

## 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 bazal 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 (bazal 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 bazal TAOK düzeyine göre iki gruba ayrıldı: TAOK değeri %60'dan düşük bulunan 10 olgu grup I' (8 erkek, 2 kadın; ort. yaş 57), %60 veya üzeri olan 11 olgu grup II'yi (10 erkek, 1 kadın; ort. yaş 53) oluşturdu.

**Bulgular:** Ameliyat süresince her iki grupta da LDH ve LPO düzeyleri ameliyat döneminde artarken, TAOK düzeylerinin baskılandığı görüldü. Grup I'de LDH ve LPO salınımı 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 şiddetiyle ilişkili olduğu sonucuna varıldı.

**Anahtar Sözcükler:** Antioksidan/metabolizma; biyolojik marker; koroner arter bypass; lipid peroksidasyonu; miyokard iskemisi/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 TAOC 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 TAOC 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 Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı (Taşkiran, Asist. Dr.; Eskiocak, Yrd. Doç. Dr.); Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı; (Çikirikçioğlu, Ege, Yrd. Doç. Dr.; Duran, Prof. Dr.)

İletişim adresi: Dr. Sevgi Eskiocak, Trakya Üniversitesi Tıp 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 ( $O_2^-$ ), hidroksil radikal ( $\cdot OH$ ) ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) gibi toksik SOR üretiminde artış olduğu bildirilmektedir. Ayrıca, iskemi-reperfüzyon uygulanan vasküler endotel hücrelerinden  $O_2^-$  salınımının arttığı gösterilmiştir.<sup>[1]</sup> Ortaklanmamış bir elektrona sahip olan SOR yüksek reaktivitesi nedeniyle hücre içindeki tüm biyomoleküllere 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 ortamdaki 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 gözlemlendiği 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 bazal total antioksidan kapasitesine (TAOK) göre iki gruba ayrıldı. Bazal total antioksidan kapasitesi %60'dan düşük olan 10 olgu grup I'i (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 etkileyecek 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), anestezi 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 pıhtılaşma 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 kaldırıldıktan beş dakika sonra (erken reperfüzyon) ve yan klemp kaldırıldıktan 15 dakika sonra (geç reperfüzyon) alındı. Alınan kan örnekleri buz içinde laboratuvara ulaştırıldı, hemen santrifüj (3000 x g +4 °C) edilerek plazmaları ayrıldı.

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

	Grup 1	Grup 2
Ort. yaş	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 greft 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 sıgır beyin homojenatlarının otooksidasyonunu önleme gücü değerlendirilerek belirlendi.<sup>[7]</sup> İnkübasyon sonunda oluşan malondialdehit (MDA) miktarı Ohkawa ve ark.nun<sup>[8]</sup> tanımladığı yöntemle göre analiz edildi. Sonuçlar, hasta plazması eklenmeyen homojenatlarda oluşan MDA miktarı ile oranlanarak yüzde (%) olarak ifade edildi.

Lipid peroksidleri ile iyodür arasındaki reaksiyon sonucunda oluşan triiyodür kompleksinin verdiği absorpsiyon, 365 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak değerlendirildi. Sonuçlar, triiyodürün ekstinksiyon kat sayısı ( $\epsilon = 2.46 \times 10^4 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) kullanılarak hesaplandı ve  $\mu\text{mol/ml}$  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 örnekleme zamanındaki değerlerinin grup içinde karşılaştırılmasında ve tekrarlayan ölçümlerde ANOVA testi kullanıldı. Bazal TAOK 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, greft sayısı ve aortik çapraz klemp zamanı açısından iki grup arasında istatistiksel farklılık saptanmadı. Grupların bazal TAOK değerleri arasında anlamlı fark vardı (p<0.001, Tablo 1).

Her iki grupta da iskemi döneminden itibaren koroner sinüs lipid peroksid (LPO) ve LDH aktivitesinde artış görülürken; TAOK düzeyinde baskılanma olduğu gözlemlendi (Tablo 2). Geç reperfüzyon dönemindeki koroner sinüs LDH düzeyi grup I'de grup II'den anlamlı derecede yüksekti (p<0.05). Koroner sinüs LPO düzeylerinin grup I'de grup II'ye göre ameliyatın tüm aşamalarında anlamlı olarak daha yüksek düzeylerde bulunduğu gözlemlendi (iskemi ve erken reperfüzyon dönemleri için p<0.05, geç reperfüzyon dönemi için p<0.01). Koroner sinüs TAOK 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 TAOK 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 peroksid artışı her iki grupta bazal değerlere göre ameliyatın tüm aşamalarında anlamlı idi (p<0.001). Ameliyat süresince grup I'deki olguların TAOK düzeylerinde gözlenen azalışın geç reperfüzyon döneminde bazal değere göre anlamlı olduğu görüldü (p<0.05). Grup II'deki olgularda ise TOAK'nin en çok iskemi döneminde 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-

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

	Laktat dehidrogenaz (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>§</sup>	454.76±103.94 <sup>§</sup>	1.17±0.22 <sup>§</sup>	0.96±0.14 <sup>§</sup>	28.48±7.14	44.92±5.52 <sup>§</sup>
Erken reperfüzyon	646.34±156.25 <sup>§</sup>	529.14±129.48 <sup>§</sup>	1.19±0.26 <sup>§</sup>	0.98±0.11 <sup>§</sup>	30.05±8.99	45.55±6.15 <sup>§</sup>
Geç reperfüzyon	808.04±154.68 <sup>§</sup>	635.32±103.30 <sup>§</sup>	1.23±0.22 <sup>§</sup>	0.99±0.11 <sup>§</sup>	28.20±8.35 <sup>†</sup>	42.76±11.09 <sup>§</sup>

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

minde güçlü negatif korelasyon gösterdiği görüldü (r= -0.652, p=0.001). Bazal TAOK ile LPO'nun ameliyat sırasındaki 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 gözlemlendi (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 bildirmişler; oksidan hasar geliştiğine 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, TAOK düzeyi düşük ve yüksek olan olgularda koroner bypass ameliyatı sırasında oluşan iskemi-reperfüzyon hasarını inceledik. Miyokard doku hasarını ortaya koyabilmek için koroner sinüs LDH düzeyini, oksidan hasar göstergesi olarak da LPO düzeyini araştırdık.

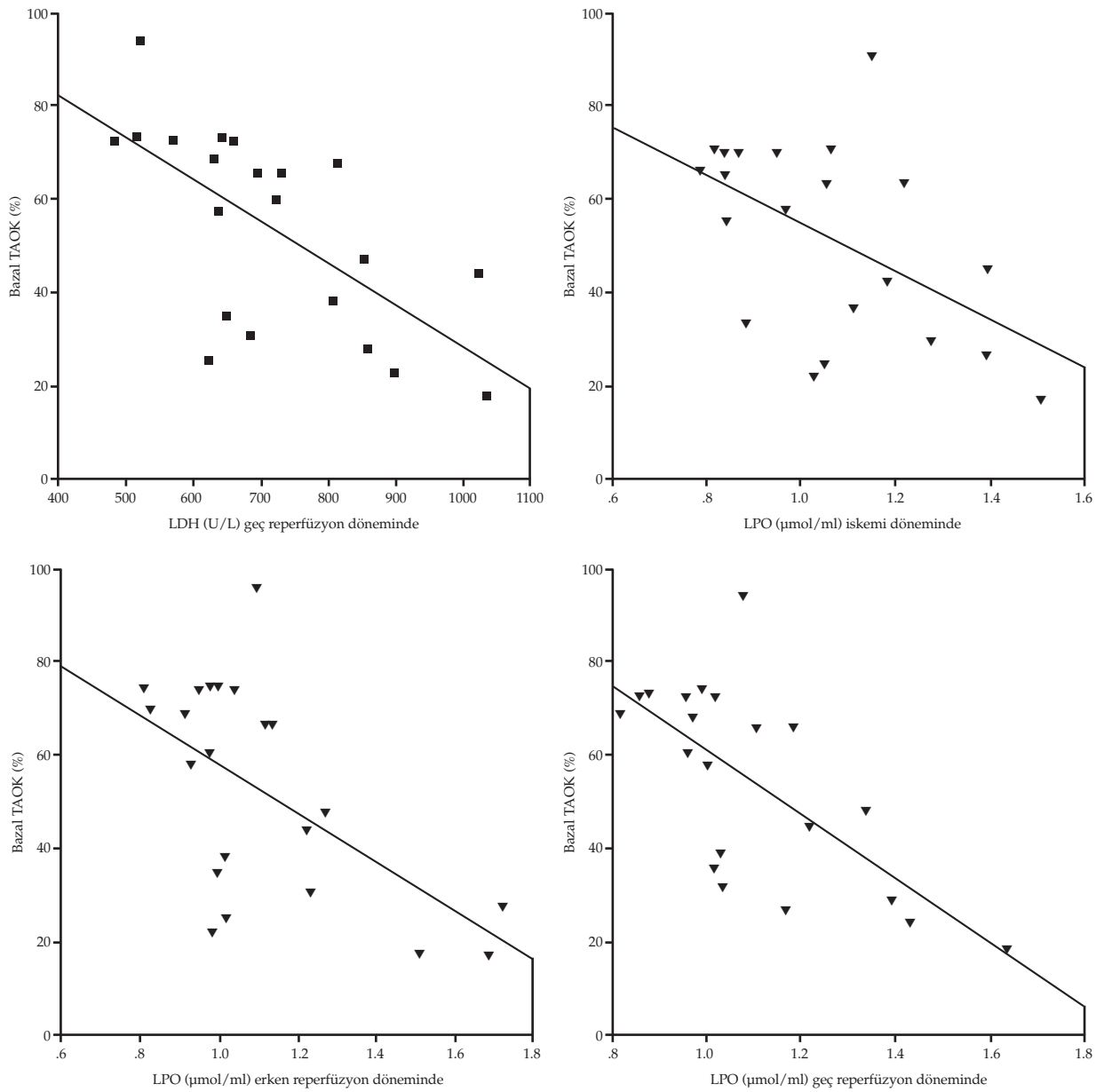
Grup içinde bazal değerler ile karşılaştırıldığında, ameliyatın tüm evrelerinde LDH düzeylerinde gözlenen artışın her iki çalışma grubunda da anlamlı olduğunu saptadık. Sitozolik bir enzim olan LDH'nin yüksek oranda plazmaya dökülmüş olması, hücre permeabilitesinin/ölümünün arttığını ve her iki grupta da miyokard doku hasarının geliştiğini göstermektedir. Bununla birlikte, bazal antioksidan düzeyi düşük olan grupta, LDH salınımının 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'si düşük olan grupta daha fazla olduğunu söyleyebiliriz.

Gruplar içinde LPO düzeylerini bazal değerlerle karşılaştırdığımızda, ameliyat süresince tüm evrelerde her iki grupta da anlamlı derecede

de yükseldiğini saptadık. Grupları birbiriyle karşılaştırdığımızda, bazal 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 oluştuğunu ve bunun bazal antioksidan kapasitesi düşük olan grupta



**Şekil 1.** Bazal 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 dönemlerinde TAOK'nin azaldığını ve oksidan hasar oluştuğunu bildirmişlerdir. 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 üretildiğini 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 oluştuğunu, miyokard dokusunun bu grupta daha iyi korunduğunu düşündürmektedir.

Ayrıca, bazal TAOK, LPO düzeyleri ile tüm ameliyat dönemlerinde, 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 dönemlerinde artan SOR'ler sorumlu tutulmaktadır.<sup>[21]</sup> Çalışmamızda bazal TAOK'nin iskemi-reperfüzyon hasarında önemli role sahip olabileceğini ve miyokard hasarının şiddetini etkileyebileceğini gözledik. Bu nedenle, ameliyat öncesi TAOK'yi yükseltmeye yönelik çalışmaların iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmada yararlı olabileceğini düşünüyoruz.

## KAYNAKLAR

1. 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.
2. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *Br Med Bull* 1993;49:481-93.
3. Uysal M. Serbest radikaller, lipid peroksitleri ve organizmada prooksidan-oksidan dengesi etkileyen koşullar. *Klinik Gelişim* 1998;11:336-41.
4. Gutteridge JM. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995; 41(12 Pt 2):1819-28.
5. 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.
6. 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.
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.
8. Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-8.
9. Gorog P, Kotak DC, Kovacs IB. Simple and specific test for measuring lipid peroxides in plasma. *J Clin Pathol* 1991;44:765-7.
10. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and clinical biostatistics. 2nd ed. Norwalk, Connecticut: Appleton & Lange; 1994.
11. Yalçın AS. Antioksidanlar. *Klinik Gelişim* 1998;11: 342-6.
12. 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.
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.
14. 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.
15. 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.
16. Inal M, Alatas O, Kural T, Sevin B. Oxygen free radicals in erythrocytes during open heart operation. *J Cardiovasc Surg* 1994;35:147-50.
17. Starkopf J, Tamme K, Zilmer M, Talvik R, Samarutel 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.