Kanbak G, Akyuz F, Sevin B. Changes of antioxidant enzyme activities during cardiopulmonary bypass. *J Cardiovasc Surg* 1999;40: 373-6.
- Inal M, Alatas O, Kural T, Sevin B. Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation. *J Cardiovasc Surg* 1994;35:147-50.
- Starkopf J, Tamme K, Zilmer M, Talvik R, Samaratel J. The evidence of oxidative stress in cardiac surgery and septic patients: a comparative study. *Clin Chim Acta* 1997;262:77-88.

18. Starkopf J, Zilmer K, Vihalemm T, Kullisaar T, Zilmer M, Samarutel J. Time course of oxidative stress during open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;29:181-6.
19. Hadjinikolaou L, Alexiou C, Cohen AS, Standbridge Rde L, McColl AJ, Richmond W. Early changes in plasma antioxidant and lipid peroxidation levels following coronary artery bypass surgery: a complex response. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23:969-75.
20. McColl AJ, Keeble T, Hadjinikolaou L, Cohen A, Aitkenhead H, Glenville B, et al. Plasma antioxidants: evidence for a protective role against reactive oxygen species following cardiac surgery. *Ann Clin Biochem* 1998;35(Pt 5):616-23.
21. Vaughan-Sarrazin MS, Hannan EL, Gormley CJ, Rosenthal GE. Mortality in Medicare beneficiaries following coronary artery bypass graft surgery in states with and without certificate of need regulation. *JAMA* 2002;288:1859-66.