

Koroner Arter Bypass Cerrahisinde Desfluran ve Sevofluranın Miyokardiyal Korunma ve İnflamasyon Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Alper Tunga Doğan ©
Ömer Kurtipek ©

Comparison of Desflurane and Sevoflurane on Myocardial Protection and Inflammation in Coronary Artery Bypass Surgery

Öz

Amaç: Çalışmamızda koroner arter bypass greftleme cerrahisi geçirecek hastalarda intraoperatif miyokard iskemisi açısından desfluran ve sevofluran anestezi uygulamalarının ST-segmenti, kardiyak enzim ve TNF- α düzeyleri üzerine etkilerini karşılaştırmayı amaçladık.

Yöntem: Elektif koroner arter bypass greftleme cerrahisi planlanan toplam 31 olgu iki gruba randomize edildi ve Grup D'ye desfluran, Grup S'de yer alan hastalara sevofluran anestezi ajanı olarak kullanıldı. Intraoperatif dönemde hemodinamik parametreler, ST-segment değişiklikleri, kalp debisi ve kullanılan volatil ajanların minimum alveolar konsantrasyon değerleri takip edildi. Anestezi induksiyonu öncesi, intraoperatif ve postoperatif belirli dönemlerde alınan kan örneklerinden kardiyak enzim ve tümör nekrotizan faktör- α (TNF- α) ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Her iki grup arasında kaydedilen hemodinamik parametreler, ST-segment değişikliği ve kalp debisi değerleri arasında farklılık gözlenmedi. Kreatin kinaz-MB ve troponin-T değerlerinde gruplar arasında farklılık bulunmadı. Grup D'de postoperatif 2. saatte ölçülen TNF- α düzeyleri Grup S'ye göre anlamlı olarak daha düşük tespit edildi. Grup S'de cilt kapatıldıktan sonraki postoperatif 24. saatte ölçülen TNF- α değerleri Grup D'ye göre daha düşüktü.

Sonuç: Desfluran ve sevofluran koroner arter bypass greftleme cerrahisi anesteziinde ST-segment değişikliği, kreatin kinaz-MB ve troponin-T ile belirlenebilen miyokard korunmasını benzer oranda sağlar. Erken postoperatif dönemde desfluran, geç postoperatif dönemde sevofluran TNF- α düzeyleri ile gösterilen inflamasyon yanıtını daha fazla baskılamaktadır. Desfluranın koroner arter bypass greftleme cerrahisinde stabil hemodinami ve miyokard korunması sağlaması ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle güvenilir bir volatil anestezi ajanı olarak kullanılabilceğini düşünürüz.

Anahtar kelimeler: Desfluran, sevofluran, miyokard hasarı, tümör nekrozis faktör-alfa

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is, in terms of intraoperative myocardial ischemia, to compare the effects of desflurane with sevoflurane to ST-segment changes, cardiac enzyme and tumor necrosis factor- α (TNF- α) values in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CABGS).

Methods: Thirty-one patients undergoing elective CABGS were randomly allocated into two groups; in Group-D desflurane and in Group-S sevoflurane was administered. Hemodynamic parameters, ST-segment changes, cardiac output and minimum alveolar concentrations (MAC) were recorded. Blood samples were drawn for cardiac enzyme and TNF- α assay before induction of anesthesia and at intra- and postoperative time periods.

Results: Hemodynamic parameters, ST-segment changes, and cardiac output were similar between the two groups. Creatine kinase-MB and troponin-T values were similar between the groups. In Group-D TNF- α levels at the post-operative 2nd hour was found significantly lower than Group-S. The skin closure and postoperative 24th hour TNF- α values were lower than Group-D.

Conclusion: During the anesthesia for CABGS desflurane and sevoflurane protect the myocardium identically that can be detected by ST-segment changes, creatine kinase-MB and troponin-T levels. In the early postoperative period desflurane and in the late postoperative period sevoflurane further suppresses the inflammation response indicated by TNF- α levels. We think that desflurane can be used as a safe volatile anesthetic agent in coronary artery bypass grafting surgery because of its stable hemodynamic and myocardial protection and anti-inflammatory effects.

Keywords: Desflurane, sevoflurane, myocardial injury, tumor necrosis factor-alpha

Received/Geliş: 17 April 2021
Accepted/Kabul: 10 August 2021
Publication date: 27 September 2021

Cite as: Doğan AT, Kurtipek Ö. Koroner arter bypass cerrahisinde desfluran ve sevofluranın miyokardiyal korunma ve inflamasyon üzerine etkilerinin karşılaştırılması. JARSS 2021;29(4):243-53.

Alper Tunga Doğan
Amerikan Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bölümü,
İstanbul, Türkiye
✉ alpertdogan@gmail.com
ORCID: 0000-0001-5058-7039

Ö. Kurtipek 0000-0001-8689-062X
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon
Anabilim Dalı,
Ankara, Türkiye

15. Göğüs Kalp Damar Anestezi ve Yoğun Bakım Derneği Ulusal Kongresinde bildiri olarak sunulmuştur, 15-19 Mayıs 2009, Gaziantep



GİRİŞ

İntraoperatif miyokard iskemisi kardiyak ve non-kardiyak cerrahi sonrası morbidite ve mortaliteyi artırabilir ⁽¹⁾. Cerrahi sırasında ve sonrasında miyokard iskemisini azaltmak için birçok tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Bu yaklaşımların çoğu miyokard oksijen ihtiyacı ve sunumu arasındaki dengenin sağlanmasına yöneliktir ⁽²⁾.

Koroner arter bypass greftleme (KABG) cerrahisi major organlarda disfonksiyona neden olabilen sistemik inflamatuvar yanıtı neden olabilmektedir ⁽³⁾. Sistemik inflamasyon kan ve dokularda mediyatörlerin ölçümü ile belirlenebilmektedir. İnflamatuvar yanıtta en erken ve en önemli yere sahip olan endojen mediyatörlerin başında tümör nekrotizan faktör-alfa (TNF- α) gelmektedir ⁽⁴⁾. Dolaşım ve kalp üzerine TNF- α düzeylerinin artmasının istenmeyen etkileri, miyokard kontraktilitesi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) azalmasına ikincil gelişen hipotansiyon, azalmış sistemik vasküler direnç ve biventriküler dilatasyondur ⁽⁵⁾.

Volatil anestezi koronere enerji korunması, disritmilerin azaltılması, kardiyak fonksiyon ve metabolizmanın iyileştirilmesi ile kardiyak korunmaya katkıda bulunurlar ^(6,7). Desfluran ve sevofluranın miyokard infarkt alanını azalttığı ve miyokardın önkoşullamasını etkili bir şekilde sağladığı gösterilmiştir ^(8,9). Önkoşullama (*preconditioning*), uzun süreli miyokard iskemi döneminden korunma mekanizmasıdır ve anestezi madde-lerin iskemi önkoşullamasına benzer bir mekanizma ile kalbi koruduğu düşünülmektedir. Koroner arter bypass greftleme cerrahisinde sevofluranın TNF- α düzeylerini azaltarak kalp korunmasını sağladığı bildirilmiştir ⁽⁵⁾.

İntraoperatif dönemde miyokard hasarı troponin-T (Trop-T), kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve elektrokardiyogramda tekrarlayan ve uzun süren ST-segment değişimleri ile belirlenebilmektedir ⁽¹⁰⁾. İntraoperatif dönemde ST-segmentinin monitorizasyonu ve tekrarlayan Trop-T düzeylerinin belirlenmesi akut miyokard hasarı olan hastaların önceden saptanmasına yardım edebilir ⁽¹¹⁾. Böylece daha erken ve etkili tedavi başlanabilmektedir.

Çalışmamızda KABG cerrahisi geçirecek hastalarda intraoperatif miyokard iskemisi açısından desfluran

ve sevofluran anestezi uygulamalarının miyokard korunması ve inflamatuvar yanıt üzerine etkilerini karşılaştırılmayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Araştırmamız için Etik Kurul onayı (17.04.2006/114) alınmıştır. Elektif KABG cerrahisi planlanan ASA II-III risk sınıfına giren, toplam 31 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar uygulanan inhalasyon anesteziğine bağlı olarak iki gruba ayrıldılar. Grup D'de yer alan hastalara (n=15) desfluran, Grup S'de yer alan hastalara (n=16) sevofluran uygulandı. Hastaların randomizasyonu, çalışmadan bağımsız bir kişi tarafından alınma sıralarına göre rastgele numaralama yöntemi ile hangi grupta yer alacakları belirlenerek yapıldı.

Anstabil anjina pectoris şikayeti olan, 6 haftadan daha yeni MI geçirmiş, yetersiz sol ventrikül fonksiyonu tespit edilen, EF değeri %40'ın altındaki, KABG cerrahisine ek olarak valvüler cerrahi geçirecek, ağır-kontrolsüz sistemik non-kardiyak hastalık öyküsü olan, renal-karaciğer yetmezliğindeki, insüline bağımlı diyabetes mellitusu olan, immün baskılayıcı tedavi alan, kullanılacak olan ilaçlara bağlı allerji öyküsü bildiren, acil cerrahi geçirecek ve çalışmaya dahil olmayı kabul etmeyen hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

Premedikasyon uygulanmayan ve en az 8 saat oral alımları engellenen hastalar operasyon masasına alınarak 6 kanallı EKG, puls oksimetre, noninvaziv kan basıncı (Nihon Kohden BSM-4113K, *Japan*) ve BIS (*Aspect Medical Systems, the Netherlands*) ile monitörize edildi. Lokal anestezi eşliğinde sol ya da sağ radyal artere 20 G kanül takıldı. Hastaların santral ven kanülasyonu operasyon odasına gelmeden önce kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ekibi tarafından yapıldı. Kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB) ve BIS değerleri indüksiyon öncesi ve sonrası, entübasyon sonrası, insizyon sonrası, sternotomi ve aortik kanülün yerleştirilmesi sırasında, kalp akciğer pompası başlamasının 1, 5, 10, 15 ve 30. dk'larında, aort klemp kaldırıldıktan sonra, kalp akciğer pompasından ayrılma sonrası 1, 5, 10, 15 ve 30. dk'larda, sternum kapatılması sonrası, cilt insizyonu bittiğinde kaydedildi.

Entübasyon sonrası vücut sıcaklığı takibi amacıyla

orofarengeal ısı probu ve idrar miktarının takibi amacıyla idrar sondası yerleştirildi. Solunum devresine yerleştirilen NICO (*Novamatrix Medical Systems, Wallingford, USA*) probu ile kardiyak *output* (CO) değerleri kaydedildi.

Hastalar EKG'de DII ve V₅ derivasyonları aracılığıyla ST-segment değişiklikleri açısından takip edildiler. ST-segment ölçümü monitör tarafından otomatik olarak yapıldı. Bir dakikadan fazla süreyle ST-segmentinde ≥ 0.2 mV yükselme veya ≥ 0.1 mV çökme olması miyokardiyal iskemiye göstermesi açısından anlamlı kabul edildi.

İndüksiyon öncesi maske ile %100 oksijen solutulan hastalara 1 mg kg⁻¹ lidokain (Aritmal, Osel) verilmesini takiben remifentanil (Ultiva, Glaxo Smith Kline) infüzyonu 0.25 µg kg⁻¹ dk⁻¹ dozunda vermeye başlandı. İntravenöz tiyopental sodyum (Pental Sodyum, İ.E. Ulagay) yavaş intravenöz puşe ile BIS değerleri 40-60 arasında olacak şekilde titre edildi. İntravenöz panküronyum (Pavulon, Organon) 0.1 mg kg⁻¹ verilmesini takiben 3 dakika sonra entübasyon işlemi yapılarak mekanik ventilasyona başlandı (Alys, Taema). Mekanik ventilasyon 4 L %50 oksijen, medikal hava içerisinde tidal volüm değeri 8 mL kg⁻¹, dakikada solunum sayısı 10 ve inspiryum ekspiryum oranı 1:2 olacak şekilde, kontrollü ventilasyon modunda uygulandı.

Tüm hastalara operasyon boyunca remifentanil sabit dozda, infüzyon pompası (Colleague-3 volumetrik-infüzyon-pompası, Baxter, ABD) aracılığı ile 0.2 µg kg⁻¹ dk⁻¹ olacak şekilde uygulandı. İnhalasyon anestezisi, başlangıç değeri 1 MAK olacak şekilde ayarlandı. Anestezi derinliği BIS değerleri 40-60 arasında olacak şekilde inhalasyon anestezisi yüzde konsantrasyonu değiştirilerek ayarlandı.

Hastalarda SAB değerinin bir dakika ya da daha uzun süre boyunca <80 mmHg olması hipotansiyon olarak kabul edildi. Kalp debisi ölçümleri de hemodinamik değişikliklerin kontrolü amacıyla kullanıldı. Hipotansiyonun nedeni eğer hipovolemi ise sıvı resüsitasyonu uygulandı. Yanıt alınamaması durumunda inhalasyon anestetikleri kademeli olarak azaltıldı. Bu önlemlere rağmen hipotansiyon devam eden hastalara inotropik destek başlandı. Çalışmamızda kullandığımız inotrop ajanlar için infüzyon aralığı dopamin

3-10 µg kg⁻¹ dk⁻¹, adrenalin 0.01-0.03 µg kg⁻¹ dk⁻¹ şeklindedir.

Sternotomi sonrası sol internal mammarian arter (LIMA) hazırlanması aşamasında hastalara santral damar yolundan 1 mg kg⁻¹ dozunda heparin uygulandı. Arterin ayrılma işlemi sona erdiğinde hastalara santral damar yolundan heparin toplam 3 mg kg⁻¹ olacak şekilde eklenerek aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 450 sn değeri üzerine çıkartıldı. Hastalara orta derecede hipotermi (28-32°C) uygulandı. Membranöz oksijenatör (D-708 SIMPLEX III, Dideco, *Italy*) kullanıldı ve pulsatil akım ile çalışıldı. Kalp akciğer pompası sırasında hastaların arteriyel kan gazları alfa-stat kullanılarak değerlendirildi ve gerekli düzeltmeler yapıldı. Ekstrakorporeal dolaşım sırasında hastaların OAB 50-80 mmHg, kalp debisi 2-2.5 L (m²)⁻¹, hematokrit %25-30 düzeyinde tutuldu. Ekstrakorporeal dolaşım süresince remifentanil infüzyonu 0.2 µg kg⁻¹ dk⁻¹ olacak şekilde venöz rezervuara verildi. Oksijen kaynağı ile oksijenatör arasına yerleştirilmiş vaporizatör aracılığı ile desfluran ve sevofluran, BIS değerini 40-60 arasında tutacak şekilde yüzde konsantrasyonları değiştirilerek uygulandı. Bu dönemde anestezi gaz konsantrasyonu, oksijenatör gaz çıkışı konnektörüne yerleştirilen kapnograf aracılığı ile kaydedildi.

Hemodinamik ve metabolik olarak stabil seyreden hastalar KPB devresinden kademeli olarak ayrıldılar. Tüm olguların kross klemp süreleri ve total *bypass* süreleri kaydedildi. Ayrılma işlemi sonrası sorun yaşanmayan hastalara heparinin etkilerini geri döndürmek amacıyla protamin (Protamin, Onko ve Koçsel), verilen heparin dozunun 1.3 katı olacak şekilde intravenöz olarak verildi. Tüm hastalara epikard "pacemaker" elektrodu yerleştirildi.

Cerrahinin sona ermesi ile inhalasyon anestezisi kesildi. Hastalar remifentanil infüzyonuna devam edilerek kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesine transfer edildiler. Yoğun bakım ünitesinde hastalar senkronize aralıklı ventilasyon modunda tidal volüm 8 mL kg⁻¹, solunum sayısı dakikada 10 ve oksijen konsantrasyonu %60 olacak şekilde mekanik ventilatöre bağlandı. Hastaların KAH ve OAB değerleri takip edildi. Hemodinamik olarak kararlı durumda olduğu gözlenen hastaların almakta oldukları remifentanil infüzyonu kademeli olarak azaltılarak kesildi.

Hastalar kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ve anestezi ekibi ile birlikte hemodinamik, metabolik ve cerrahi açıdan sorun olmadığı tespit edildikten sonra ekstübe edildiler.

Hemodinamik olarak stabil, oda havasında normal arter kan gazı değerleri olan ve renal yetmezlik belirtileri bulunmayan hastalar postoperatif (PO) 1. gün yoğun bakım ünitesinden taburcu edilerek serviste takip edildiler.

Hastalardan kreatin kinaz (CK), CK-MB, Trop-T ölçümü için kan örnekleri anestezi induksiyonu öncesinde, cilt kapanması bittiğinde ve operasyon bitiminden 24 saat sonra alındı. TNF- α ölçümü için kan örnekleri El Azab ve ark. ⁽⁵⁾ çalışmalarında belirttiği şekilde anestezi induksiyonu öncesi, cilt kesinden hemen önce, KPB'ya girilmesinden hemen önce, aort klempinin kalkmasından hemen sonra, kardiyopulmoner pompa sonlandırıldığında, cilt kapanması bittiğinde, operasyon bitiminden 2 saat sonra, operasyon bitiminden 24 saat sonra alındı.

Kan örnekleri 5000 devir ile 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı (Hettich EBA III). Ayrılan serumlar, TNF- α ölçümü amacıyla, farklı bir tüpte -80°C ısıda verilerin değerlendirileceği zamana kadar araştırıcının gözetiminde muhafaza edildiler. Araştırma bitiminde serumlar Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarı tarafından "Biosource Immunassay" kiti kullanılarak analiz edildi. Araştırmacı tarafından hastaların serum örneklerine kod verilerek ölçümleri yapan ekibin gruplar açısından kör olması sağlandı.

İstatistiksel değerlendirme:

Örneklem Büyüklüğü Hesabı

Gruplara 10'ar kişi dahil edilmesiyle yapılan pilot çalışma sonucunda 24. saatte D ve S grubu arasında 5 birimlik TNF farkı, her grupta da yaklaşık 4'er birim standart sapma hesaplanmıştır. Bu veriler ışığında çalışmada 1. Tip hata $\alpha=0.05$, çalışmanın gücü $1-\beta=0.80$ olacak şekilde örneklem sayısı grup başına minimum 12 olarak hesaplanmıştır. %20'lik kayıp ekiyle birlikte çalışmaya grup başına 15'er kişi dahil edilmiştir. Güç analizi *MedCalc Statistical Software version 19.1 (MedCalc Software bv, Ostend, Belgium;*

<https://www.medcalc.org>; 2019) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistik Analiz Yöntemleri

İstatistiksel değerlendirme *IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp* programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Çalışmadaki kategorik verilerin tanımlanmasında frekans ve yüzdeler, sürekli değişkenlerin tanımlanmasında ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum parametreleri kullanılmıştır.

Grup başına düşen örnek sayısı küçük olduğundan parametrik olmayan karşılaştırma yöntemleri uygulanmıştır. Bağımsız iki grupta yer alan sürekli değişkenlerin kıyaslanması Mann Whitney u testi ile gerçekleştirilmiştir.

Kategorik veriler arasındaki ilişki Ki-Kare testi veya uygun yerlerde Fisher Exact testi ile incelenmiştir.

Yaş, vücut kitle indeksi (BMI), operasyon ve anestezi süresi, EF ve Goldman kardiyak risk indeksi verileri gruplar arası Mann Whitney u testi ile karşılaştırıldı. ASA, cinsiyet, intraoperatif ve PO istenmeyen verilerin değerlendirmesi ki-kare veya Fisher'in kesin ki-kare testleri ile yapılmıştır.

Kalp atım hızı, OAB, MAK, CO, BIS, ST-segmenti DII ve ST-segmenti V5, CK, CK-MB, Trop-T ve TNFa verilerinin başlangıç ve sonlanım arasındaki yüzde değişim farklılıkları hesaplanmış ve gruplar arası farklılıkları Mann Whitney u testi ile incelenmiştir. Farklı gruplardaki ayrı ayrı zamana göre değişimin incelenmesi Wilcoxon Signed Rank testi ile yapılmıştır.

BULGULAR

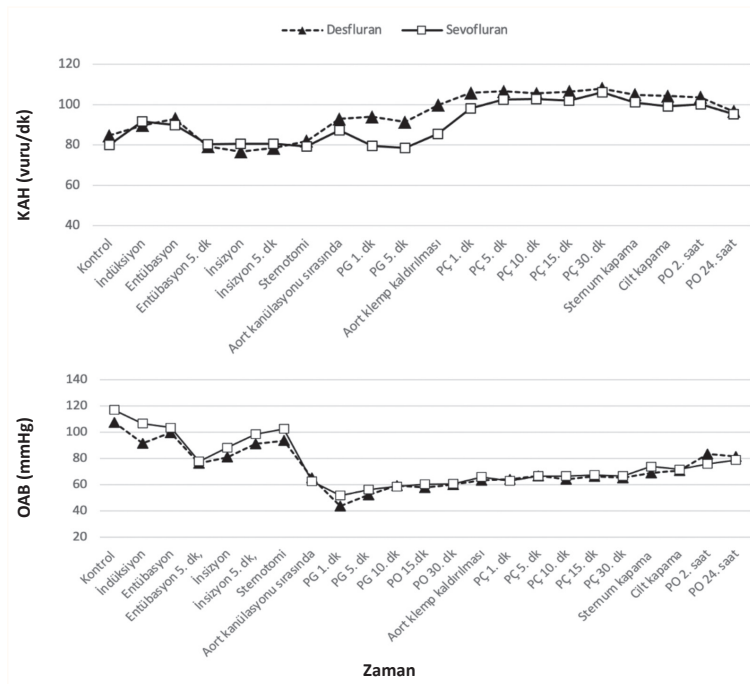
Grup D ve Grup S arasında demografik veriler, ASA dağılımları, operasyon süresi ve anestezi süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo I).

Preoperatif dönemde ölçülen EF ve kardiyak risk sınıflamasına göre her iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo I).

Gruplar arasındaki KAH ve OAB değerleri yüzde deği-

Tablo 1. Gruplardaki olguların demografik özellikleri, ASA dağılımları, operasyon-anestezi süresi [Median (En az-En çok sayı)]

| | Grup D (n=15) | Grup S (n=16) | p |
|-------------------------------|---------------|---------------|-------|
| Yaş (yıl) | 57 (51-76) | 66 (46-79) | 0.132 |
| BMI (kg m ⁻²) | 29.1 (20-37) | 27.7 (18-36) | 0.477 |
| Cinsiyet (Kadın/Erkek) | 8/7 | 9/7 | 0.724 |
| ASA (II/III) | 9/6 | 10/6 | 0.886 |
| Operasyon Süresi (dk) | 275 (180-380) | 240 (188-405) | 0.286 |
| Anestezi Süresi (dk) | 301 (198-400) | 270 (205-440) | 0.429 |
| Ejeksiyon fraksiyonu (EF) | 51 (42-73) | 64 (41-73) | 0.085 |
| Goldman kardiyak risk indeksi | 5 (3-10) | 3 (3-8) | 0.306 |



Şekil 1. Gruplardaki KAH (vuru/dk) ve OAB (mmHg) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı. Tüm zaman noktalarında gruplar arasındaki KAH ve OAB değerleri istatistiksel anlamlı farklılık göstermemektedir (Mann Whitney $u > 0.005$).

PG, ekstrakorporeal pompa girişi; PÇ, ekstrakorporeal pompa çıkışı; PO, postoperatif

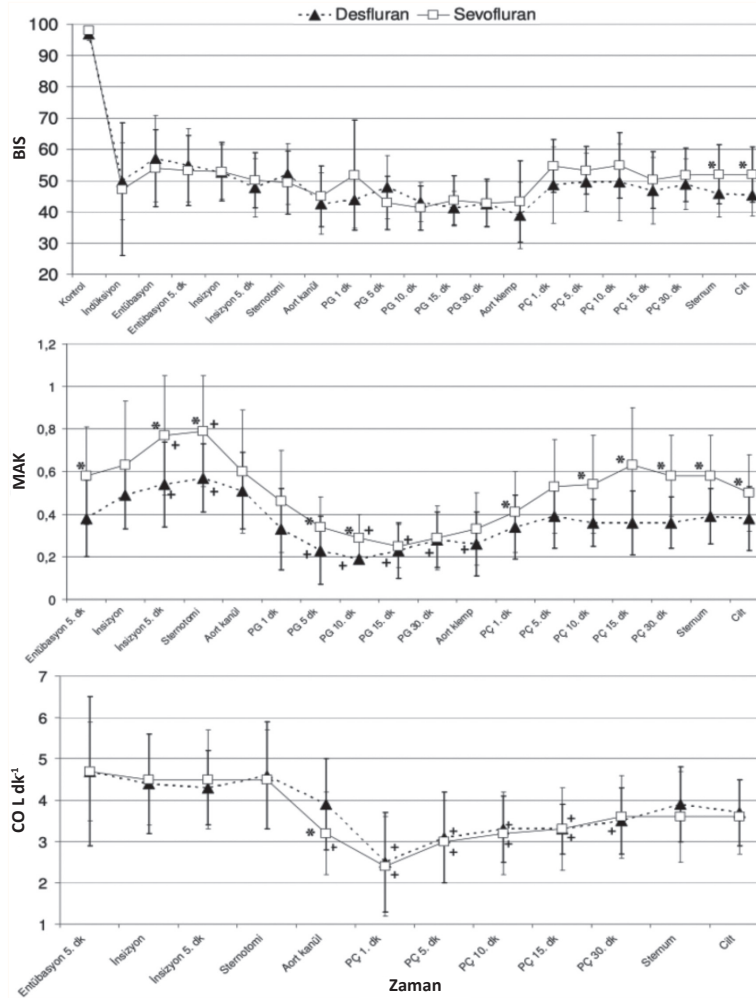
şim olarak incelendi ve istatistiksel anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.24$ ve $p=0.32$) (Şekil 1).

Olgulara ait BIS değerlerinin gruplar arasında yapılan karşılaştırmasında sternum kapanması sırasında ve cilt kapanması bittiğinde ölçülen BIS değerleri sevofluran grubunda desfluran grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Diğer ölçüm dönemlerinde yüzde değişimler hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır ($p=0.30$) (Şekil 2).

Olgulara ait MAK değerlerinin gruplar arasında yapılan karşılaştırmasında entübasyonun 5. dakikasında,

cerrahi insizyonun 5. dakikasında, sternotomi yapılırken, ekstrakorporeal pompa başlamasının 5. ve 10. dakikalarında, ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 10, 15 ve 30. dakikalarında, sternum kapanması sırasında ve cilt kapanması bittiğinde ölçülen MAK değerleri sevofluran grubunda desfluran grubuna göre anlamlı olarak daha fazla tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Diğer ölçüm dönemlerinde yüzde değişimler hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır (Şekil 2).

Olgulara ait CO değerleri Şekil 2'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada aortun kanülasyonu sırasında sevofluran grubunda desflu-



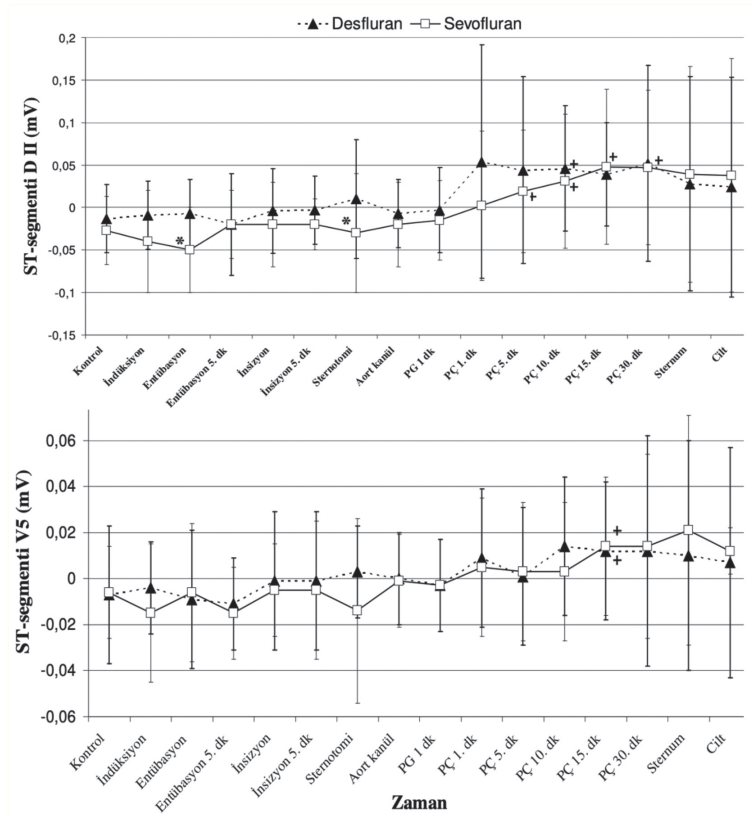
Şekil 2. Grupların BIS, desfluran ve sevofluran MAK ve CO (L/dk) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı

PG, ekstrakorporeal pompa girişi; PÇ, ekstrakorporeal pompa çıkışı; PO, postoperatif
+ : $p < 0,05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında * : $p < 0,05$ Grup D ile karşılaştırıldığında

ran grubuna göre CO'da anlamlı bir azalma tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Diğer ölçüm dönemlerinde yüzde değişimler hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p = 0.74$). Desfluran ve sevofluran gruplarında ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 1, 5, 10 ve 15. dakikalarında ölçülen CO değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı düşük ölçülmüştür ($p < 0.05$). Sevofluran grubunda aort kanülasyonu sırasında ve desfluran grubunda ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 30. dakikasında ölçülen CO değerleri, entübasyonun 5. dakikasında ölçülen CO değerlerine göre anlamlı düşük bulunmuştur ($p < 0.05$) (Şekil 2).

Olgulara ait ST-segmenti DII değerleri Şekil 3'te gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada

entübasyon sırasında ve sternotomi yapılırken ST-segmenti DII değerlerinde desfluran grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha fazla yükselme tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Diğer ölçüm dönemlerinde yüzde değişimler hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p = 0.376$). Desfluran ve sevofluran gruplarında ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 10 dakikasında ölçülen ST-segmenti DII değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek ölçülmüştür ($p < 0.05$). Sevofluran grubunda ekstrakorporeal pompa sonlanması 5, 15 ve 30. dk verileri de induksiyon öncesi dönemde ölçülen ST-segmenti DII değerlerine göre anlamlı yüksektir ($p < 0.05$) (Şekil 3).



Şekil 3. Grupların ST-segmenti DII (mV) ve ST-segmenti V5 (mV) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı.
 PG, ekstrakorporeal pompa girişi; PÇ, ekstrakorporeal pompa çıkışı; PO, postoperatif
 +: $p < 0.05$ Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, *: $p < 0.05$ Grup D ile karşılaştırıldığında

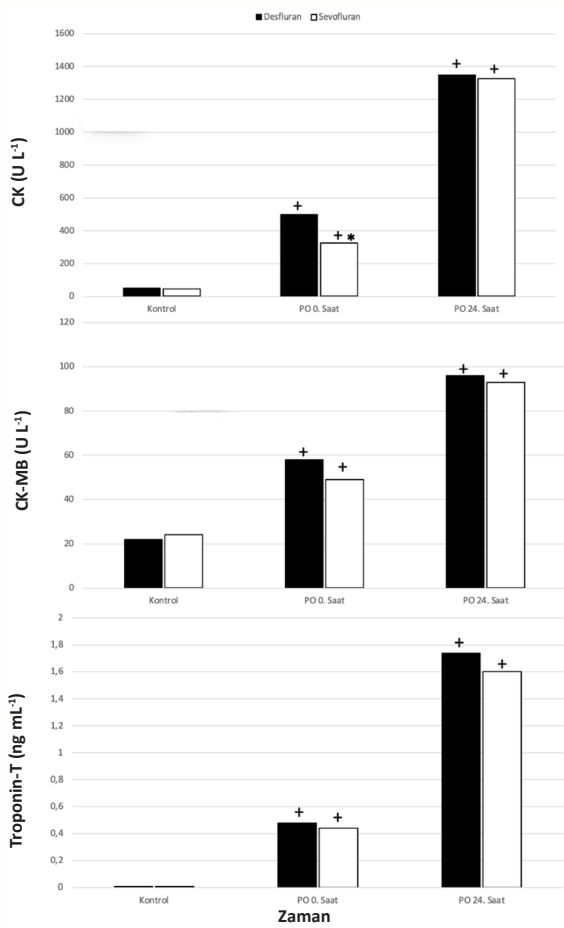
Olgulara ait ST-segmenti V5 değerleri Şekil 3'te gösterilmiştir. Gruplar arasında yüzde değişimler hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.51$). Desfluran ve sevofluran gruplarında ekstrakorporeal pompa sonlanmasının 15. dakikasında ölçülen ST-segmenti V5 değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek ölçülmüştür ($p < 0.05$) (Şekil 3).

Olgulara ait CK değerleri Şekil 4'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada PO 0. saat CK değerlerinin desfluran grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir ($p < 0.05$). Diğer ölçüm dönemlerinde yüzde değişimler hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0.51$). Desfluran ve sevofluran gruplarında PO 0 ve 24. saatte ölçülen CK değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek ölçülmüştür ($p < 0.05$). PO 24. saatte ölçülen CK değeri sevofluran grubunda desfluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur.

Fakat bu değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4).

Olgulara ait CK-MB değerleri Şekil 4'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yüzde değişimler hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.78$). Desfluran ve sevofluran gruplarında PO 0. ve 24. saatte ölçülen CK-MB değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek ölçülmüştür ($p < 0.05$). Desfluran grubunda PO 0. ve 24. saatte ölçülen CK-MB değerleri sevofluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 4).

Olgulara ait Trop-T değerleri Şekil 4'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yüzde değişimler hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.57$). Desfluran ve sevofluran gruplarında PO 0. ve 24. saatte ölçülen troponin T değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.05$). Desfluran grubunda PO 0



Şekil 4. Grupların CK (U L⁻¹), CK-MB (U L⁻¹) ve troponin-T (ng mL⁻¹) değerlerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı.

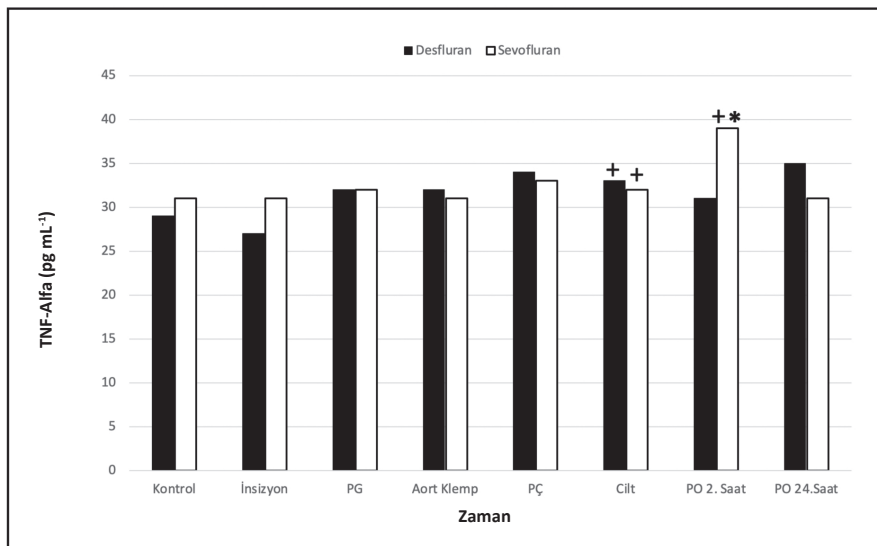
PO, postoperatif

+ : p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında * : p<0.05 Grup D ile karşılaştırıldığında

ve 24. saatte ölçülen troponin T değerleri sevofluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05) (Şekil 4).

Olgulara ait TNF-α değerleri Şekil 5'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yapılan karşılaştırmada, PO 2. saat TNF-α değerlerinin desfluran grubunda sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir (p<0.05). Diğer ölçüm dönemlerinde yüzde değişimler hesaplanmış ve gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmamaktadır (p=0.82). Desfluran ve sevofluran gruplarında cilt kapatılması bittiğinde ölçülen TNF-α değerleri induksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı yüksek ölçülmüştür (p<0.05). Sevofluran grubunda PO 2. saat verileri de induksiyon öncesi dönemde ölçülen TNF-α değerlerine göre anlamlı olarak yüksektir (p<0.05). Desfluran grubunda cilt kapatılması bittiğinde ve PO 24. saatte ölçülen TNF-α değerleri sevofluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Şekil 5).

Gruplar intraoperatif istenmeyen durumlar açısından karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. Desfluran ve sevofluran gruplarında birer hastada intra-aortik balon pompası ihtiyacı olmuştur. Desfluran grubunda bir hastada intraoperatif dönemde total atriyoventriküler (AV) blok gelişmiştir.



Şekil 5. Grupların TNF-α (pg mL⁻¹) düzeylerinin ölçüm zamanlarına göre dağılımı.

PG, ekstrakorporeal pompa girişi; PÇ, ekstrakorporeal pompa çıkışı; PO, postoperatif

+ : p<0.05 Kontrol değeri ile karşılaştırıldığında, * : p<0.05 Grup D ile karşılaştırıldığında

Desfluran grubunda bir hasta PO dönemde kanama miktarında artma nedeniyle tekrar ameliyata alınmıştır. Sevofluran grubunda iki hastada anterolateral MI gelişmiştir.

TARTIŞMA

İskemi önkoşullaması terimi, uzun süreli miyokard iskemi dönemi öncesi, oluşabilecek infarkt alanını küçültmek için uygulanan kısa süreli iskemi-reperfüzyon dönemleri olarak tanımlanmaktadır ⁽¹²⁾. Anestezik önkoşullama terimi, anestezik maddelerin iskemi önkoşullamasına benzer bir mekanizma ile kalbi koruduğu düşüncesi ile iki bağımsız anestezi araştırma grubu tarafından 1997 yılında kullanılmaya başlanmıştır.

Kardiyak cerrahideki erken ve geç dönem başarı operasyonun mekanik problemi ne kadar düzelttiği kadar, teknik düzeltme sırasında iskemiye bağlı görülebilen miyokard hasarının ne kadar önlenemediğine de bağlıdır ⁽¹³⁾. Tritapepe ve ark. ⁽¹⁴⁾ yaptıkları çok merkezli bir çalışmada KABG cerrahisinde volatil anesteziklerin kardiyak troponin değerleri ile belirlenen miyokard hasarını azalttığını göstermişlerdir. KABG cerrahisi geçiren hastalarda volatil anesteziklerin farklı mekanizmalar ile kalbi koruduğu gösterilmiştir ^(8,9).

Klasik veya erken önkoşullama ile sağlanan korunma tipik olarak uyarının hemen ardından başlamakta, fakat 2-3 saat sonra kaybolmaktadır. Bu duruma ilave olarak daha az etkili olduğu düşünülen, ilk önkoşullama uyarısından 12-24 saat sonra başlayıp 72 saat kadar sürebilen korunma dönemi korunmanın ikinci penceresi veya geç önkoşullama olarak tanımlanmaktadır ⁽¹⁵⁾. Sevofluran önkoşullamanın ikinci penceresinde etkilidir ve korunma etkisi 24 saatten sonra da artarak devam edebilmektedir ⁽¹⁶⁾. Sevofluranın özellikle iskemi-reperfüzyon ve diğer pro-inflamatuvar uyarılara bağlı inflamatuvar yanıtı azalttığı gösterilmiştir ⁽¹⁷⁾.

Yüksek riskli hastalarda KABG cerrahisinde ilave iske-mi dönemlerinin yaratabileceği hasar PO dönemdeki sonuçları ve fonksiyonu etkileyebilmektedir. Anestezik yaklaşımda yapılacak değişiklikler KABG cerrahisi sonrası kardiyak fonksiyonun korunmasına yardım edebilir. 2020 yılında yayınlanmış meta-analizde volatil anesteziklerin kullanılması 1 yıllık mortalite-

nin, propofol kullanıma göre, daha az olduğu ve miyokard korunmasının daha etkili olduğu belirtilmiştir ⁽¹⁸⁾. Çalışmamızda desfluran ve sevofluran grupları arasında KAH ve OAB değerleri arasında farklılık tespit etmedik. Bu sonuçlar desfluran ve sevofluranın KABG cerrahisinde intraoperatif dönemde benzer ve stabil hemodinami sağladığını göstermektedir.

Botero ve ark. ⁽¹⁹⁾ anestezi induksiyonu sonrası NICO ile CO ölçümlerinde geleneksel termodilüsyon yöntemine göre bir fark saptanamazken, KPB sonrası ölçümlerin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Kardiyopulmoner bypass sonlanmasında ölçtüğümüz CO değerlerinin kontrol değerden daha düşük olduğunu tespit ettik. Diğer ölçüm dönemlerinde gruplar arasında farklılığın olmaması desfluran ve sevofluranın CO üzerine olan etkilerinin benzer olduğunu göstermektedir.

ST-segmenti EKG'de iskeminin belirlenmesi açısından en önemli kısmı oluşturmaktadır. KABG cerrahisi sırasında ST-segmentinde, intraoperatif MI nedeniyle olmadığı düşünülen yükselmeler görülebilmektedir. Bu durumun PO dönemde morbidite ve mortalitede artışa neden olmadığı düşünülmektedir ⁽²⁰⁾. Ancak Rapp ve ark. ⁽¹¹⁾ tekrarlayan, uzun süren ST-segment değişimlerinin, Trop-T salınması ile de belirlenebilen yapısal miyokard hasarına yol açabileceğini göstermişlerdir. İskeminin belirlenmesi amacıyla intraoperatif monitörizasyonda kullanılan derivasyonlar arttıkça iskemiye saptama duyarlılıkları artmaktadır. Çalışmamızda DII ve V₅ derivasyonlarında ST-segment değişikliklerini izledik. Olguların hiçbirinde iskemi tanısı koyduracak ST-segment değişimine rastlanmadık. Gruplara genel olarak bakıldığında her iki derivasyonda ST-segmentinde operasyon sonunda, induksiyon öncesi alınan kontrol değere göre anlamlı olmayan bir yükselme görülmektedir. ST yükselmesinin sınırlı ve az olması kullanılan volatil anesteziklerin önkoşullama yolu ile miyokardı koruma etkisine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

Kreatin Kinaz-MB (CK-MB) en fazla kardiyak dokularda olmasına rağmen iskelet kası ve akciğerlerde de bulunabilmektedir. Kardiyak cerrahi sonrası hastaların %90 kadarında serum CK-MB değerlerinde bir miktar yükselme görülebilmektedir. KABG cerrahisi sonrası troponinlerin prognostik değeri net olarak

ortaya konmamış olsa da erken dönemde gelişebilecek komplikasyonları belirlemede Trop-T'nin CK ve CK-MB değerlerine göre daha belirleyici olduğu düşünülmektedir ⁽²¹⁾. Çalışmamızda PO 0. ve 24. saatte tespit edilen CK, CK-MB ve Trop-T değerlerinin indüksiyon öncesi kaydedilen değerlerden anlamlı olarak daha fazla olduğunu tespit ettik. Desfluran grubunda PO 0. saat CK değerlerinin sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Desfluran grubunda operasyon ve KPB sürelerinin sevofluran grubuna göre istatistiki olarak anlamlı olmayacak şekilde uzun olması bu artışın nedeni olabilir. Çalışmamızda gruplar arasında Trop-T ve CK-MB değerlerine bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu sonuçlar desfluran ve sevofluranın CK-MB ve Trop-T artışı ile belirlenebilen miyokard korunması sağladığını göstermektedir.

Koroner arter bypass greftleme operasyonu nedeniyle gelişen inflamatuvar yanıt önemli morbiditelere yol açabilmektedir ⁽²²⁾. İnflamatuvar yanıtta en erken ve en önemli yere sahip olan endojen mediyatörlerin başında TNF- α gelmektedir. TNF- α kontraktiliteyi direkt baskılayarak ve miyosit apoptozunu indükleyerek iskemi sonrası miyokardiyal disfonksiyonun gelişimine katkıda bulunmaktadır ⁽²³⁾. Desfluran ve sevofluranın anti-inflamatuvar özellikleri olduğu düşünülmektedir. Lobektomi operasyonunda sevofluran kullanılmasının propofole göre TNF- α azalttığı gösterilmiştir ⁽²⁴⁾. Nader ve ark. ⁽²⁵⁾ KABG cerrahisinde sevofluranın kardiyoplejiye eklenmesinin serumda IL-6 ve TNF- α miktarında azalmaya neden olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda desfluran ve sevofluran gruplarında cilt sonlandırıldığında ölçülen TNF- α değerleri indüksiyon öncesi dönemde ölçülen değerlere göre anlamlı olarak yüksek ölçülmüştür. Sevofluran grubunda PO 2. saatte kaydedilen veriler indüksiyon öncesi dönemde ölçülen TNF- α değerlerine göre anlamlı olarak yüksektir. Aynı dönemde desfluran grubunda ölçülen TNF- α düzeylerinin sevofluran grubuna göre anlamlı olarak daha az olduğu tespit edilmiştir. Bu sonuçlar KABG cerrahisi sonrası PO 2. saatte desfluranın sevoflurana göre TNF- α ile belirlenen inflamasyon yanıtını daha iyi baskıladığını göstermektedir.

Lutz ve ark. ⁽¹⁶⁾ ratlar üzerinde yaptıkları bir çalışmada sevofluran grubunda 24 ve 48 saat gruplarında sol ventrikül fonksiyonunun daha iyi korunduğunu,

infarkt alanında ve CK miktarında azalma olduğunu ve bu azalmanın 48. saatte daha belirgin olduğunu göstermişlerdir. Sonuç olarak sevofluranın geç önkoşullama üzerine etkili olduğunu ve 24 saatten sonra da artarak devam eden bu etkide koruyucu proteinlerin miktarında artmanın rolü olabileceğini ifade etmişlerdir. Çalışmamızda desfluran grubunda cilt sonlanması ve PO 24. saatte ölçülen TNF- α değerleri sevofluran grubuna göre daha fazla bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark anlamlı olmasa da PO 24. saatte elde edilen sonuçlar sevofluranın önkoşullamanın ikinci penceresinde desflurandan daha etkili olduğunu düşündürmektedir.

İntraoperatif ve postoperatif istenmeyen durumlar açısından gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilememiştir.

Sonuç olarak, desfluran ve sevofluranın koroner arter bypass greftleme cerrahisi anestezisinde ST-segment değişikliği, kreatin kinaz-MB ve troponin-T ile belirlenebilen miyokard korunmasına benzer oranda sağlamaktadır. Erken postoperatif dönemde desfluran, geç postoperatif dönemde sevofluran TNF- α düzeyleri ile gösterilen inflamasyon yanıtını daha fazla baskılamaktadır. Desfluranın koroner arter *bypass* greftleme cerrahisinde stabil hemodinami ve miyokardiyal korunma sağlama ve anti-inflamatuvar etkileri nedeniyle güvenilir bir volatil anestezik ajan olarak kullanılabilirliğini düşünüyoruz.

Etik Kurul Onayı: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul onayı alındı (17.04.2006/114)

Çıkar Çatışması: Yoktur

Finansal Destek: Yoktur

Hasta Onamı: Alınmıştır

Ethics Committee Approval: Gazi University Faculty of Medicine Local Ethics Committee approval was received (17.04.2006/114)

Conflict of Interest: None

Funding: None

Informed Consent: Obtained

KAYNAKLAR

1. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg*. 2005;100:1584-93.

- <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000153483.61170.0C>
2. Warltier DC, Pagel PS, Kersten JR. Approaches to the prevention of perioperative myocardial ischemia. *Anesthesiology*. 2000;92:253-9. <https://doi.org/10.1097/00000542-200001000-00038>
 3. Suleiman MS, Zacharowski K, Angelini GD. Inflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *Br J Pharmacol*. 2007;153:21-33. <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0707526>
 4. Hall RI, Smith MS, Rocker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg*. 1997;85:766-82. <https://doi.org/10.1097/00000539-199710000-00011>
 5. El Azab SR, Rosseel PM, De Lange JJ, et al. Effect of sevoflurane on the ex vivo secretion of TNF-alpha during and after coronary artery bypass surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2003;20:380-4. <https://doi.org/10.1097/00003643-200305000-00005>
 6. De Hert SG. The concept of anaesthetic-induced cardioprotection: clinical relevance. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2005;19:445-59. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2005.02.004>
 7. Zaugg M, Lucchinetti E, Garcia C, Pasch T, Spahn DR, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part II. Clinical implications. *Br J Anaesth*. 2003;91:566-76. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg206>
 8. Annachhatre AS, Annachhatre SR. Preconditioning in cardiac anesthesia, where are we? *Ann Card Anaesth*. 2019;22:412-21. https://doi.org/10.4103/aca.ACA_116_18
 9. McMullan V, Alston RP, Tyrrell J. Volatile anaesthesia during cardiopulmonary bypass. *Perfusion*. 2015;30:6-16. <https://doi.org/10.1177/0267659114531314>
 10. Biccard BM. Detection and management of perioperative myocardial ischemia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27:336-43. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000071>
 11. Rapp HJ, Rabethge S, Luiz T, Haux P. Perioperative ST-segment depression and troponin T release. Identification of patients with highest risk for myocardial damage. *Acta Anaesthesiol Scand* 1999;43:124-9. <https://doi.org/10.1034/j.1399-6576.1999.430202.x>
 12. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation*. 1986;74:1124-36. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.74.5.1124>
 13. Gemalmaz H, Gültekin Y, Kural T. Açık kalp cerrahisinde 72 saatlik trimetazidin uygulamasının miyokard iskemisi üzerine etkileri. *Kırıkkale Uni Med J*. 2021;23:49-58. <https://doi.org/10.24938/kutfd.824624>
 14. Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24:323-31. <https://doi.org/10.1017/S0265021506001931>
 15. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth*. 2003;91:551-65. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg205>
 16. Lutz M, Liu H. Inhaled sevoflurane produces better delayed myocardial protection at 48 versus 24 hours after exposure. *Anesth Analg*. 2006;102:984-90. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000198568.79079.4c>
 17. Lango R, Mroziński P. Clinical importance of anaesthetic preconditioning. *Anestezjol Intens Ter*. 2010;42:206-12.
 18. Bonanni A, Signori A, Alicino C, et al. Volatile Anaesthetics versus Propofol for Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass: Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology*. 2020;132:1429-46. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003236>
 19. Botero M, Lobato EB. Advances in noninvasive cardiac output monitoring: an update. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2001;15:631-40. <https://doi.org/10.1053/jcan.2001.26548>
 20. Loeb HS, Gunnar WP, Thomas DD. Is new ST-segment elevation after coronary artery bypass of clinical importance in the absence of perioperative myocardial infarction? *J Electrocardiol*. 2007;40:276-81. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2006.08.098>
 21. Di Stefano S, Casquero E, Bustamante R, et al. Plasma troponins as markers of myocardial damage during cardiac surgery with extracorporeal circulation. *Tohoku J Exp Med*. 2007;213:63-9. <https://doi.org/10.1620/tjem.213.63>
 22. Bronicki RA, Hall M. Cardiopulmonary Bypass-Induced Inflammatory Response: Pathophysiology and Treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17:272-8. <https://doi.org/10.1097/PCC.0000000000000759>
 23. Meldrum DR. Tumor necrosis factor in the heart. *Am J Physiol*. 1998;274:R577-95. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.274.3.R577>
 24. Chen X, Li M, Zheng R, et al. Effects of sevoflurane inhalation anesthesia on IL-6, TNF- α and MMP-9 expression and hemodynamics in elderly patients undergoing lobectomy for lung cancer. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2020;66:49-53. <https://doi.org/10.14715/cmb/2020.66.5.10>
 25. Nader ND, Li CM, Khadra WZ, Reedy R, Panos AL. Anesthetic myocardial protection with sevoflurane. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2004;18:269-74. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2004.03.004>