



**ST THOMAS II KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONU
İLE MODİFİYE DEL NİDO KARDİYOPLEJİ
SOLÜSYONUNUN MİYOKARDİYAL ETKİLERİ**

Fatma AKDENİZ

**2020
YÜKSEK LİSANS TEZİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Celal Selçuk ÜNAL
Dr. İlker İNCE**

**ST THOMAS II KARDİYOPEJİ SOLÜSYONU İLE MODİFİYE
DEL NİDO KARDİYOPEJİ SOLÜSYONUNUN
MİYOKARDİYAL ETKİLERİ**

Fatma AKDENİZ

**T.C.
Karabük Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü
Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında
Yüksek Lisans Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi Celal Selçuk ÜNAL
Dr. İlker İNCE**

**KARABÜK
Kasım 2020**

Fatma AKDENİZ tarafından hazırlanan “ST THOMAS II KARDİYOPELJİ SOLÜSYONU İLE MODİFİYE DEL NİDO KARDİYOPELJİ SOLÜSYONUNUN MİYOKARDİYAL ETKİLERİ ” başlıklı bu tezin Yüksek Lisans Tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Dr. Öğr. Üyesi Celal Selçuk ÜNAL (KBÜ)
Tez Danışmanı, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Dr. İlker İNCE (SBÜ)
İkinci Tez Danışmanı, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği

Bu çalışma, jürimiz tarafından Oy Birliği ile Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir. 20 /11 / 2020

Ünvanı, Adı SOYADI (Kurumu) İmzası

Başkan : Prof Dr. Ali SARIGÜL(KTO-KÜ)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Celal Selçuk ÜNAL (KBÜ)

Üye : Dr. İlker İNCE (SBÜ)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Erdem ÇETİN (KBÜ)

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Şahin ŞAHİNALP (YYÜ)

KBÜ Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Yönetim Kurulu, bu tez ile, Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Hasan SOLMAZ
Lisansüstü Eğitim Enstitüsü Müdürü

BEYAN

Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına göre hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içerisinde yer alan tüm bilgi ve belgeleri akademik kurallara uygun şekilde elde ettiğimi,
- Elde ettiğim tüm bilgi ve sonuçları etik kurallara uygun şekilde sunduğumu,
- Yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun şekilde atıfta bulunduğumu,
- Atıfta bulunduğum tüm eserleri kaynak olarak gösterdiğimi,
- Kullanılan bilgi ve verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
- Bu tezin herhangi bir bölümünü bu üniversitede veya farklı bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı beyan ederim.

Fatma AKDENİZ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmam boyuncaengin bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Celal Selçuk ÜNAL'a, Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Dr. Öğr. Üyesi Erdem ÇETİN'e, Perfüzyonist Sevilay YÜKSEL'e

Klinik çalışmayı yürüttüğüm SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde çalışmam boyunca yardımlarını esirgemeyen başta klinik şefi Sayın Prof. Dr. Uğursay KIZILTEPE'ye, tez danışman hocam Dr. İlker İNCE ve birlikte çalışmaktan çok büyük onur duyduğum meslektaşlarım Hasan KURDOĞLU, Pelin ÇINAR, Armağan YARDIM ve Mert ŞEVKAT olmak üzere tüm doktor ve hemşire arkadaşlarıma,

Desteğini her daim hissettiren Perfüzyonist Hatice BÜYÜKKOL'a,

Hayatımın her döneminde yanımda olan ailem ve dostlarıma teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

TEZ ONAYI	ii
BEYAN.....	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLOLAR DİZİNİ	viii
EKLER DİZİNİ.....	ix
KISALTMALAR	x
ÖZET.....	xi
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Ekstrakorporeal Dolaşım Tanım ve Tarihçesi.....	3
2.2.Miyokardiyal Kontraktilitenin Fizyolojisi ve Aksiyon Potansiyeli	5
2.3.Miyokardın Patofizyolojisi.....	7
2.4.Miyokard Koruma Yöntemleri	10
2.4.1.Nonkardiyoplejik Yöntemler.....	11
2.4.1.1.Boş Atan Kalp.....	11
2.4.1.2.Fibrilasyonla Aralıklı Kros Klemp.....	12
2.4.1.3.Sürekli Koroner Perfüzyon	12
2.4.2.Kardiyoplejik Yöntemler	12
2.4.2.1.Kardiyopleji Solüsyonları.....	14
2.4.2.2.Kardiyopleji İletim Yolları.....	18
2.4.2.3.Hipotermi.....	21

	Sayfa
3. GEREÇ ve YÖNTEM	23
3.1.Araştırmanın Tipi.....	23
3.2.Araştırmanın Yeri ve Zamanı	23
3.3.Araştırmanın Evreni ve Örnekleme	23
3.4.Çalışma Materyali	24
3.5.Araştırmanın Değişkenleri	24
3.5.1.Bağımsız Değişkenler	24
3.5.2.Bağımlı Değişkenler	24
3.6. Veri Toplama Araçları.....	25
3.6.1.Çalışma Protokolü.....	25
3.6.2.Anestezi Protokolü	25
3.6.3.Cerrahi Yöntem.....	26
3.6.4.Perfüzyon Protokolü	26
3.6.5.Kardiyopleji Solüsyonları.....	27
3.7.Verilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler	28
3.8.Araştırmanın Sınırlılıkları.....	28
4. BULGULAR.....	29
5.TARTIŞMA.....	43
6.SONUÇ	50
7.KAYNAKLAR	51
8.EKLER	57
9.ÖZGEÇMİŞ	59

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Miyokard hücrelerinde aksiyon potansiyeli.....	6
Şekil 2. İskemi reperfüzyonda hücreyel yanıt	10
Şekil 3. Antegrad kardiyopleji kanülleri	19
Şekil 4. Retrograd kardiyopleji kanülü	20
Şekil 5. Cinsiyet dağılım grafiği	30
Şekil 6. Baypas dağılım grafiği.....	30
Şekil 7. AKK ve KPB/ saat grafiği	31
Şekil 8. Yoğun bakım ve hastane/ gün grafiği	33
Şekil 9. EF karşılaştırma grafiği	34
Şekil 10. CK-MB karşılaştırma grafiği.....	36
Şekil 11. Troponin I karşılaştırma grafiği.....	38
Şekil 12. Defibrilasyon ve inotrop karşılaştırma grafiği.....	41
Şekil 13. Hemoglobin karşılaştırma grafiği	42

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Del Nido kardiyopleji solüsyonunun kristaloid bileşeni.....	17
Tablo 2. Kardiyoplejiye ilave edilen katkı maddeleri ve etkiler	18
Tablo 3. Hipotermimin dezavantajları.....	22
Tablo 4. Uygulanan kardiyopleji solüsyonlarının içeriği	28
Tablo 5. Operasyon ve cinsiyet dağılımı.....	29
Tablo 6. Demografik ve operatif değişkenler.....	31
Tablo 7. Hastaların kronik hastalıklarına göre dağılımı.....	32
Tablo 8. Hastane ve yoğun bakım yatış süreleri	32
Tablo 9. EF için bağımsız iki grup karşılaştırmaları	33
Tablo 10. EF için bağımlı iki grup karşılaştırmaları.....	34
Tablo 11. CK-MB için bağımsız iki grup karşılaştırmaları.....	35
Tablo 12. CK-MB için bağımlı iki grup karşılaştırmaları.....	37
Tablo 13. Troponin I için bağımsız iki grup karşılaştırmaları	38
Tablo 14. Troponin I için bağımlı iki grup karşılaştırmaları.....	39
Tablo 15. Postoperatif inotrop, defibrilasyon, pacemaker, İABP ihtiyacı	40
Tablo 16. Hb için bağımsız iki grup karşılaştırmaları.....	41
Tablo 17. Hb için bağımlı iki grup karşılaştırmaları.....	42

EKLER DİZİNİ

	Sayfa
EK 1. Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul Kararı	57
EK 2. Kurum Onayı	58

KISALTMALAR

ADP	: Adenozin Difosfat
AKK	: Aortik Kros Klemp
ATP	: Adenozin Trifosfat
DM	: Diyabetes Mellitüs
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKD	: Ekstrakorporeal Dolaşım
EKO	: Ekokardiyagrafi
ES	: Eritrosit Süspansiyonu
HT	: Hipertansiyon
İABP	: İntra Aortik Balon Pompası
KABG	: Koroner Arter Baypas Greft
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPB	: Kardiyopulmoner Baypas
LV	: Sol Ventrikül
MDN	: Modifiye Del Nido
Mİ	: Miyokard İnfarktüsü
PAH	: Pulmoner Arter Hipertansiyonu
SOR	: Serbest Oksijen Radikali
ST II	: St Thomas II
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

ÖZET

St. Thomas II Kardiyopleji Solüsyonu İle Modifiye Del Nido Kardiyopleji Solüsyonunun Miyokardiyal Etkileri

Miyokardiyal koruma kalp cerrahisinin temel taşıdır ve kardiyoplejik arrest en yaygın kullanılan miyokard koruma yöntemlerinden biridir. St Thomas II kardiyopleji solüsyonu erişkin kalp cerrahisinde yaygın olarak kullanılmasına rağmen kısa aralıklarla verilmelidir. Bu çalışmanın amacı erişkin kalp cerrahisinde St Thomas II kardiyoplejisine alternatif olarak daha uzun arrest süreleri ile Modifiye del Nido kardiyoplejisinin uygulanabilirliğini araştırmaktır. Çalışma SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Aralık 2017-Aralık 2018 yılları arasında elektif KABG ameliyatı uygulanan hastaların retrospektif verilerinden yapılmıştır. Hastalar ameliyat sırasında uygulanan kardiyopleji tipine göre ‘modifiye del Nido kardiyopleji solüsyonu’ kullanılan hasta grubu (MDN, n:20) ve ‘St. Thomas II kardiyopleji solüsyonu’ kullanılan hasta grubu (ST II, n:20) olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. Hastaların AKK ve KPB sürelerine, postoperatif troponin I ve CK-MB değerlerine, EF ölçümlerine, defibrilasyon, inotrop ajan, İABP ve pacemaker ihtiyacına, hastane ve yoğunbakım yatış sürelerine, hastane içi mortalite oranlarına bakılmıştır. Grupların AKK ve KPB süreleri MDN grubunda daha kısa olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,968$ ve $p=0,808 > \alpha=0,05$). Postoperatif 6, 12 ve 24.saatlerde ST II grubunun CK-MB değerleri MDN grubuna göre istatistiksel anlamlılık seviyesinde daha yüksektir ($p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,007 < \alpha=0,01$). Postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saatlerde ST II grubunun troponin I değerleri MDN grubuna göre istatistiksel anlamlılık seviyesinde daha yüksektir ($p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,005 < \alpha=0,01$). St Thomas II grubundaki hastalar MDN grubundaki hastalara göre istatistiksel anlamlılık seviyesinde daha çok inotrop ilaç almıştır ($p=0,001 < \alpha=0,01$). St Thomas II grubundaki hastaların %55’i, MDN grubundaki hastaların ise sadece %15’i defibrile edilmiştir ($p=0,008 < \alpha=0,01$). Hastaların preoperatif ve postoperatif

EF ölçümleri karşılaştırıldığında her iki grupta da azalma görülse de bu azalma MDN grubunda istatistiksel olarak anlamlı değil iken ($p=0,083 > \alpha=0,05$) ST II grubunda anlamlıdır ($p=0,033 < \alpha=0,05$). Bu çalışmada elde edilen verilere göre modifiye del Nido kardiyopleji kullanımının St Thomas II kardiyoplejisine benzer güvenlik profili ile daha iyi miyokardiyal koruma sağladığı sonucuna varılmıştır.

Anahtar sözcükler: Kardiyopulmoner baypas, miyokardiyal koruma, kardiyopleji, St Thomas II, modifiye del Nido

ABSTRACT

Myocardial Effects of Modified Del Nido Cardioplegia Solution and St. Thomas II Cardioplegia Solution

Myocardial protection is the cornerstone of cardiac surgery and cardioplegic arrest is one of the most widely used myocardial protection methods. Although St Thomas II cardioplegia solution is widely used in adult cardiac surgery, it should be given at short intervals. The aim of this study is to investigate the applicability of Modified del Nido cardioplegia with longer arrest times as an alternative to St Thomas II cardioplegia in adult cardiac surgery. The study was conducted from the retrospective data of patients who underwent elective CABG surgery between December 2017 and December 2018 in the Department of Cardiovascular Surgery of the SBU Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Training and Research Hospital. According to the type of cardioplegia applied during the surgery, the patients were divided into two separate groups which are ‘modified del Nido cardioplegia solution’ (MDN, n:20) group and the ‘St. Thomas II cardioplegia solution’ (ST II, n:20) group. In this study, postoperative troponin I and CK-MB values, EF measurements, cross-clamp durations and CPB durations, defibrillation requirement, inotropic agent, IABP and pacemaker requirement, hospital and intensive care stay, and in-hospital mortality rates were examined. Although the cross-clamp durations and CPB durations of the groups were shorter in the MDN group, they were not statistically significant ($p= 0,968$ and $p =0,808 > \alpha = 0,05$). At postoperative 6th, 12th and 24th hours, the CK-MB values of the ST II group were higher than the MDN group at the statistical significance level ($p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,007 < \alpha=0,01$). The postoperative troponin I values of the ST II group at the 6th, 12th and 24th and 48th hours were significantly higher than the MDN group ($p= 0,002$, $p= 0,002$, $p= 0,002$,

$p= 0,005 < \alpha= 0,01$). Patients in the St Thomas II group took more inotropic drugs than the patients in the MDN group at a statistically significant level ($p= 0,001 < \alpha = 0,01$). 55% of the patients in the St Thomas II group and only 15% of the patients in the MDN group were defibrillated. ($p= 0,008 < \alpha = 0,01$). When the preoperative and postoperative EF measurements of the patients were compared, although there was a decrease in both groups, this decrease was not statistically significant in the MDN group ($p = 0,083 > \alpha = 0,05$), while it was significant in the ST II group ($p = 0,033 < \alpha = 0,05$). According to the data obtained in this study, it was concluded that the use of Modified del Nido cardioplegia provided better myocardial protection with a similar safety profile as St Thomas II cardioplegia.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, myocardial protection, cardioplegia, St Thomas II, modified Del Nido

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp ameliyatlarının birçoğunda kansız ve hareketsiz bir cerrahi saha sağlamak için kalbin durdurulması ve aortaya klemp konması gereklidir. Bu süre boyunca vücut dolaşımı kardiyopulmoner baypas yolu ile sağlanır. Sağ atriyumdan alınan kan kalp akciğer makinası aracılığı ile oksijenlendirildikten sonra aort klempinin distaline istenen basınçla verilir. Aortanın klempli olduğu süre boyunca kalp iskemik kalır ve bu durum miyokard hasarına neden olur [1]. Kalp cerrahisinde miyokardiyal hasar postoperatif mortalite ve morbiditenin en büyük nedenidir [2]. Bu yüzden miyokardiyal koruma kalp cerrahisinde çok önemli bir öneme sahiptir [3]. Miyokardiyal hasarı önlemek için çeşitli miyokard koruma yöntemleri tanımlanmıştır. Kalbin bazal metabolizma hızını yavaşlatmak ve oksijen tüketimini azaltmak için hipotermi ve diyastolik arrest en yaygın olarak kullanılan yöntemlerdir [4].

Kalbi diyastolde durdurmak için kardiyopleji solüsyonları kullanılır ve içeriği farklı birçok kardiyopleji solüsyonu bulunmaktadır. Kardiyopleji solüsyonları ile ilgili klinik araştırmalar uzun yıllardır yapılmakta olup ideal kardiyopleji içeriği ve stratejisi hakkındaki tartışmalar halen devam etmektedir [5]. St Thomas II solüsyonu hem pediatrik hem de erişkin kalp cerrahisinde yaygın olarak kullanılmakta olan bir kardiyopleji solüsyonudur. Doksanlı yıllarda Dr. Pedro del Nido ve ekibi del Nido olarak adlandırılan bir kardiyopleji solüsyonu geliştirdiler. Başlangıçta pediatrik hastalarda kullanılan bu solüsyon daha sonraki yıllarda erişkin kalp cerrahisinde de uygulanmaya başlamıştır [6]. Konvansiyonel kardiyopleji solüsyonlarına göre çok daha uzun süre arrest sağlama nedeniyle erişkin hastalarda başlangıçta özellikle minimal invaziv ve robotik cerrahi yapılan merkezlerde ilgi görmüştür [1]. Erişkin hastalarda kullanımı minimal invaziv ve robotik cerrahiyle sınırlı kalmamış diğer ameliyatlarda da kullanımı yaygınlaşmıştır. Del Nido solüsyonu geleneksel kardiyopleji solüsyonları ile karşılaştırılarak güvenliği ve etkinliği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır [7, 8].

Klinik olarak son yıllarda modifiye ettiğimiz del Nido kardiyopleji solüsyonunu özellikle uzun aort kros klemp (AKK) süresi olan ameliyatlarda kullanmaktayız. Çalışmamızda, kliniğimizde rutin kullanımda olan St Thomas II kardiyopleji solüsyonu ile modifiye del Nido kardiyopleji solüsyonunun miyokardiyal etkileri karşılaştırılarak güvenlik ve etkinliğiyle ilgili benzer çalışmalara katkı sağlamak hedeflenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ekstrakorporeal Dolaşımın Tanım ve Tarihçesi

Kalp cerrahisinde kalbin arrest olduğu süre boyunca dolaşımsal ve respiratuvar desteğin kalp akciğer makinası adı verilen özel bir perfüzyon sistemiyle sağlanmasına ekstrakorporeal dolaşım (EKD) veya kardiyopulmoner bypas (KPB) denir [9].

Ekstrakorporeal dolaşımın zaman içerisindeki gelişimi sayesinde kalp cerrahisinde de kayda değer ilerlemeler olmuştur. 1916 yılında Mc-Lean tarafından keşfedilen heparin sayesinde EKD mümkün kılınmış ve modern kalp cerrahisinin kapıları açılmıştır. John Gibbon' un EKD ile ilgili çalışmaları, KPB'ın geliştirilme sürecinde önemli bir yer tutar. John Gibbon 6 Mayıs 1953 yılında genç bir kadının atriyal septal defektini (ASD) kapatmış ve böylece kalp-akciğer makinesi kullanılarak yapılan ilk başarılı açık kalp ameliyatını gerçekleştirmiştir [10]. Aynı yıllarda C.Walton Lillehei aynı kan grubundan bir aile bireyinin dolaşım sistemini kullanarak kontrollü çapraz dolaşım (cross-circulation) adıyla yeni bir teknik geliştirmiştir. Lillehei 1954 yılında ilk ventriküler septal defekt (VSD) ameliyatını bu teknikle gerçekleştirmiş ve 1954-1955 yılları arasında VSD kapatılması ve fallot tetralojisini içeren 45 hastadan oluşan ameliyat serisini yayınlamıştır [11, 12]. Mayo Klinikte 1955 yılında John W. Kirklin ve arkadaşları Gibbon'un kalp-akciğer makinesini geliştirerek dünyada ilk defa KPB ile VSD ve fallot tetralojisinde total düzeltme ameliyatlarını başarı ile gerçekleştirmiş ve açık kalp ameliyatlarının yaygın olarak yapılmasının önünü açmışlardır [13]. Lillehei ve arkadaşları 1956 yılında aortanın klempli olduğu dönemde oksijenatörden çıkan kanın bir kısmını koroner sinüsten retrograd koroner dolaşıma vererek KPB esnasında kalbin perfüze edilmesi yönündeki ilk yöntemi yayınlamışlardır [14]. Hufnagel ve arkadaşları 1961'de miyokardı korumak için kardiyak perfüzyonla birlikte derin kardiyak soğutma gerekliliğinden bahsetmişlerdir [15].

Kardiyopulmoner bypas sırasında iskemik hasarı azaltmak için potasyum klorür ile diastolik arrest yapılarak kalbin elektromekanik aktivitesinin tamamen durdurulması fikri Melrose ve arkadaşları tarafından 1955 yılında bildirilmiştir ve ilk klinik çalışma 1958 yılında yapılmıştır [16]. Sealy, Melrose'un geliştirdiği solüsyona neostigmin eklemiş ve ilk defa kardiyopleji terimi kullanılmıştır [17]. Hoelscher Melrose'un geliştirdiği solüsyondaki sitratın hücre içi ve dışı kalsiyum (Ca^{2+}) ve magnezyumu (Mg^{2+}) azalttığını bildirmiş, magnezyum ve prokaini membran stabilizatörü olarak kullandığı bir kardiyopleji solüsyonu geliştirmiştir [18]. Bretschneider Hoelscher'in çalışmalarını devam ettirmiş ve ilk defa hücre içi kardiyopleji kavramını kullanmıştır [19]. Bretschneider kardiyopleji solüsyonu Sondergaard tarafından 1967 yılında klinikte kullanılmıştır [20]. Kirsh kardiyopleji solüsyonunun klinik kullanımı ise 1972 yılında Kirsh ve Rodewald tarafından olmuştur [21]. Gay ve Ebert 1973'de, Roe ve arkadaşları ise 1977'de yüksek potasyum klorür içeren kardiyopleji solüsyonları ile ilgili çalışmalarını yayınlamışlardır [22, 23]. Gay ve Ebert, Melrose tarafından geliştirilen yüksek potasyum klorür içeren solüsyondaki potasyum klorür içeriğini azaltarak kardiyoplejik arrest ve miyokardiyal koruma sağladıklarını bildirmişlerdir [22]. Kristalloid kardiyopleji solüsyonlarının Bretschneider ve Kirsh kardiyopleji solüsyonları gibi intraselüler değil ekstraselüler içerikli olması gerektiği yönündeki çalışmalar Londra St. Thomas hastanesinden David Hearse ve Mark Braimbridge tarafından yapılmış ve St Thomas solüsyonu hazırlanmıştır [24]. İlerleyen yıllarda çalışmalarına devam eden grup solüsyonun kalsiyum içeriğini azaltarak günümüzde halen birçok merkezde kullanılan St Thomas II solüsyonunu kullanıma sunmuşlardır [25]. Gerald Buckberg 1979'da kanın iyi bir kardiyoplejik ajan olduğunu belirtmiş ve ilk defa soğuk kan kardiyoplejisini hazırlayarak intraoperatif miyokard koruma yönündeki gelişmelere çok büyük bir katkı sağlamıştır [26]. Düşük potasyum klorür içerikli kardiyopleji solüsyonunun hipotermi ile birlikte verilmesi gerektiğini gösteren çalışmalar 1980'lerde Bretschneider tarafından yapılmıştır [27]. Nihayetinde günümüzde artık intraoperatif miyokard koruma yöntemi olarak kardiyopleji solüsyonunun gerekliliği değil içeriği tartışılmaktadır.

2.2. Miyokardiyal Kontraktilitenin Fizyolojisi ve Aksiyon Potansiyeli

Kas hücresi zarına sarkolemma, sarkolemmanın içini dolduran sitoplazmaya ise sarkoplazma denir. Sarkoplazma içerisinde sarkoplazmik retikulum, kasılma için gerekli olan adenozin trifosfatı (ATP) üreten mitokondri ve yüzlerce miyofibril bulunur. Her bir miyofibril de kasılmayı sağlayan yüksek polimerize proteinler olan aktin (ince) ve miyozin (kalın) filamentlerinden oluşur. Kastaki en küçük kasılma birimi olan sarkomer aktin ve miyozin filamentlerinden oluşur ve miyofibril boyunca tekrarlanır. Miyofibrillerin etrafında transvers (T) tübüleri ve sarkoplazmik retikulumdan oluşan iki ağ mevcuttur. Transvers tübül sarkolemmanın bir devamıdır ve kas lifinin eni boyunca bir ucundan diğer ucuna uzanır. Sarkoplazmik retikulum miyofibrillere paralel olarak uzanan tübüller ve bunların sonlandıkları sarnıç (sisterna) bölgelerinden oluşur. Sarkoplazmik retikulum sarnıçları transvers tübüleri ile her iki yanda komşuluk yapar [28].

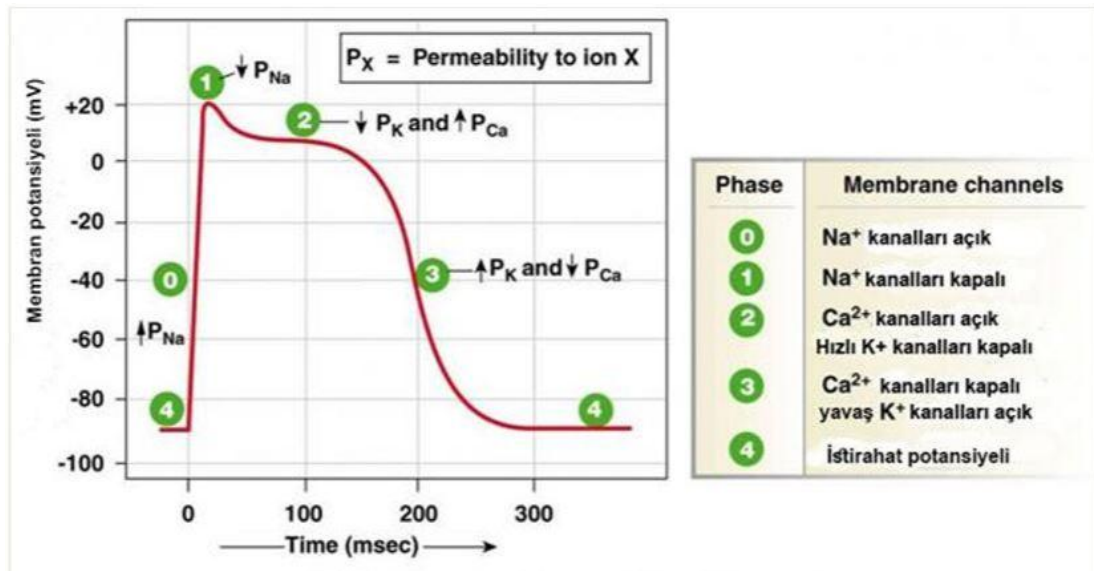
Kas kasılması Kayan-Filament Mekanizması adı verilen sarkomerdeki ince ve kalın filamentlerin üst üste geçmesi ile gerçekleşir ve bu hareket sırasında filamentlerin uzunluğunda bir değişiklik olmaz [28].

Pek çok kas hücresinden meydana gelen bir sinsityum olan kalp kasında hücreler birbirlerine öyle bir bağlanmışlardır ki bu özel durum, bir hücredeki aksiyon potansiyelinin diğer hücrelere kolayca geçişini ve tüm kalp kasının aynı anda kasılmasını sağlar [29].

Kas kasılmasını gerçekleştiren proteinlerin etkinleşmesi için gerekli olan kalsiyum iyonu aksiyon potansiyeli ile sağlanmaktadır [30]. Kalbin kasılması hücre içi kalsiyum iyonu konsantrasyonuna bağlıdır. Dolayısı ile hücre içine kalsiyum iyonunun geçişinin bozulması kasılma gücünde azalmaya neden olur [30].

Kalp kasında iskelet kasından farklı olarak aksiyon potansiyelin çok daha uzun süren bir plato evresi vardır. Bunun nedenlerinden biri iskelet kasındaki aksiyon potansiyeli neredeyse tamamen hızlı sodyum kanallarının aniden açılması ile meydana gelirken kalp kasında ise aksiyon potansiyeli iki tür kanalın açılması ile

oluşur. Bunlardan biri hızlı sodyum kanalları diğeri ise kalsiyum ve sodyum iyonlarının lif içine girişine izin veren yavaş kalsiyum (kalsiyum-sodyum) kanallarıdır. Hızlı sodyum kanallarının aniden açılması ile çok büyük miktarda pozitif yüklü sodyum iyonu hücre içine geçer ve böylece zar potansiyeli zar istirahat potansiyeli olan -85 milivolttan hızla pozitif yönde +20 milivolta yükselir. Bu evreye depolarizasyon evresi denir. Yavaş kalsiyum kanallarının ise yavaş ve uzun süreli açılması bu depolarizasyon evresini uzatarak plato evresini oluşturur. Plato evresinin oluşmasına diğeri bir neden ise; voltaj kapılı potasyum kanallarının çok yavaş açılması hatta sıklıkla platonun sonuna kadar pek fazla açılmamasıdır ki bu iskelet kasında görünmeyen bir durumdur. Bu durum kalp kası hücre zarının potasyum iyonlarına olan geçirgenliğini beşte bir oranında azaltarak artı yüklü potasyum iyonlarının hücre dışına geçişini önemli ölçüde azaltır. Yani aksiyon potansiyeli voltajının düzeyi erkenden zar istirahat potansiyeli düzeyine dönmesi engellenmiş olur. Yavaş kalsiyum kanallarının 0. 2-0. 3 saniye sonra kapanmasıyla kalsiyum ve sodyum iyonlarının hücre içine geçişi durur, potasyum iyonlarına geçirgenlik hızla artar. Lifin içinden dışına hızla artı yüklü potasyum iyonlarının geçişiyle zar potansiyeli tekrar normal negatif zar istirahat potansiyeline düşer ki bu evreye repolarizasyon evresi denir ve böylece aksiyon potansiyeli son bulur [28].



Şekil 1. Miyokard hücrelerinde aksiyon potansiyeli [32].

İskelet kasında olduğu gibi kalp kasında da aksiyon potansiyeli hücre zarı boyunca ilerlerken aynı zamanda transvers tübüllerinin zarları boyunca da ilerleyerek lifin içine doğru yayılır ve böylece sarkoplazmik retikulumun sarnıçlarından sarkoplazmaya kalsiyum iyonu geçişi olur. Bu kalsiyum iyonları miyofibrillerin içine nüfuz ederek aktin ve miyozin filamentlerini aktifleştirir. Aktifleşen filamentler ise kayan filament mekanizması ile kasın kasılmasını sağlarlar. Kalp kasında iskelet kasından farklı olarak aksiyon potansiyeli sırasında transvers tübüllerinden de sarkoplazmaya fazla miktarda kalsiyum iyonu geçişi olur. Nedeni kalp kasının sarkoplazmik retikulumu iskelet kasına göre daha az gelişmiştir. Bu nedenle kasılma için yeterli miktarda kalsiyum iyonu içermez. Diğer yandan kalp kasının transvers tübüllerinin çapı iskelet kasına göre beş kat daha fazladır. Transvers tübüllerinin uçları hücre zarından geçerek hücre dışı alana açıldığı için hücre dışı sıvısındaki transvers tübüllerinde de dolaşır. Bu nedenle kasılma kuvveti için gerekli olan transvers tübüllerinin içerdiği kalsiyum iyonlarının miktarı büyük oranda hücre dışı sıvısındaki kalsiyum iyon yoğunluğuna bağlıdır. Plato evresinin sonunda lif içine olan kalsiyum geçişi aniden durur ve sarkoplazmadaki kalsiyum iyonları hızla tekrar sarkoplazmik retikuluma ve transvers tübüllerine geri pompalanarak yeni bir aksiyon potansiyeli oluşuncaya kadar kasılma durur [28].

2.3. Miyokardın Patofizyolojisi

Kalp kasılması ve normal hücresel fonksiyonlar için primer yüksek enerjili fosfat olan ATP' ye ihtiyaç vardır ve ATP'nin büyük bir kısmı hücre içi aerobik oksidatif mekanizmalar ile elde edilir ki bunun için gerekli en temel faktör oksijendir [33]. Kasılma ve hücresel aktiviteler için kullanılan ATP adenozin difosfata (ADP) indirgenir. Oksijen varlığında ADP' ye bir fosfat ilavesiyle ATP tekrar oluşturulur. Oksijen yokluğunda bu yüksek enerjili fosfatlar hızla yenilenemez ve hücresel ATP seviyeleri düşer [34].

Kalp yüksek bir enerji tüketimine sahiptir ve bu nedenle kandan çok yüksek ve sabit bir oksijen seviyesi ister ki miyokard oksijen tüketimi tüm vücut oksijen tüketiminin %7' sinden fazladır [35]. Kalp oksijen varlığında ATP üretimi için enerji kaynağı olarak glikoz, yağ asitleri ve aminoasitleri kullanır. Aerobik metabolizma ile 1 mol glikozdan 36 mol ATP elde edilirken anaerobik metabolizma ile sadece 2 mol ATP elde edilir [34].

Kan akımının kesildiği miyokardiyal iskemi durumunda hücre içi ATP hızla azalır ve buna ek olarak dokularda glikoliz ve hücresel fonksiyonları inhibe eden laktat ve hidrojen iyonları birikir [34]. Enerji depolarının azalması ve toksik maddelerin temizlenememesi sonucu hücre ölümüne neden olan olaylar zinciri başlamış olur [36].

İskemik miyokarda tekrar kan akımının sağlanmasına miyokardiyal reperfüzyon denir [37]. İskemi sonrası reperfüzyonla birlikte yeniden enerji sağlanır ve toksik metabolitler uzaklaştırılır. Ancak iskemik miyokardın kanlanmasıyla özellikle erken evrede reperfüzyon hasarı denilen patolojik bir süreç başlar ve reperfüzyon hasarı iskemi sırasında oluşan hasardan daha ciddi olabilir [38]. Vasküler ve elektrofizyolojik fonksiyon bozukluğu ile karakterize olan reperfüzyon hasarı membran yıkımı, hücre ölümü ve enflamasyonla kendini gösterir. Serbest oksijen radikalleri (SOR), hücre içi kalsiyum artışı, endotel ve mikrovasküler disfonksiyon en büyük nedenleridir [39]. Oksijenden üretilen süperoksit anyonu (O_2^-), hidrojen peroksit (H_2O_2), hidroksil radikalleri (OH^-) ve peroksinitrit anyonu ($ONOO^-$) gibi oksijen radikallerinin reperfüzyonun ilk dakikalarında oluştuğu ve reperfüzyon hasarında önemli role sahip olduklarını gösteren bir çalışma Bolli ve arkadaşları tarafından 1989 yılında yayınlanmıştır [40]. Bu radikaller membran hasarı, DNA yıkımı, proteaz aktivasyonu, lipit ve protein peroksidasyonu, akabinde apoptozis ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümüne neden olabilir [41]. Oksijen radikalleri katalamin katobolizması, mitokondri içi elektron transportu, adenin nükleotid katabolizması ve normal nötrofil aktivasyonu sonucunda oluşurlar [35].

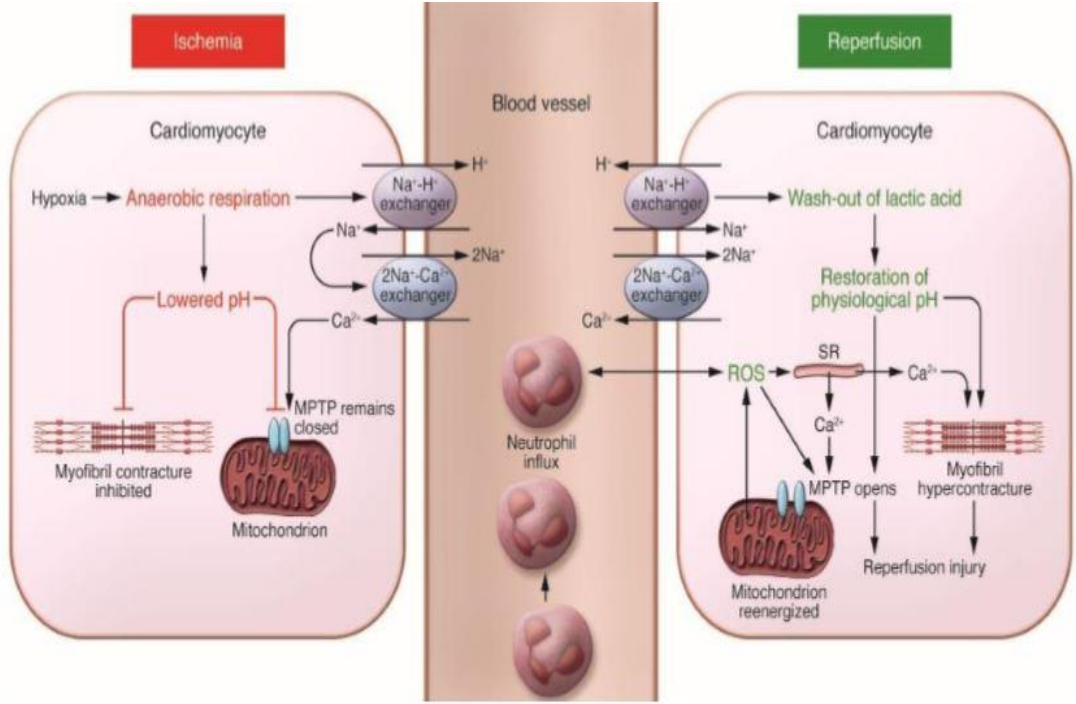
Reperfüzyonla birlikte iskemik dokuya aniden oksijen verilmesiyle iskemi sırasında ATP'nin yıkımı sonucu oluşan hipoksantin ve ksantin gibi metabolitler çok hızlı bir şekilde okside olurlar [42]. Oksidasyon sonucu oluşan ve nispeten zararsız olan superoksit radikalleri demir varlığında Haber Weiss ve Fenton reaksiyonlarıyla hasara yol açan hidrojen peroksit, hidroksil ve perhidroksil gibi oksijen radikallerine dönüşür [35, 43].

Kalp kası hücrelerinde hücre içi SOR oluşumunun primer kaynağı mitokondrilerdir [35]. Serbest oksijen radikalleri proteinler, membran lipidleri ve nükleik asitlerin oksidasyonuna yol açar [44]. Membran iyon kanallarının geçirgenliği değişerek hücre içine özellikle de mitokondriler içerisine yüksek miktarda kalsiyum girişi olur. Mitokondriler aşırı kalsiyum yükü nedeniyle ATP üretemez ve daha fazla SOR oluşumu ortaya çıkar [35].

Serbest oksijen radikalleri, iskemi ile başlayan endotel fonksiyon bozukluğunu reperfüzyon ile daha da ağırlaştırırken inflamatuvar mediatörlerin ve adezyon moleküllerinin oluşumunu artırır. Bundan dolayı trombosit ve nötrofil aktivasyonu meydana gelir [35, 45]. Aktive nötrofiller hasarlı endotel hücrelerine yapışarak mikrovasküler tıkanmalara neden olurlar [35]. Ayrıca SOR'leri endotel tarafından salgılanan nitrik oksiti baskılar ve vazokonstrüksiyona neden olur [45]. Nitrik oksit eksikliği aynı zamanda nötrofil aktivasyonunun kolaylaşmasına ve doku hasarının artmasına neden olur [46]. Tüm bu olaylar sonucu gelişen vazokonstrüksiyon ve mikro vasküler tıkanlıklar nedeniyle iskemi sonrası reperfüzyona rağmen miyokardın bazı bölgelerine kan akımı sağlanamaz. Bu duruma no-reflow fenomeni denir [35].

İskemi ve reperfüzyona bağlı gelişen miyokard hasarı stunning, apoptozis ve nekroz şeklinde kendini gösterebilir [47]. Miyokardiyal stunning reperfüzyondan sonra geri dönüşümsüz yapısal hasarın olmadığı durumlarda miyokardın geçici kontraktıl işlev bozukluğudur [34]. Saatler ve günler boyu devam edebilir ve bu durum mikrovasküler reperfüzyonun tam olmaması ile ilişkilendirilir [35]. Hücre ölümü apoptozis ve nekroz şeklinde olur. Apoptozis hem fizyolojik hem patolojik koşullarda ortaya çıkan programlı hücre ölümüdür. Nekroz ise patolojik koşullarda,

hücre hasarı sonucu ortaya çıkan hücre ölümüdür [48]. Miyokard nekrozu iskemi ve reperfüzyon döneminde harekete geçen mekanizmaların neden olduğu patofizyolojik sürecin son aşamasıdır. Miyokardiyal nekrozun göstergesi kalp kası hücrelerinde gelişen kontraktür varlığıdır [49].



Şekil 2. İskemi reperfüzyonda hücresel yanıt [50].

2.4. Miyokard Koruma Yöntemleri

Kalp ameliyatlarında kardiyak dolaşım devre dışı bırakıldığında kalbin iskemiye karşı korunması ve iskemi-reperfüzyon hasarının minimize edilmesi amaçlanır. Miyokardiyal koruma, cerrahi sırasında ve sonrasında miyokardiyumda disfonksiyon oluşumunu engellemek için kullanılan stratejileri kapsar. Bu stratejilerin amacı kansız bir cerrahi saha, hareketsiz bir cerrahi alan, miyokard fonksiyonunun korunması ve kros klemp kaldırıldıktan sonra miyokardiyal kontraktil aktivitenin hızla yeniden başlatılmasıdır [34]. Miyokard koruma yöntemlerinde temel prensip

miyokarda sunulan enerji ile miyokardın ihtiyacı olan enerji arasındaki dengenin korunmasıdır [51].

Kardiyopulmoner baypas öncesinde, hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi, düşük kardiyak debi gibi durumlar ameliyat sonrası miyokard disfonksiyonuna neden olabilirler. Bu nedenle KPB öncesinde kan basıncı ve ritmin uygun seviyelerde tutulması, düşük kardiyak debi durumunda intraaortik balon pompası (IABP) desteği ile miyokarda oksijen sunumunun artırılması ameliyat sonrası miyokard fonksiyonlarının korunması için önemlidir [52].

2.4.1. Nonkardiyoplejik Yöntemler

Cerrahi sırasında uygulanacak olan miyokard koruma yöntemi hasta daha ameliyathaneye gelmeden önce planlanır. Hastanın hastalığı ve kardiyak durumu dikkate alınmalıdır. Ventriküler hipertrofisi, aort yetmezliği veya sol ana koroner arter hastalığı gibi hastaya özel durumlar göz önünde bulundurularak düzenlemeler yapılmalıdır [34].

2.4.1.1. Boş Atan Kalp

Cerrahinin KPB altında kros klemp konulmadan çalışan kalpte yapılmasıdır. Böylece hem miyokardın devamlı perfüzyonu sağlanır hem de ekstrakorporeal hemodinamik destek sayesinde kalp boşaltılarak ventrikülün oksijen tüketimi azaltılır. Gerekli olan hastalarda sağ üst pulmoner venden konulan vent ile sol ventrikül dekomprese edilerek miyokardiyal duvar geriliminin azaltılması özellikle subendokardiyal hasarı önlemede önemli bir stratejidir [34]. Miyokardın oksijen tüketimi normal çalışan kalpte her 100 gr için dakikada 8 mlO₂ iken boş atan kalpte 5,6 mlO₂ dir [53]. Daha çok kalsifik aortası olan hastalarda ve koroner baypas cerrahisinde tercih edilmektedir. Hafif ve orta hipotermi ile kombine edilebilir [54].

2.4.1.2. Fibrilasyonla Aralıklı Aortik Kros Klemp

Koroner arter baypas (KABG) cerrahisinde her distal anastomoz sırasında orta derecede hipotermi ve ventriküler fibrilasyon eşliğinde aortaya konan kısa süreli kros klemp periyotları altında kısmen stabil cerrahi saha sağlanır [55]. Bu yöntemle, standart kardiyoplejik yöntemlerle karşılaştırıldığında sol ventrikül diyastolik fonksiyonunun daha iyi korunduğu bildirilmiştir [56]. Raco ve arkadaşları 800 hastada bu yöntemi kullanmışlar ve 2002 yılında yayınladıkları bu seride yöntemin güvenilir olduğunu göstermeye çalışmışlardır [57]. Sonrasında 2004 yılında yayınlanan benzer iki çalışmada da miyokardın korunmasında oldukça etkili bir yöntem olduğu kanıtlanmaya çalışılmıştır [58, 59].

2.4.1.3. Sürekli Koroner Perfüzyon

Kardiyopulmoner baypas altında aortik kros klemp süresince koroner arterlerin aort kökünden infüzyon ile ya da koroner arterlerin direkt kanülasyonu ile perfüzyonunun kalp akciğer makinesinden sağlanması esasına dayanır. Bu yöntem aort kapak replasmanı veya asendan aort anevrizmalarında da tercih edilebilir [60]. Bu yöntemde, koroner akım hızı çok önemlidir. Total akım 30 derecede 200-250 ml/dk (120-150 ml/dk/m²) civarında olmalıdır [61].

2.4.2. Kardiyoplejik Yöntemler

Kardiyoplejik arrest günümüzde en yaygın kullanılan miyokard koruma yöntemidir. İhtiyaç duyulan enerji ile sunulan enerji arasındaki dengenin sağlanabilmesi için miyokardın enerji metabolizması hipotermi ile azaltılırken gerekli olan oksijen ve metabolitlerin de karşılanması gerekir. Normal çalışan sol ventrikülde oksijen kullanımı 100 gr için 8 ml/dk'dır. Kardiyoplejik arrestle bu oran %81 düşerek 1,5 ml/dk olur [52]. Aortik kros klemp miyokardiyal iskemi oluşturulduğunda atan ya da fibrile kalpte yüksek enerjili fosfat depoları hızla tükenir. Bu yüzden kros klemp ve elektromekanik arrest arasındaki sürede önemli miktarlarda ATP tükenebileceği için klemp sonrası kalp hızla durdurulmalıdır [62].

Bu amaçla kalbi geçici olarak durdurmak için farklı oran ve içerikli kimyasal ajan kombinasyonları olan kardiyopleji solüsyonları kullanılır [54].

İyi bir kardiyopleji solüsyonundan beklenen özellikleri sıralayacak olursak;

1. Miyokard hücrelerinin ATP tüketimini azaltmak için hızlı bir şekilde diyastolik arrest sağlamalıdır.
2. Reperfüzyon hasarını sınırlandırmalı ve geri dönüşümsüz miyokard hasarı oluşumunu engellemelidir.
3. Etkisinin hızla geri döndürülebilir olması gerekir.
4. Toksik etkisi olmamalıdır [63].

Diyastolik arrest sağlamak için aksiyon potansiyelinin çeşitli basamakları yani iyonik mekanizmaları hedef alınmaktadır. Bu hedefler temel olarak iki kategoride incelenebilir. Birinci kategoride hedef; hızlı sodyum (Na^+) akışı inhibe edilerek aksiyon potansiyelinin başlamasının önlenmesidir. Hızlı sodyum kanallarının engellenmesi iki yolla yapılabilir. Birincisi istirahat membran potansiyelinin hızlı sodyum kanallarının aktivasyon eşiğinden uzaklaştırılmasıdır. Bunun için hüce dışı potasyum (K^+) artışı (hiperkalemi) yaratılarak bir miktar depolarizasyon sağlanabilir ya da potasyum kanal açıcılar (pinasidil, adenozin) kullanılarak hiperpolarizasyon oluşturulabilir. İkinci yol ise sodyum kanal blokörleri (lidokain, prokain, esmolol) ile doğrudan bloke edilmesidir. İkinci kategorideki hedef ise; miyofilamentlerdeki kalsiyum (Ca^{2+}) aktivitesi inhibe edilerek miyosit kontraksiyonunun önlenmesidir. Hücre dışı kalsiyum düzeyi düşürülebilir, L-Tipi kalsiyum kanal blokörler ile (yüksek doz magnezyum (Mg^{2+}), diltiazem, verapamil, esmolol) sarkomer kalsiyum kanallarının doğrudan blokajı sağlanabilir ya da 2,3 butanedion monoksim (BDM) gibi ajanlarla direkt miyofilamentlerin inhibasyonu sağlanabilir [63].

Hücre dışı hiperkalemi hızlı diyastolik arest sağlamak için en sık kullanılan yöntemdir. Hiperkalemi ile istirahat membran potansiyeli daha depolarize hale gelir ve potasyum konsantrasyonu arttıkça potansiyel de değişir. Normal değeri -85 mV olan istirahat membran potansiyeli hücre dışı potasyum yoğunluğu yaklaşık 10 mmol/L olduğunda -65 mV olur. Böylece voltaj bağımlı hızı sodyum kanallarının

inaktivasyonu ile aksiyon potansiyelinin başlaması engellenir. Hücre dışı potasyum yoğunluğu yaklaşık 30 mmol/L olacak şekilde artırıldığında istirahat membran potansiyeli yaklaşık -40 mV olur. Bu seviyede yavaş kalsiyum kanalları aktive olur ve bu durum aşırı hücre içi kalsiyum artışına neden olur [64]. Bu nedenle hücre dışı potasyum konsantrasyonu 10-30 mmol/L aralığında olacak şekilde tutulmalıdır. Bu da gösteriyor ki hücre dışı potasyum yoğunluğunun oldukça dar bir güvenlik aralığı vardır [54].

Kardiyak arrest sağlamanın bir diğer yolu da, hücre dışı sıvı kalsiyumdan yoksun bırakılarak L-tipi kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girişini önlemektir. Böylece sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı engellenir ve uyarılma kasılma bağlantısı kırılmış olur [65]. Ancak kalsiyumsuz bir kardiyopleji kalsiyum atılımına ve sodyum yüklenmesine neden olabilir. Kalsiyumdan yoksun kalan hücreye reperfüzyonla birlikte tekrar kalsiyum girişi ile aşırı kalsiyum yüklenmesi olur ve ciddi miyokard hasarı gerçekleşir. Buna ‘kalsiyum paradoksu’ denir. Bu yüzden kalsiyumdan yoksun kardiyopleji kullanmak yerine kalsiyum kanal blokörleri ile kalsiyumun etkileri kısıtlanabilir [66, 34].

Kardiyoplejik çözümler ve teknikler konusunda çok sayıda yöntem bildirilmiştir. Ana değişkenler kardiyopleji solüsyonlarının kristaloid ya da kan tabanlı olup olmadığı, iletim yolu ve miyokard ısısidir [34].

2.4.2.1. Kardiyopleji Solüsyonları

Kardiyopleji günümüzde miyokardiyal koruma için kullanılan en yaygın ve geçerli yöntem olmakla birlikte; solüsyonun içeriği, sıcaklığı ve veriliş yolu ile ilgili tartışmalar hala devam etmektedir [2].

Kardiyopleji solüsyonları, uygulamadaki değişiklikler ve içeriğindeki katkı maddelerinin kullanımı nedeniyle son derece kompleks olabilir. Kardiyoplejiye ilave edilen katkı maddeleri yoğun tartışma konusudur. Bu katkı maddelerinin çoğu iskemi-reperfüzyon hasarının nedenleriyle mücadele edecek şekilde seçilirler. Ana hatları ile kardiyoplejik solüsyonlar kan ve kristaloid kardiyopleji olarak iki grupta incelenebilir [34].

Kan Kardiyoplejisi

Kan, içerdği hemoglobinden (Hb) dolayı yüksek oksijen taşıma kapasitesine sahip olması nedeni ile daha iyi bir kardiyoplejik ajan olabileceği fikri ortaya atılmıştır [67]. Kan kardiyoplejisi genellikle kan ve kristaloidin hematokrit %16-20 olacak şekilde 4:1 oranında (kan: kristaloid) karıştırılmasıyla elde edilir. En büyük avantajlarından biri basit olmasıdır. Çünkü kan tamponlar, serbest radikal uzaklaştırıcılar, metabolik substratlar, kolloidler ve hemoglobin gibi yararlı maddeler içerir. Dolayısıyla daha az katkı maddesi gerektirir [34].

Kan kardiyoplejisi soğuk (20°C), sıcak (37°C) ve ılık (29°C) olmak üzere üç tiptir [68]. Kardiyak arrest sağlanması için potasyum konsantrasyonu indüksiyon için yaklaşık 20 mmol/L, tekrarlayan dozlarda ise 10 mmol/L' dir [54]. Rutin kullanımda ilk doz 10 ml/kg olacak şekilde 250-300 ml/dk hızla verilir. Sonrasında her 20 dakikada bir 3- 4 ml/kg olarak verilir [69]. Reperfüzyon hasarını azaltmak için aort klempinin alınmadan hemen önce terminal sıcak kan kardiyoplejisi (hot shot) verilmesi ısıya bağımlı enzimatik ve metabolik fonksiyonları düzeltir. Miyokardın oksijen alımını ve kullanımını artırır [70].

Kan kardiyoplejisi için ideal hematokrit düzeyi miyokardın ısısına ve uygulama sıklığına göre değişebilir. Kristaloid oranı minimal düzeyde tutularak hematokrit seviyesinin yüksek tutulduğu kan kardiyoplejisine mikropleji denir. Düşük hemodilüsyon miyokardiyal ödemi azaltır ve ameliyat sonrası sol ventrikül (LV) fonksiyonunu iyileştirir [34].

Kristaloid Kardiyopleji

Organik madde (protein, kan vb) içermeyen belli oranlarda elektrolit içeren kristaloid kardiyopleji solüsyonları içerdikleri elektrolit kompozisyonuna göre intraselüler (hücre içi) ve ekstraselüler (hücre dışı) olmak üzere iki gruba ayrılır [68]. Kristaloid kardiyopleji solüsyonlarının viskozitesi düşük olduğu için daha hızlı kardiyak arrest sağlar [2]. Sadece çözülmüş oksijen taşıdıkları için bu az miktardaki oksijen düşük ısıda miyokardiyal koruma için yeterlidir. Bu yüzden kristalloid çözeltiler miyokardiyal hipotermi stratejileri ile birlikte kullanılmalıdır. Tamamen üretim olduğundan içeriğindeki tüm komponentler kontrol edilebilir. İlave edilen katkı maddeleri sayesinde çok iyi miyokardiyal koruma sağlayabilir. Ancak her katkı maddesi kardiyoplejinin karmaşıklığını artırır [34].

İntraselüler solüsyonlar hücre içi alanı taklit eden elektrolit içeriğine sahiptir. Sodyum ve Ca^{2+} konsantrasyonu çok düşüktür ya da hiç yoktur [54]. Düşük Na^+ konsantrasyonunun yararı hiperozmolarite oluşturmadan birçok koruyucu ajanın ilave edilmesine izin veren ozmotik bir boşluk bırakmasıdır. Günümüzde ağırlıklı olarak kalp nakli sırasında izole organ koruması için kullanılan Bretschneider (Custoduol, HTK) solüsyonu en popüler olanıdır [34]. Custoduol (HTK) etkinliği 2-3 saat süren ve bu nedenle tek doz olarak uygulanabilen bir solüsyondur [71]. $27^{\circ}C$ 'nin altındaki sıcaklıklar kalsiyum paradoksunu önlediği için HTK sadece iyi kontrol edilen sabit hipotermik koşullar altında kullanılmalıdır [72].

Ekstraselüler solüsyonlar ise hücre içi çözeltinin aksine hücre dışı iyon konsantrasyonu ile uyumlu elektrolit içeriğine sahiptir. Normal ya da normalin üzerinde Na^+ ve Ca^{2+} içerir [69]. Hücre dışı solüsyonlar hücre zarını kısmen depolarize etmek, böylece hızlı sodyum kanallarını etkisiz hale getirmek ve bir aksiyon potansiyelin oluşumunu önlemek için öncelikle yüksek konsantrasyonlarda (10-40 mmol/L) K^+ içerir [72].

St. Thomas II (Plegisol) en popüler hücre dışı kristalloid kardiyoplejidir. Sadece kristaloid çözelti olarak ya da kan ile birleştirilerek kullanılan potasyum bazlı bir solüsyondur [73]. Optimal hücre dışı K^+ konsantrasyonuna sahiptir [54]. Birçok

merkez genellikle solüsyona ekstra K⁺ ekler ve tipik olarak 4:1 (kan: kristaloid) oranla kan ile birleştirir. Tipik olarak kros klemp süresince arresti devam ettirmek ve miyokardiyal koruma için her 20 dakikada bir tekrarlanır [73].

Del Nido kardiyopleji solüsyonu 1990' larda Pedro Del Nido ve Pittsburg üniversitesindeki ekibi tarafından geliştirildi ve 1994 yılından beri Boston çocuk hastanesinde kullanılmakta olup 2003' ten itibaren de erişkin hastalarda başarıyla kullanılmaktadır [6]. Yüksek miktarda K⁺ ve Na⁺ içerirken Ca²⁺ içermeyen bir hücre dışı kardiyopleji solüsyonudur. Bir sodyum kanal blokerinin kullanımı ile kardiyak miyosit zarının polarizasyonu del- Nido kardiyoplejinin temelidir [74].

Tablo 1. Del Nido kardiyopleji solüsyonunun kristaloid bileşeni [75].

Del Nido Kardiyopleji Solüsyonu		
Plasma-Lyte A 1000 ml (Baz Solüsyon)	Na ⁺ (mEq/L)	140
	K ⁺ (mEq/L)	5
	Mg ²⁺ (mEq/L)	3
	Cl ⁻ (mEq/L)	98
	Asetat	27
	Glukonat	23
%20 Mannitol(ml)		16.3
%50 Magnezyum Sülfat(ml)		4
%8.4 Sodyum Bakarbonat(ml)		13
Potasyum Klorür(2mEq/ ml)		13
%1 Lidocain(ml)		13

Del Nido kardiyopleji solüsyonu kan ile 4:1 (kristaloid: kan) oranında 90 dk boyunca miyokardiyal koruma sağlamak için 20 ml/kg dozda, 100-200 mmHg basınçla ve 200-300 ml/dk akış hızıyla verilir. Hipotermi ile kombine olarak kullanılır [6].

Bazı klinikler, kristaloid: kan oranlarını ve iyon konsantrasyonlarını modifiye ederek kullanmışlardır. Çalışmaların çoğu 4:1 oranında olsa da 1:8 ve 1:4 (kristaloid: kan) oranında olan çalışmalar mevcuttur [76-78]. Modifiye del Nido uygulamasında karışımdaki kan miktarı arttırılarak oksijen sunumu ve tamponlama kapasitesinin arttırılması amaçlanmıştır [74].

Günümüzde kullanılan solüsyonların içerikleri ile ilgili genel bir konsensus olmayıp solüsyonların içerikleri kullanılan merkezlere göre değişiklikler gösterebilmektedir [79].

Tablo 2. Kardiyoplejiye ilave edilen katkı maddeleri ve etkileri [34, 79].

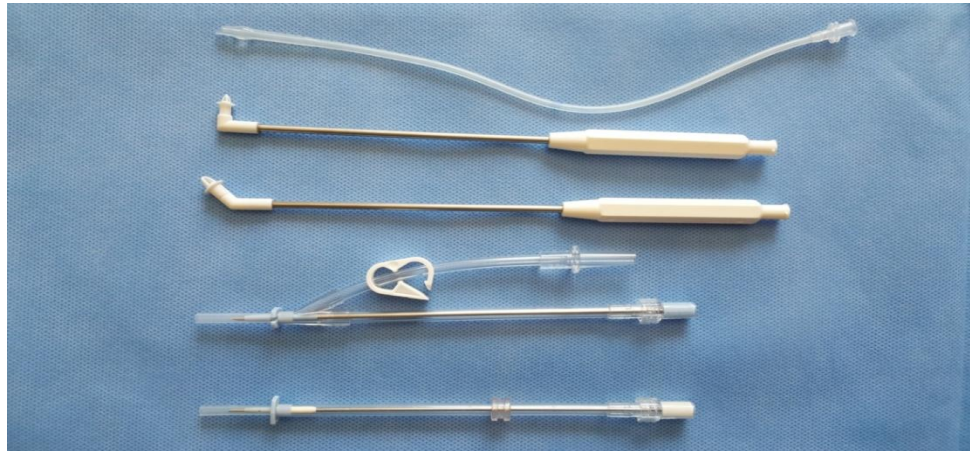
Katkı Maddesi	Etkisi
Mannitol	Ozmotik diüretik, miyokardiyal ödemi azaltır.
Lidokain / Prokain	Hücre zarını sabitleyiciler, aritmi indükler, antiaritmiktir.
Kalsiyum	Membran stabilizatör etki, kalsiyum paradoksunu önler.
Magnezyum	Membran stabilizatör etki, aritmi indükler.
Glutamat / Aspartat	Krebs siklusuna substrat sağlar.
Nitrogliserin	Vazodilatasyon yapar.
Kalsiyum kanal blokerleri	Membran stabilizasyonu yapar.
SOR süpürücüleri	Miyokardı serbest oksijen radikal hasarından korur.
THAM/Histidin	Tampon görevi görür, hücre içi asidozu önler.
Glukoz	Metabolik substrat sağlar.

2.4.2.2. Kardiyopleji İletim Yolları

Aortik kros klemp esnasında optimal miyokardiyal koruma elde etmek için, kardiyoplejik çözeltinin bileşiminin yanında aynı derecede öneme sahip ikinci konu ise tüm iskemik periyod sırasında yeterli diyastolik arrestin devamı için tekrarlayan dozların zamanında verilmesi, aort kapak stenozunda ve özellikle hipertrofik miyokardiyumda olduğu gibi her kardiyak patolojiye özgü bir takım önlemlerin alınmasıdır [72].

Antegrad Yol

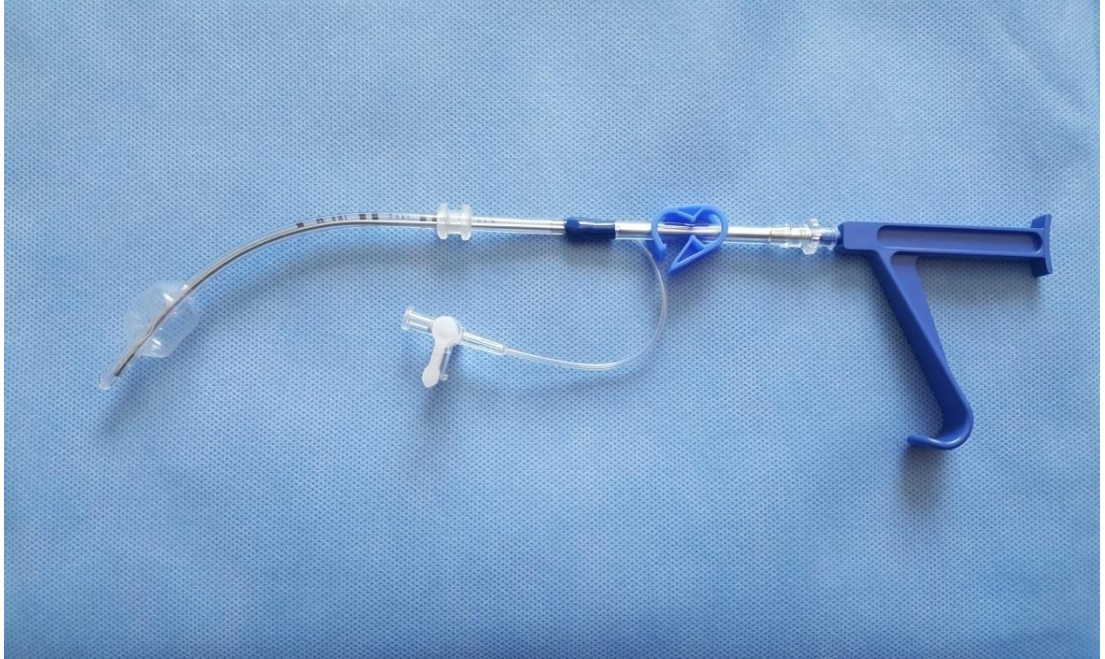
Kardiyoplejinin ilk uygulama yolu olan antegrad yol günümüzde yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir [54]. Bu yolla kardiyopleji aort kökünden, koroner ostiyumlardan ya da distal anastomozlardan sonra greftlerden koronerler yoluyla belli bir akım ve basınçta miyokarda verilir. Hızı genellikle 150 ml/dk /m^2 dir. Hızlı infüzyon dağınık dağılım ve düşük korumaya neden olduğu gibi düşük perfüzyon basıncı da eşit olmayan dağılıma neden olabilir. Bu nedenle perfüzyon basıncı genellikle 70-100 mmHg aralığında tutulmalıdır [34]. Bununla birlikte, ödem oluşumunu önlemek için arrest kalpte kardiyoplejinin reinfüzyonları sırasında, daha düşük bir basınç (50 mmHg) önerilir [72]. Ciddi koroner arter hastalığı veya aort kapak yetmezliği durumunda aort kökü yolu ile verilen kardiyopleji yeterli olmayabilir. Eğer aort kapak yetmezliği varsa koroner arterleri perfüze etmek için yeterli basınç oluşturmak zordur. Ayrıca kardiyoplejinin sol ventriküle akışı ile ventrikül duvar gerginliği artar. Bu durum subendokardiyum perfüzyonunun bozulmasına neden olur. Bu yüzden aort cerrahisinde kardiyopleji aortotomi yapıldıktan sonra koroner ostiyumlara yerleştirilen özel bir kanül ile direkt verilebilir. Koroner arterlerde ciddi oklüzyon varlığı aort kökünden verilen kardiyoplejinin düzensiz dağılımına neden olabilir. Bu durumda her distal anastomozdan sonra greftten ek doz kardiyopleji verilebilir [34].



Şekil 3. Antegrad kardiyopleji kanülleri.

Retrograd Yol

Bu yöntemde kardiyoplejik solüsyon koroner sinüse yerleştirilen retrograd kardiyopleji kanülünden koroner venler yoluyla miyokarda verilir. Sol ana koroner arter hastalığı veya aort yetmezliği nedeniyle antegrad yolla efektif kardiyoplejik dağılımın olamayacağı düşünülen hastalarda miyokardiyumun yeterli miktarda perfüze olmasını sağlar. En büyük avantajlarından biri de ameliyatın akışı kesintiye uğramadan ek dozların uygulanabilmesidir [34]. Fakat sağ ventrikülü drene eden koroner venlerin yapısı koroner sinüs sisteminden ayrı olduğu için sağ ventrikül yeterince korunamayabilir. Ayrıca LV' de antegrad uygulamaya göre yeterli kapiller perfüzyon sağlanamaması nedeni ile tek başına kullanımı yetersiz olabilir [80]. Kardiyopleji retrograd yoldan verilirken perfüzyon basıncı 20-40 mmHg arasında tutulmalıdır. Basıncın 40 mmHg'dan yüksek olması koroner sinüs yaralanmasına ve miyokard ödemeine neden olabilir [81].



Şekil 4. Retrograd kardiyopleji kanülü.

2.4.2.3. Hipotermi

Hipotermi miyokardın bazal metabolizma hızını düşürerek oksijen talebini azalttığı için miyokard koruma yöntemlerinde vazgeçilmez bir gerekliliktir [51]. Miyokard ısısındaki her 10 °C' lik düşüş miyokardın oksijen tüketimini % 50 azaltır [34]. Yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin gerileme oranı doğrudan sıcaklıkla ilişkilidir, sıcaklık ne kadar düşük olursa kayıp o kadar yavaş olmaktadır [72].

Kalbi soğutmak için çeşitli yöntemler vardır ve kullanılan teknik hipotermimin etkinliğini etkileyebilir. Sistemik hipotermi, topikal hipotermi ve kardiyoplejik solüsyonların koroner dolaşıma soğuk olarak verilmesi ile kardiyak soğuma sağlanabilir [34].

Kardiyopulmoner baypasta sistemik soğutma miyokardiyal ısıyı düşürebilir ancak süreç yavaştır. Bununla birlikte sistemik dolaşımın sağ atriyuma geri dönüşü nedeniyle sistemik hipotermi olmadan miyokardı soğutmak istenmeyen miyokardiyal ısınmaya neden olabilir. Topikal hipotermi perikardiyal kavite ve kalp üzerine buzlu serum fizyolojik dökülerek veya soğuk sürekli serum fizyolojik verilerek yapılabilir. Buzlu serum fizyolojik ile uzun süreli temastan dolayı miyokard dokularında ve frenik sinirde hasar oluşabilir. Buna karşın perikard içine sürekli soğuk serum fizyolojik uygulaması ile daha homojen bir soğutma sağlanabilir ve buzlu çözeltilerin kullanımına göre daha az komplikasyon gelişebilir [34].

Sadece hipotermi ile etkin bir miyokardiyal koruma sağlanamaz. Miyokardı soğutma sırasında oluşabilecek ventriküler fibrilasyon miyokardın enerji ihtiyacını arttıracaktır. Hipotermi tek başına miyokardın oksijen tüketimini %10 düşürürken kardiyoplejik arrest ile uygulandığında %97 oranında azalma saptanmıştır. Miyokardın oksijen tüketimi en çok 37°C ile 28°C arasındaki derecelerde olur. Daha derin hipotermi nispeten daha az kazanç sağlar ve hipotermi ile ilişkili komplikasyonların gelişimine yol açabilir [81]. Miyokardiyal soğutma için yaygın olarak 4°C-10°C'lik kardiyopleji solüsyonları kullanılırken miyokard ısı hızla 15°C -16°C'ye kadar düşer [34]. Soğuk kardiyoplejik solüsyonların infüzyonu, daha hassas olan subendokardiyumun topikal hipotermiden daha hızlı ve daha iyi soğutulmasını

sağlar [72]. Hipoterminin avantajları yanında dezavantajları da olduğu unutulmamalıdır [61].

Tablo 3. Hipoterminin dezavantajları [61].

Hipoterminin Dezavantajları
1. Kanın viskozitesi artar, dolaşım yavaşlar, staz artar.
2. Pulmoner komplikasyon oranı artar.
3. Hemoraji ve yaygın damar içi pıhtılaşma riski artar.
4. CO ₂ çözünürlülüğü artar.
5. Alkalozu yol açar.
6. Oksihemoglobin eğrisi sola kayar, dokulara O ₂ verilmesi zorlaşır.
7. Hiperglisemi oluşur.
8. Reperfüzyon hasarı ve reperfüzyon aritmisi oluşabilir.
9. Na ⁺ K ⁺ ATPaz inhibisyonu ile miyokardiyal ödem oluşabilir.

Kardiyopleji solüsyonlarının ısısı hakkındaki tartışmalar miyokardiyal korumanın en önemli konularından biridir. Kristaloid kardiyopleji kullanımında, solüsyonun 4°C -10 °C aralığında verilmesi konusunda fikir birliği mevcuttur [61]. Ancak kan kardiyoplejisi için ideal ısı tartışmalıdır. Sıcaklık dokulara verilen oksijeni etkileyen önemli bir faktördür. 20°C' de kan kardiyoplejisindeki toplam oksijen içeriğinin sadece %50'si dokulara verilirken bu değer 10°C' de %30'lara düşmektedir [54]. Kan kardiyoplejisinin 20°C' de en etkin olduğu, 10°C' nin altında kristaloid kardiyoplejiye üstünlüğü olmadığı, 4°C' nin altında ise kristaloid kardiyoplejinin daha üstün olduğu bildirilmiştir [61].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, tanımlayıcı retrospektif çalışma niteliğindedir.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zaman

Araştırmamız, SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Aralık 2017-Aralık 2018 yılları arasında koroner arter baypas greftleme (KABG) ameliyatı yapılan olguların geriye dönük dosya kayıtlarının arşiv ve veritabanı incelenerek yapılmıştır.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmamızın evreni, SBÜ Ankara Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Aralık 2017-Aralık 2018 yılları arasında elektif KABG ameliyatı yapılan hastalardan, örnekleme ise 30-75 yaş arası erişkin hastalardan oluşmaktadır.

Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Koroner arter baypas greftleme cerrahisi (KABG) olan hastalar,
2. Aort kros klemp (AKK) süresi 70 dakika ve üzeri olan hastalar,
3. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %35 ve üstü olan hastalar.

Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

1. KABG dışında ek cerrahi girişim (kapak cerrahisi, aort cerrahisi,) yapılan hastalar,
2. Son 3 hafta içerisinde miyokard infarktüsü (MI) geçirmiş hastalar,
3. Kronik böbrek yetmezliği (KBY), ileri kronik obstrüksiyon akciğer hastalığı (KOA), orta ve ciddi pulmoner arter hipertansiyonu (PAH) olan hastalar,
4. Acil olarak KABG ameliyatına alınan hastalar,
5. Malignitesi olan hastalar,
6. Karaciğer yetmezliği olan hastalar ,

Çalışmaya dahil edilen 40 hasta ‘modifiye del Nido kardiyopleji solüsyonu’ kullanılan hasta grubu (MDN, n:20) ve ‘St. Thomas II kardiyopleji solüsyonu’ kullanılan hasta grubu (ST II, n:20) olarak iki ayrı gruba ayrılmıştır. Her iki grup için hasta seçimi basit randomizasyon yöntemiyle yapılmıştır.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait preoperatif, intraoperatif ve postoperatif veriler; ameliyat notları ve yoğun bakım hasta takip formları, anestezi formları, perfüzyon formları ve hastane veri tabanından elde edilmiştir.

3.5.Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1.Bağımsız değişkenler

Yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, hipertansiyon (HT), diyabet (DM).

3.5.2.Bağımlı değişkenler

Peoperatif-postoperatif ekokardiyografide EF, Peoperatif-postoperatif CK-MB, Troponin I, kan gazı değerleri, AKK süresi, KPB süresi, inotrop ihtiyacı, defibrilasyon, pacemaker ve IABP gereksinimidir.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Çalışma Protokolü

Çalışma hastaları modifiye del Nido kardiyopleji solüsyonu (MDN) grubu ve St. Thomas II kardiyopleji solüsyonu (ST II) grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her grup için 20 hasta belirlenip toplam 40 hasta çalışıldı. Araştırma verileri elektif koşullarda KABG ameliyatı olmuş, AKK süresi en az 70 dakika ve ameliyat öncesi ekokardiyografide EF yüzdesi yine en az %35 olan 30-75 yaş aralığındaki hastaların kayıtlarından alındı.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, metre kare cinsinden vücut yüzey alanları (VYA), DM, HT gibi verileri, yapılan ameliyat, vücut ısısı, AKK ve KPB süreleri gibi ameliyat verileri, yoğun bakım ve hastane yatış süreleri kaydedildi. Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif EF değerleri, preoperatif ve postoperatif 6, 12, 24 ve 48. saat troponin I ve CK-MB değerleri, AKK öncesi ve sonrası Hb değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca AKK sonrası defibrilasyon, inotrop, pacemaker ve İABP gereksinimi olup olmadığına bakıldı.

3.6.2. Anestezi Protokolü

Tüm hastalarda premedikasyon olarak ameliyathanede damar yolu açıldıktan sonra intravenöz olarak 0,05-0,1 mg/kg midazolam verildi. Her hastada 5 kanallı EKG ve SpO₂ monitörizasyonu ile birlikte nondominant elde SpO₂ probu ile allen testi yapılarak ve prop, test yapılan elde bırakılarak radyal arter korundu. Ayrıca EF≤%50 ise İABP için gerekli pompa EKG elektrotları da takılarak monitörizasyon yapıldı. İki periferik venöz yol ve invaziv arter açılması sonrası anestezi indüksiyonu için propofol 2-2,5 mg/kg, lidokain 1 mg/kg, fentanil 5-10 mcg/kg, midazolam 0,05-0,2 mg/kg, veküronyum bromür 0,1 mg/kg anestezi idamesi için ise 0,03-0,1 mcg/kg/dk remifentanil infüzyonu ve O₂ (%60) + medikal air (4 bar %40) + sevofluran (% 0,5-3,5) verildi. Ventilasyon, basınç kontrol modunda, tepe hava yolu basıncı 20 cmH₂O'dan yüksek olmayacak ve 6-8 ml/kg tidal volüm oluşturacak şekilde oksijen-hava karışımı ile sağlandı. Tüm hastalara ultrasonografi

kılavuzluğunda santral venöz kateterizasyonu yapılmıştır. Perikardın açılmasıyla hastanın ölçülen aktive koagülasyon zamanı (ACT) değerine göre ACT 480 sn ve üzeri olacak şekilde 3-5 mg/kg heparin yapıldı. Heparin KPB sonrası protamin ile nötralize edildi.

3.6.3. Cerrahi Yöntem

Tüm hastalarda median sternotomi sonrası sol internal mammaryan arter (LİMA) ile birlikte preoperatif olarak izlenen koroner anjiyografide alınan karar doğrultusunda radyal arter (RA) ve/VEYA safen ven (SV) greft olarak hazırlandı. Perikard açıldıktan sonra tam doz heparinizasyon yapıldı. Kardiyopulmoner baypas için uygun ACT değerinden sonra asendan aortaya arter, sağ atriyumuna two stage venöz ve antegrad kardiyopleji için aort köküne aortik root kanülasyonu yapıldı. Kanülasyon sonrası KPB başlatıldı. Aortik kros klemp konulduktan sonra distal anastomozlar devamlı sütür tekniği ile yapıldı. Kros klemp kalktıktan sonra proksimal anastomozlar asendan aortaya side klemp altında yapıldı. Operasyonun tamamlanmasıyla KPB sonlandırılıp dekanüle edildi. Kanama kontrolü sonrası drenler ve pace teli konduktan sonra sternum 4 adet figure of eight 5 numara çelik tel ile yaklaştırıldı. Katlar anatomik planda usulüne uygun olarak kapatılarak tam invaziv monitörizasyon altında yoğun bakıma nakledildi.

3.6.4. Perfüzyon Protokolü

Kardiyopulmoner baypas için roller pompa ve membran oksijenatör kullanılmıştır. Tüm çalışma hastaları için pompa prime solüsyonu 1000 ml ringer laktat, 500 ml gelofusine, 100 ml %20 mannitol ve 50 mg heparin ile hematokrit değeri % 20-25 olacak şekilde hazırlandı. Pompa akım hızı 2,4 L/ m²/ dk ile hesaplandı. Kardiyopulmoner baypas başladıktan sonra kardiyopleji solüsyonu hazırlandı ve hasta vücut ısısı 28°C-32°C'de tutuldu. Ardından aortaya kros klemp konduktan hemen sonra antegrad kardiyopleji verilerek diastolik arrest sağlandı. Kardiyopulmoner baypas boyunca belli aralıklarla kan gazı ve ACT takibi yapıldı. Kros klemp alınmasına yakın hasta vücut ısısı tekrar yükseltilmeye başlandı. Kros

klemp alındıktan sonra ventriküler fibrilasyon varlığında defibrilasyon yapıldı. Uygun ısı ve hemodinamide KPB'dan çıkıldı. Eğer KPB desteği ve volüm replasmanına rağmen arter basıncı düşükse inotrop ajan başlandı. İnotropik ajanların yetersiz kaldığı durumlarda ise İABP kullanıldı.

3.6.5. Kardiyopleji Solüsyonları

Kliniğimizde açık kalp ameliyatlarında iki farklı kardiyopleji solüsyonu kullanılmaktadır. Çalışma gruplarımızdan birinde St. Thomas II kardiyopleji solüsyonu olarak 1000 ml'lik hazır preparat olan Plegisol kullandı. Kullanmadan önce her 1000 ml içerisine 10 ml sodyum bikarbonat (%8,4 NaHCO₃) ilave edildi. İndüksiyon için AKK sonrası aort kökünden antegrad yolla, 80-100 mmHg basınçla ve 15ml/kg olacak şekilde coil'li kardiyopleji setiyle soğuk olarak infüze edildi. Her 20 dakikada bir reinfüzyonu yapıldı. İdame dozlarında ise 100 ml plegisol + 300 ml kan + 3. 5 mEq potasyum klorid (%7,5 KCl) karışımı soğuk olarak verilirken AKK alınmadan hemen önce sıcak (hot shot) olarak verilmiştir. Diğer çalışma grubunda kullandığımız modifiye del Nido kardiyopleji solüsyonunu ise kliniğimizde 900 ml İsolayte S solüsyonu içerisine del Nido formülasyonundaki elektrolitler belli konsantrasyonlarda ilave edilerek hazırlanmıştır. Isolyte S solüsyonu 141 mEq/L sodyum, 5 mEq/L potasyum, 3 mEq/L magnezyum, 98 mEq/L klorid, 27 mEq/L asetat ve 23 mEq/L glukonat içerir. Çözeltinin ozmolaritesi 295 mOsm/L ve pH'ı 7,40'dır. İndüksiyonda 20 ml/kg olacak şekilde, 300 ml del Nido 700 ml kan ile karıştırılarak antegrad yolla, 80-100 mmHg basınçla soğuk olarak verilmiştir. İlk idame doz 90 dakika sonra, daha sonraki idame dozları ise 50 dakika arayla 500 ml olarak verilmiştir. Bu grupta hot shot uygulanmamıştır. Her iki grupta da kardiyopleji verilirken kalbin üzerine buz haline getirilmiş serum fizyolojik dökülerek topikal hipotermi yapılmıştır.

Çalışmada kullanılan modifiye del Nido ile St Thomas II kardiyopleji solüsyonlarının içeriği tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Uygulanan kardiyopleji solüsyonlarının içeriği.

İçerik	MDN	ST II
K ⁺ (mEq/L)	40	16
Na ⁺ (mEq/L)		110
Ca ²⁺ (mEq/L)		2. 4
Mg ²⁺ (mEq/L)	15	32
Cl ⁻ (mEq/L)		160
NaHCO ₃ (mEq/L)	15	10
%20 Mannitol(ml/L)	18	
%2 Lidocain(ml/L)	7	

3.7. Verilerin Değerlendirilmesinde Kullanılan Yöntemler

Değişkenlerin analizinde SPSS 22. 0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanılmıştır. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bağımlı iki grubun nicel verilere göre karşılaştırılmasında Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbiriyle karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler tablolarda ortalama \pm ss (standart sapma) ve medyan kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterilmiştir. Değişkenler p değeri *0,05 önem düzeyinde anlamlı, **0,01 önem düzeyinde anlamlı kabul edilmiştir.

3.8. Araştırmanın Sınırlılıkları

Bu çalışmanın en büyük sınırlaması, retrospektif bir analizin doğasında var olan sınırlamalar ile nispeten küçük örneklem büyüklüğüne sahip olmasıdır.

4. BULGULAR

Çalışmaya KABG ameliyatı olan 30 (%75) erkek ve 10 (%25) kadın olmak üzere toplam 40 hasta dahil edilmiştir. Toplam hasta sayısında erkek hasta sayısı daha fazla olmakla birlikte gruplar arasında cinsiyet dağılımında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,465 > \alpha=0,05$). Yine KABG cerrahisi uygulanan hastalarda baypas edilen damar sayısı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir ($p=0,339 > \alpha=0,05$) (Tablo 5).

Tablo 5. Operasyon ve cinsiyet dağılımı.

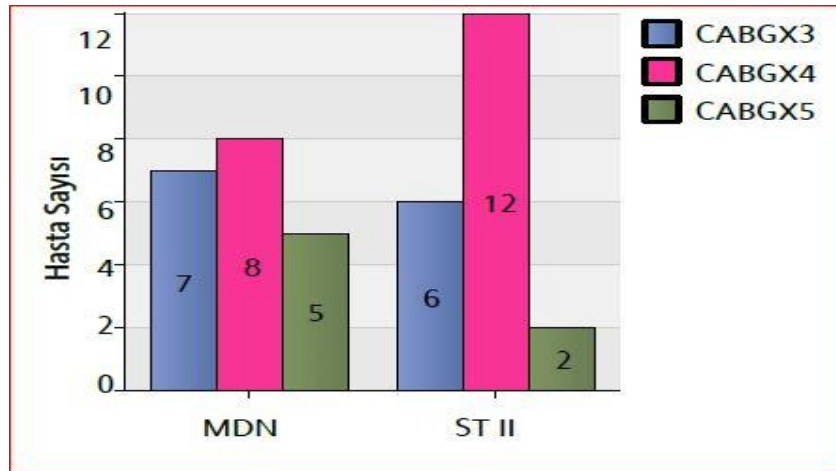
	MDN	ST II	Toplam	p Değeri
Erkek	14 (% 35)	16 (% 40)	30 (% 7 5)	
Kadın	6 (% 15)	4 (% 10)	10 (% 25)	0,465
Toplam	20 (% 50)	20 (%50)	40 (% 100)	
CABGX3	7 (% 17,5)	6 (% 15)	13 (% 32,5)	
CABGX4	8 (% 20)	12 (% 30)	20 (% 50)	
CABGX5	5 (% 12,5)	2 (% 5)	4 (% 17,5)	0,339
Toplam	20 (% 50)	20 (% 50)	40 (% 100)	

p: Ki-Kare bağımsızlık testi anlamlılık, *:0,05 önem düzeyinde anlamlı, **:0,01 önem düzeyinde anlamlı.

Hastaların gruplara göre cinsiyet ve baypas dağılımı grafik olarak aşağıda verilmiştir (Şekil 5 ve 6).



Şekil 5. Cinsiyet dağılımı.



Şekil 6. Baypas dağılımı.

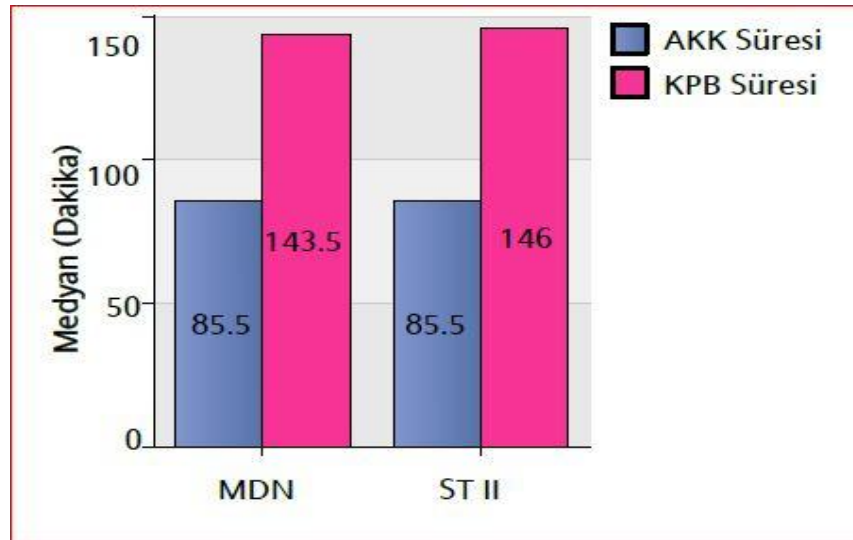
Yaş ve VYA dağılımına göre gruplar karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p=0,490$ ve $p=0,598 > \alpha=0,05$). Yine AKK ve KPB süreleri karşılaştırıldığında bu süreler MDN grubunda daha kısa olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı değildir ($p=0,968$ ve $p=0,808 > \alpha=0,05$). Hastalar ameliyat sırasında

uygulanan hipotermi derecesi açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,656 > \alpha=0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Demografik ve operatif değişkenler.

	MDN		ST II		p	TOPLAM	
	Medyan	$x \pm SS$	Medyan	$x \pm SS$		Medyan	$x \pm SS$
Değişkenler							
Yaş	58,50	58,40±8,49	59,50	60,35±9,18	0,490	59,00	59,38±8,78
VYA	1,95	1,96±0,12	1,93	1,93±0,23	0,598	1,95	1,94±0,18
AKK Süresi	85,50	93,10±21,76	88,50	95,60±25,35	0,968	87,00	94,35±23,36
KPB Süresi	143,50	145,95±39,33	146,00	149,00±38,85	0,808	146,00	147,48±38,61
Hipotermi	28,00	28,60 ± 1,47	28,00	28,40±1,05	0,656	28,00	28,50±1,26

x: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, p: Mann Whitney U testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem düzeyinde anlamlı, **:0,01 önem düzeyinde anlamlı.



Şekil 7. AKK ve KPB/ saat grafiği.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda ameliyat öncesi var olan kronik hastalıklar (HT, DM) karşılaştırıldığında HT ve DM için gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,752$ ve $p=0,736 > \alpha=0,05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların kronik hastalıklarına göre dağılımı.

	MDN	ST II	Toplam	p Değeri
HT				
Yok	10 (% 50,0)	11 (% 55,0)	21 (% 52,5)	0,752
Var	10 (% 50,0)	9 (% 45,0)	19 (% 47,5)	
Toplam	20 (% 100)	20 (% 100)	40 (% 100)	
DM				
Yok	13 (% 65,0)	14 (% 70,0)	27 (% 67,5)	0,736
Var	7 (% 35,0)	6 (% 30,0)	13 (% 32,5)	
Toplam	20 (% 100)	20 (% 100)	40 (% 100)	

p: Ki-Kare bağımsızlık testi anlamlılık, *:0,05 önem düzeyinde anlamlı, **:0,01 önem düzeyinde anlamlı.

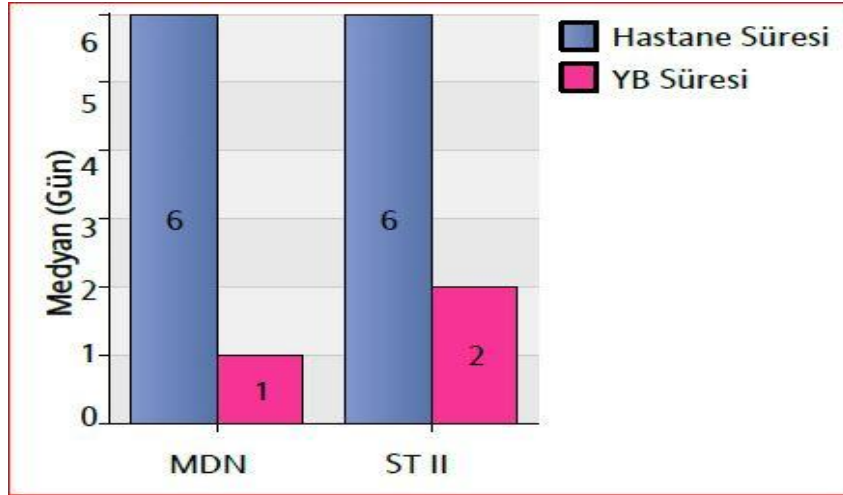
Hastalar hastanede ve yoğun bakımda yatış sürelerine göre değerlendirilmiş ve ST II grubu ile MDN grubu arasında hastanede kalış süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,820 > \alpha=0,05$). Yine her iki grup arasında yoğun bakımda kalış süreleri açısından da anlamlı bir fark yoktur ($p=0,060 > \alpha=0,05$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hastane ve yoğun bakım yatış süreleri.

	MDN		ST II		p	TOPLAM	
	Medyan	$x \pm SS$	Medyan	$x \pm SS$		Medyan	$x \pm SS$
Hastane Yatış Süresi	6,00	5,75±1,12	6,00	6,1±1,77	0,820	6,00	5,93±1,47
YB Yatış Süresi	1,00	1,60±0,88	2,00	2,30±1,22	0,060	2,00	1,95±1,11

x: aritmetik ortalama, SS: standart sapma, p: Mann Whitney U testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem düzeyinde anlamlı, **:0,01 önem düzeyinde anlamlı.

Gruplara göre hastaların yoğun bakım ünitesinde ve hastanede kalış süreleri grafik olarak aşağıda verilmiştir (Şekil 8).



Şekil 8. Yoğun bakım ve hastane/ gün grafiği.

Preoperatif EF ölçümleri benzer olan ($p=0,533 > \alpha=0,05$) iki gruptaki hastaların postoperatif EF ölçümleri karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($p=0,167 > \alpha=0,05$) (Tablo 9).

Tablo 9. EF için bağımsız iki grup karşılaştırmaları.

	MDN		ST II			TOPLAM	
EF	Medyan	$x \pm SS$	Medyan	$x \pm SS$	p+	Medyan	$x \pm SS$
Preop	60,00	58,10±6,21	60,00	55,90±8,84	0,533	60,00	57,00±7,62
Postop	60,00	57,35±6,64	57,50	54,10±8,36	0,167	60,00	55,72±7,63

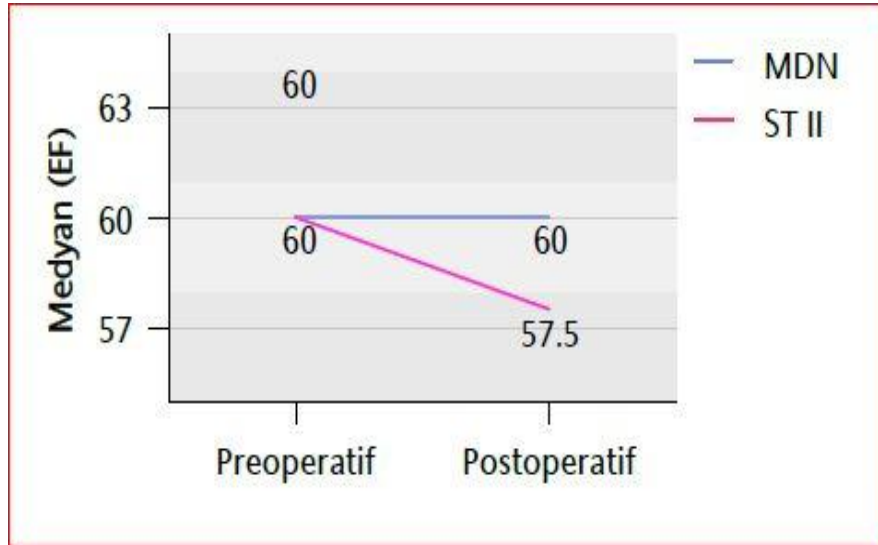
x: aritmetik ortalama, SS: standart sapma p+: Mann Whitney U testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem seviyesinde anlamlı, **:0,01 önem seviyesinde anlamlı.

Ancak postoperatif EF ölçümlerinde preoperatif ölçümlere göre MDN grubunda anlamlı olmayan ($p=0,083 > \alpha=0,05$), ST II grubunda ise istatistiksel olarak anlamlı olan bir azalma saptanmıştır ($p=0,033 < \alpha=0,05$) (Tablo 10).

Tablo 10. EF için bağımlı iki grup karşılaştırmaları.

	MDN		ST II		TOPLAM	
	z	p	z	p	z	p
Preop- Postop	-1,732	0,083	-2,132	0,033*	-2,747	0,006

z: Wilcoxon bağımlı gruplar işaret sıra test istatistiği, p: Wilcoxon bağımlı gruplar işaret sıra testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem seviyesinde anlamlı, **:0,01 önem seviyesinde anlamlı.



Şekil 9. EF karşılaştırma grafiği.

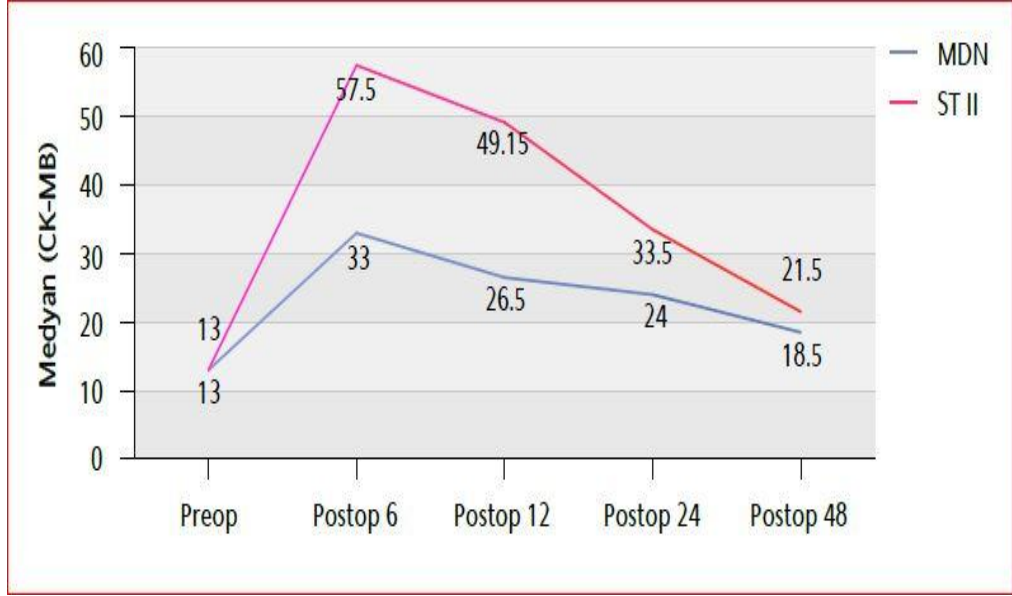
Hastaların preoperatif ve postoperatif CK-MB değerleri karşılaştırıldığında her iki grubun preoperatif CK-MB değerlerinin benzer olduğu saptanmıştır ($p=0,828 > \alpha=0,05$). İki grupta da ameliyat sonrası 6. saatte CK-MB değerlerinde yükselme şeklinde anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Yine her iki grupta postoperatif 12. saatte düşme eğilimi görülmüş, 24. ve 48. saatlerde düşüş devam etmiştir. Ameliyat sonrası 6, 12 ve 24. saatlerde ST II grubunun CK-MB değerlerinin MDN grubuna göre anlamlı seviyede daha yüksek olduğu saptanmıştır (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,001$, $p=0,007 < \alpha=0,01$). Bununla birlikte postoperatif 48. saatte iki grubun değerleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p=0,110 > \alpha=0,05$) (Tablo 11).

Tablo 11. CK-MB için bağımsız iki grup karşılaştırmaları.

CK-MB	MDN		ST II		p+	TOPLAM	
	Medyan	$x \pm SS$	Medyan	$x \pm SS$		Medyan	$x \pm SS$
Preop	13	15,70±10,28	13	14,52±6,11	0,828	13	15,11±8,37
Postop 6. saat	33	35,09±11,50	57,5	64,75±29,12	0,000**	40	49,92±26,51
Postop 12. saat	26,5	27,85±8,39	49,15	51,82±25,33	0,001**	31	39,83±22,23
Postop 24. saat	24	24,05±7,87	33,5	39,15±21,91	0,007**	26,5	31,60±17,96
Postop 48. saat	18,5	19,65±8,22	21,5	26,80±14,50	0,110	20	23,23±12,18

x : aritmetik ortalama, SS : standart sapma $p+$: Mann Whitney U testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem seviyesinde anlamlı, **:0,01 önem seviyesinde anlamlı.

Hastaların preoperatif ve postoperatif CK-MB değerlerinin gruplara göre değişimi grafik olarak aşağıda verilmiştir (Şekil 10).



Şekil 10. CK-MB karşılaştırma grafiği.

CK-MB için bağımlı iki grup karşılaştırmaları yapıldığında MDN grubunda postoperatif 24. saatteki CK-MB değeri postoperatif 12. saate göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermemişken ($p=0,069 > \alpha=0,05$) ST II grubunda ise anlamlı bir değişiklik saptanmıştır ($p=0,000 < \alpha=0,01$). Yine MDN grubunda postoperatif 48. saatteki değer ile preoperatif değer benzer iken ($p=0,050 > \alpha=0,05$) ST II grubunda anlamlı bir farklılık saptanmıştır ($p=0,004 < \alpha=0,01$) (Tablo 12).

Tablo 12. CK-MB için bağımlı iki grup karşılaştırmaları.

	MDN		ST II		TOPLAM	
	z	p	z	p	z	p
Preop-Postop 6. saat	-3,529	0,000**	-3,883	0,000**	-5,337	0,000**
Preop-Postop 12. saat	-3,492	0,000**	-3,846	0,000**	-5,230	0,000**
Preop-Postop 24. saat	-2,840	0,005**	-3,790	0,000**	-4,719	0,000**
Preop-Postop 48. saat	-1,962	0,050	-2,900	0,004**	-3,477	0,001**
Postop 6- Postop 12. saat	-2,768	0,006**	-3,212	0,001**	-4,317	0,000**
Postop 6- Postop 24. saat	-3,531	0,000**	-3,922	0,000**	-5,326	0,000**
Postop 6- Postop 48. saat	-3,325	0,001**	-3,921	0,000**	-5,229	0,000**
Postop 12- Postop 24. saat	-1,816	0,069	-3,646	0,000**	-5,511	0,000**
Postop 12- Postop 48. saat	-3,100	0,002**	-3,920	0,000**	-5,511	0,000**
Postop 24- Postop 48. saat	-2,860	0,004**	-3,513	0,000**	-4,342	0,000**

z: Wilcoxon bağımlı gruplar işaret sıra test istatistiği, p: Wilcoxon bağımlı gruplar işaret sıra testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem seviyesinde anlamlı, **:0,01 önem seviyesinde anlamlı.

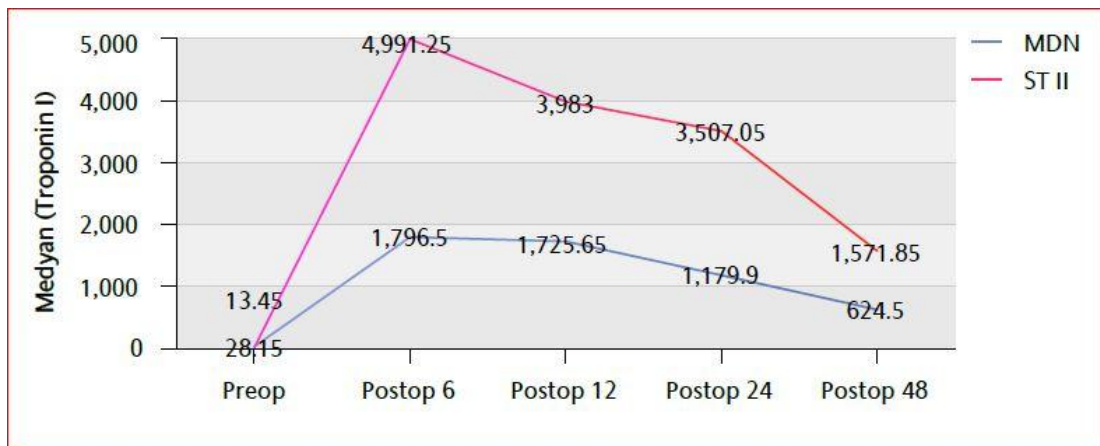
Hastaların preoperatif ve postoperatif troponin I değerleri karşılaştırıldığında her iki grubun preoperatif troponin I değerlerinin benzer olduğu saptanmıştır ($p=0,262 > \alpha=0,05$). Her iki grupta da postoperatif 6.saatte istatistiksel anlamlılık seviyesinde artış gözlenmiştir. Yine her iki grupta postoperatif 12.saatte troponin I seviyesi düşme eğilimi göstermiş ve postoperatif 24. ve 48.saatlerde de düşüşün devam ettiği saptanmıştır. Sonuç olarak postoperatif 6. 12. 24. ve 48.saatlerde ST II grubunda troponin I değerlerinin MDN grubuna göre istatistiksel anlamlılık seviyesinde daha yüksek seyrettiği saptanmıştır (sırasıyla $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,002$, $p=0,005 < \alpha=0,01$) (Tablo 13).

Tablo 13. Troponin I için bağımsız iki grup karşılaştırmaları.

Troponin I	MDN		ST II		p+	TOPLAM	
	Medyan	$x \pm SS$	Medyan	$x \pm SS$		Medyan	$x \pm SS$
Preop	28,15	162,41±296,43	13,45	47,62±58,06	0,262	17,40	105,01±218,70
Postop 6. saat	1796,5	2088,41±1285,42	4991,25	5041,53±3261,44	0,002**	2479,95	3564,97±2867,62
Postop 12. saat	1725,65	2066,07±1310,12	3983,00	5141,35±3443,94	0,002**	2625,00	3603,71± 3006,57
Postop 24. saat	1179,9	1380,80±898,55	3507,05	3635,34±2662,38	0,002**	1730,00	2508,07±2269,34
Postop 48. saat	624,5	781,91±509,70	1571,85	1938,21±1693,45	0,005**	989,00	1360,06±1366,20

x: aritmetik ortalama, SS: standart sapma p+: Mann Whitney U testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem seviyesinde anlamlı, **:0,01 önem seviyesinde anlamlı.

Hastaların preoperatif ve postoperatif troponin I değerlerinin gruplara göre değişimi grafik olarak aşağıda verilmiştir (Şekil 11).



Şekil 11. Troponin I karşılaştırma grafiği

Troponin I için bağımlı iki grup karşılaştırmaları yapıldığında her iki grupta da postoperatif 12.saattaki troponin I değerleri postoperatif 6.saate göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik göstermediği saptanmıştır (MDN için $p=0,852 > \alpha=0,05$ ve ST II için $p=0,627 > \alpha=0,05$) (Tablo 14).

Tablo 14. Troponin I için bağımlı iki grup karşılaştırmaları.

	MDN		ST II		TOPLAM	
	z	p	z	p	z	p
Preop-Postop 6. saat	-3,920	0,000**	-3,920	0,000**	-5,511	0,000**
Preop-Postop 12. saat	-3,920	0,000**	-3,920	0,000**	-5,511	0,000**
Preop-Postop 24. saat	-3,920	0,000**	-3,920	0,000**	-5,511	0,000**
Preop-Postop 48. saat	-3,771	0,000**	-3,920	0,000**	-5,457	0,000**
Postop 6- Postop 12. saat	-0,187	0,852	-0,485	0,627	-0,645	0,519
Postop 6- Postop 24. saat	-3,061	0,002**	-2,613	0,009**	-3,925	0,000**
Postop 6- Postop 48. saat	-3,771	0,000**	-3,883	0,000**	-5,403	0,000**
Postop 12- Postop 24. saat	-3,920	0,000**	-3,920	0,000**	-5,511	0,000**
Postop 12- Postop 48. saat	-3,920	0,000**	-3,920	0,000**	-5,511	0,000**
Postop 24- Postop 48. saat	-3,920	0,000**	-3,920	0,000**	-5,511	0,000**

z: Wilcoxon bağımlı gruplar işaret sıra test istatistiği, p: Wilcoxon bağımlı gruplar işaret sıra testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem seviyesinde anlamlı, **:0,01 önem seviyesinde anlamlı.

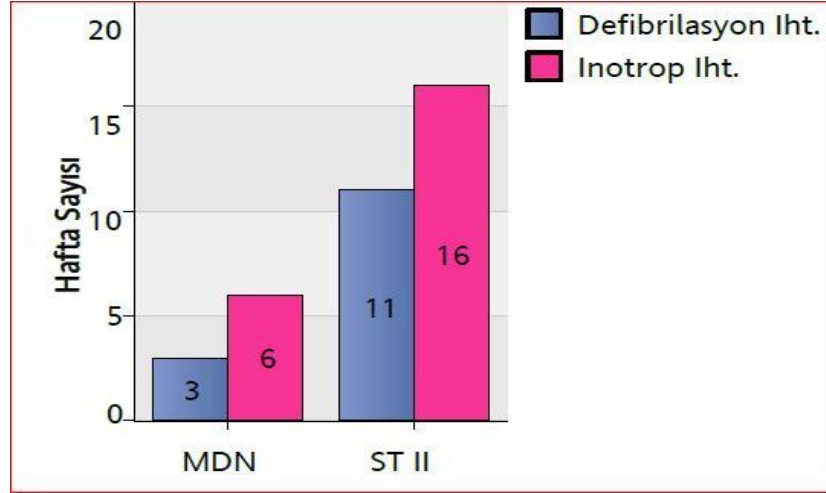
Hastalar inotrop, defibrilasyon, pacemaker ve İABP desteğine ihtiyaç duymaları açısından değerlendirilmiştir. St Thomas II grubundaki hastaların %80'i, MDN grubundaki hastaların ise sadece %30'unda pozitif inotrop ilaç desteğine gereksinim duyulduğu saptanmıştır ($p=0,001 < \alpha=0,01$). Yine ST II grubundaki hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede daha çok defibrilasyon işlemine ihtiyaç duyulduğu saptanmıştır ($p=0,008 < \alpha=0,01$). Gruplar arasında hem pacemaker hem de İABP desteğine duyulan ihtiyaç bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p=0,500$ ve $p=0,500 > \alpha=0,05$) (Tablo 15).

Tablo 15. Postoperatif inotrop, defibrilasyon, pacemaker ve İABP İhtiyacı.

İnotrop İhtiyacı	MDN	ST II	Toplam	p Değeri
Almadı	14 (% 70,0)	4 (% 20,0)	18 (% 45)	
Aldı	6 (% 30,0)	16 (% 80,0)	22 (% 55)	0,001**
Toplam	20 (% 100)	20 (% 100)	40 (% 100)	
Defibrilasyon İhtiyacı	MDN	ST II	Toplam	p Değeri
Var	3 (% 15,0)	11 (% 55,0)	14 (% 35,0)	
Yok	17 (% 85,0)	9 (% 45,0)	26 (% 65,0)	0,008**
Toplam	20 (% 100)	20 (% 100)	40 (% 100)	
Pacemaker İhtiyacı	MDN	ST II	Toplam	p Değeri
Var	0 (% 0,0)	1 (% 5,0)	1 (% 2,5)	
Yok	20 (% 100,0)	19 (% 95,0)	39 (% 97,5)	0,500
Toplam	20 (% 100)	20 (% 100)	40 (% 100)	
İABP İhtiyacı	MDN	ST II	Toplam	p Değeri
Var	0 (% 0,0)	1 (% 5,0)	1 (% 2,5)	
Yok	20 (% 100,0)	19 (% 95,0)	39 (% 97,5)	0,500
Toplam	20 (% 100)	20 (% 100)	40 (% 100)	

p: Ki-Kare Bağımsızlık Testi Anlamlılık, *0,05 Önem Düzeyinde Anlamlı, **0,01 Önem Düzeyinde Anlamlı

Çalışmada pozitif inotrop ajana ve defibrilasyon işlemine gereksinim duyulan hasta sayılarının gruplara göre dağılımı aşağıdaki grafikte verilmiştir (Şekil 12).



Şekil 12. Defibrilasyon ve inotrop karşılaştırma grafiği.

Her iki grupta da KBP öncesi benzer olan Hb değerleri ($p=0,579 > \alpha=0,05$), AKK sonrası karşılaştırıldığında yine benzer seviyelerde olduğu saptanmıştır ($p=0,694 > \alpha=0,05$) (Tablo 16).

Tablo 16. Hb için bağımsız iki grup karşılaştırmaları.

	MDN		ST II		p+	TOPLAM	
	Medyan	$x \pm SS$	Medyan	$x \pm SS$		Medyan	$x \pm SS$
Hb							
KBP Öncesi	13,35	12,92±1,75	13,40	13,35±1,97	0,579	13,35	13,13±1,86
AKK Sonrası	6,95	7,02±0,98	7,20	7,29±1,37	0,694	7,10	7,15±1,18

x : aritmetik ortalama, SS : standart sapma $p+$: Mann Whitney U testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem seviyesinde anlamlı, **:0,01 önem seviyesinde anlamlı.

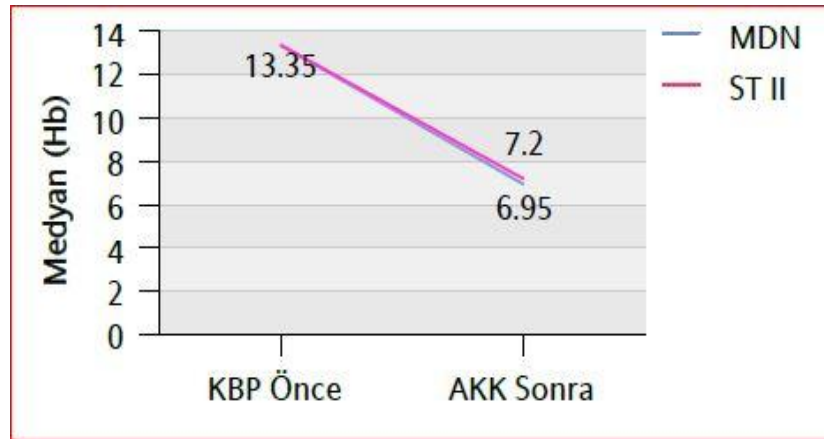
Hastaların KBP öncesi ve AKK sonrası Hb değerleri karşılaştırıldığında her iki grupta da AKK sonrasındaki Hb değerinin KBP öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığı saptanmıştır ($p=0,000$ ve $p=0,000 < \alpha=0,01$) (Tablo 17).

Tablo 17. Hb için bağımlı iki grup karşılaştırmaları.

	MDN		ST II		TOPLAM	
	z	p	z	p	z	p
KBP Öncesi -AKK Sonrası	-3,921	0,000**	-3,922	0,000**	-5,512	0,000**

z: Wilcoxon bağımlı gruplar işaret sıra test istatistiği, p: Wilcoxon bağımlı gruplar işaret sıra testi anlamlılık seviyesi, *:0,05 önem seviyesinde anlamlı, **:0,01 önem seviyesinde anlamlı.

Hastaların KPB öncesi ve AKK sonrası Hb değerlerinin gruplara göre değişimi grafik olarak aşağıda verilmiştir (Şekil 13).



Şekil 13. Hemoglobin karşılaştırma grafiği.

5. TARTIŞMA

Kardiyopulmoner baypasın klinik kullanımı kansız ve hareketsiz bir ortamda cerrahiyi mümkün kılmıştır. Bununla birlikte miyokardiyal koruma açık kalp cerrahisinin başarı oranını önemli ölçüde etkileyen önemli bir faktördür. Bu yüzden miyokardiyal korumanın yönetimi operasyonun başarısında anahtar rol oynayan, hem cerrahlar hem de perfüzyonistler için zorlu bir süreçtir. Tek başına yada kombine olarak kullanılan çeşitli teknikler olsa da ideal miyokard korunması için optimal yöntem hala tartışma konusudur. Miyokardiyal korumanın temelini oluşturan temel kavramlar hipotermi ve kardiyoplejik arrestir. Bu ilkeler kalp cerrahisinin başlangıcından itibaren kullanılmakla birlikte, kardiyopleji solüsyonunun içeriği, sıcaklığı, sıklığı ve verilme yolu ile ilgili halen günümüzde bir çok uygulama olduğu görülmektedir [3].

Belirli aralıklarla verilen idame dozlarıyla Buckberg protokolü olarak bilinen soğuk kan kardiyoplejisi en popüler kardiyopleji tekniği haline gelmiştir. Retrograd iletim tekniği ve AKK alınmadan hemen önce verilen hot shot ile kombine edilen Buckberg protokolü en uygun miyokardiyal koruma tekniği olarak önerilmiştir. Ancak minimal invaziv gibi cerrahi tekniklerdeki gelişmeler ve multi doz kardiyopleji uygulamasının cerrahi akışı kesintiye uğratması, daha uzun süre etkili kardiyopleji solüsyonu arayışına neden olmuştur. Uzun dönem etkili Custodial-HTK kardiyopleji solüsyonu bu amaç için kullanılsa da yüksek maliyet, hemodilüsyon ve hiponatremi nedeniyle alternatif çözelti arayışına yönelinmiştir. Pedyatrik kalp cerrahisinde yıllardır başarıyla kullanılan ve son yıllarda erişkin kalp cerrahisinde de kullanımı artan hücre dışı kardiyoplejik solüsyon olan del Nido kardiyopleji solüsyonu uzun süre diyastolik arrest sağlaması nedeniyle ideal bir çözümdür [74].

St Thomas II (plegisol) çözeltisi potasyum bazlı hücre dışı kristaloid bir kardiyoplejidir. Kristaloid olarak veya kan ile kombine edilerek verilebilir. Plegisol kullanan birçok merkez çözeltiye fazladan potasyum ekler ve tipik olarak 4:1 (kan: kristaloid) oranında kan ile birleştirerek kullanır. Kan ile birleştirilmesi KPB sırasındaki hemodilüsyonu azaltır. Ayrıca kan ilavesi doğal asit-baz tamponlarının kullanılmasına, miyokarda oksijen dağıtımının iyileştirilmesine, hücrel ödemden kaçınmak için kollodial onkotik basıncın artmasına ve ATP gibi yüksek enerjili fosfatların daha iyi korunmasına da olanak tanır [73].

Del Nido kardiyoplejisi 1990'larda Pedro del Nido tarafından pediatrik cerrahide kullanılmak üzere geliştirilmiş bir kardiyopleji solüsyonudur. İçeriğinde serbest radikalleri temizleyen ve ödemi azaltan mannitol, kalsiyum kanallarını bloke eden magnezyum sülfat ile antiaritmik ajan ve sodyum kanal blokleri olan lidokain içerir. Bu bileşenler reperfüzyon sırasında kalsiyum iyon akışına toleransı daha düşük olan immatür miyokarda başarılı bir miyokardiyal koruma sağlamış ve pediatrik cerrahide güvenle kullanılmıştır. Son yıllarda erişkin kalp cerrahisinde de kullanımı yaygınlaşmıştır. Erişkin hastalar üzerindeki etkileri ile ilgili araştırmalar yapılmış ve bu çalışmalarda del Nido solüsyonunun miyokardiyal koruma için güvenli olduğu ve kan kardiyoplejisine göre ameliyat maliyetini düşürdüğü rapor edilmiştir [82]. Del Nido kardiyoplejisine atıfta bulunan ilk klinik çalışma 2009 yılında Halifax'ta O' Brien tarafından yapılmıştır. Pediatrik hastalarda yapılan çalışmada del Nido ile modifiye Buckberg kardiyoplejisi karşılaştırılmış ve del Nido kardiyoplejisinde daha düşük troponin T salınımı ve daha iyi kalsiyum yönetimi gözlenmiştir [6].

Joseph Lamelas minimal aortik kapak replasmanı ameliyatlarında del Nido kardiyopleji solüsyonunu 4: 1 (kan: kristaloid) oranında modifiye ederek kullanmıştır [77]. Michele Gallo kalp transplantasyonu sırasında aynı şekilde 4: 1 (kan: kristaloid) oranında modifiye del nido kardiyopleji solüsyonunu kullanmıştır [78]. Loberman ise 8:1 (kan: kristaloid) oranında modifiye ederek kullanmış ve erişkin kalp cerrahisinde modifiye del Nido kardiyopleji solüsyonunun etkin ve güvenli olduğunu göstermiştir [76]. Bizde kliniğimizde erişkin kalp cerrahisinde modifiye del Nido kardiyopleji solüsyonunu güvenle kullanmaktayız.

Cleveland klinikte 2012 yılından itibaren erişkin kalp cerrahisinde minimal invaziv ve robotik cerrahi tekniğiyle yapılan ameliyatlarda del Nido solüsyonu kullanılmaya başlanmıştır. Koroner arter hastalarında ise tek doz kardiyoplejinin yeterli ve etkili dağılımının garanti edilemeyeceği endişesiyle KABG ameliyatlarında kullanımı önermemiştir [1]. Ancak düşük ve yüksek riskli KABG ameliyatlarında del Nido solüsyonunun kullanımıyla ilgili yayınlar del Nido kardiyoplejisinin güvenle kullanılabilceğini göstermektedir [83]. Benzer şekilde biz de KABG cerrahisinde MDN kardiyopleji solüsyonunu sıklıkla kullanmaktayız.

Daha kısa AKK ve KPB sürelerinin erişkin hastalarda ameliyat sonrası mortalite ve morbidite oranlarını azalttığı gösterilmiştir [82]. Bu nedendir ki AKK ve KPB sürelerini kısaltmak için çaba gösterilmektedir. Aynı cerrahi prosedürler için kardiyopleji uygulama yöntemleri ve sıklığı merkezlere göre farklılık gösterirken, tek doz kardiyopleji uygulamalarının güvenli olduğu ve AKK ve KPB sürelerini multidoz kardiyopleji uygulamalarına göre azalttığı gösterilmiştir [83]. Yongnan Li ve arkadaşları erişkin hastalarda del Nido ile kan kardiyoplejisinin karşılaştırıldığı mevcut araştırmalara dayanarak del Nido kardiyopleji solüsyonunun kardiyoprotektif etkilerini analiz etmeye çalıştılar. Dokuz çalışmadan oluşan bu meta analizde del Nido kardiyopleji solüsyonu anlamlı derecede daha kısa AKK ve KPB süreleri ile ilişkili olarak bulunmuştur [3]. Niv Ad ve arkadaşları tarafından 2018 yılında erişkin hastalarda del Nido ile tam kan kardiyoplejisinin karşılaştırıldığı kontrollü randomize bir çalışma yapılmıştır. Çalışmaya del Nido grubunda 48, kontrol grubunda 41 hasta olmak üzere KABG, kapak replasmanı veya hem KABG hem de kapak replasmanı yapılan toplam 89 hasta dahil edilmiştir. Del Nido grubunda AKK ve KPB süreleri daha kısa olmakla beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [84]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da del Nido grubunda AKK ve KPB süreleri daha kısa olsa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Çayır ve ark. bizim çalışmamızda olduğu gibi sadece izole KABG ameliyatlarında del Nido ile St Thomas II kardiyoplejisini karşılaştırmıştır. Toplam 200 hastadan oluşan çalışmada her grup 100 hastadan oluşmaktadır. Çalışmada del Nido kardiyoplejisi AKK ve KPB sürelerini önemli ölçüde azaltmıştır [83].

Troponin ve CK-MB düzeyleri miyokard hasarının spesifik ve duyarlı biyobelirteçleri olup kalp cerrahisinde bağımsız mortalite belirleyicileridir [3]. İkisi de yaklaşık 4 ile 6. saatte normal düzeylerinin üzerine çıkar. Bu yüzden 6. saatten önce bakılan değerlerle tanı konamaz [52]. Biz çalışmamızda postoperatif 48 saatlik zaman diliminde belirli aralıklarla troponin I ve CK-MB seviyelerine baktık ve MDN grubunda troponin I seviyesinin 48 saatlik zaman diliminde, CK-MB seviyesinin ise 24 saatlik zaman diliminde anlamlı olarak daha düşük seyrettiğini gözlemledik. Raphael Hamad ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada del Nido ile kan kardiyoplejisini karşılaştırdılar ve troponin T ve CK-MB seviyeleri göğüs kapatıldıktan bir saat sonra ve postoperatif birinci ve ikinci günün sabahı bakıldığında bu değerler del Nido grubunda anlamlı derecede düşük görülmüştür [8]. 2019 yılında Kevin R ve arkadaşları erişkin kalp cerrahisinde del Nido ile konvansiyonel kardiyoplejinin karşılaştırıldığı 13 çalışmadan oluşan bir meta analiz yaptılar ve 7 çalışmada düşük troponin I salınımı del Nido kardiyopleji solüsyonu ile ilişkilendirilmiştir [85].

Açık kalp cerrahisinde, aortik kros klemp alındıktan sonra ventriküler fibrilasyonla sıklıkla karşılaşılabilir. Her ne kadar fibrilasyon elektriksel defibrilasyon ile hızlı bir şekilde tedavi edilebilirse de, defibrilasyonun kendisi miyokard hasarına neden olabilir. Defibrilasyon ile yüksek troponin T düzeyleri arasında bir korelasyon olabileceği öne sürülmüştür. Artmış serum troponin T düzeyleri, miyokard hasarının özel bir belirteçidir ve pediatrik kalp cerrahisi hastalarında erken ölümün bağımsız bir ön göstergesidir. Kardiyak miyositlerin defibrilasyondan kaynaklanan işlev bozukluğu, membran geçirgenliğinin değişmesine ve kalsiyum homeostazının bozulmasına bağlı olabilir. Bu nedenle etkili bir kardiyopleji stratejisi ile ventriküler fibrilasyonu önlemek, ortaya çıktıktan sonra tedavi etmekten daha önemlidir [73]. Del Nido ile St Thomas II solüsyonunun karşılaştırıldığı erişkin 465 ve pediatrik 550 hastayı içeren üçer çalışmadan oluşan toplam altı çalışmada, düşük defibrilasyon oranları del Nido kardiyoplejisi ile ilişkilendirilmiştir [82]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da MDN grubunda defibrilasyon gereksinimi anlamlı derecede az olmuştur. Niv Ad ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise del Nido grubunda spontan ritme daha yüksek oranda dönüş olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildir. Bu çalışmada diğer

çalışmalardan farklı olarak kan kardiyoplejisi uygulanan hastalarda kros klemp alınmadan hemen önce aminoasitle zenginleştirilmiş sıcak kardiyopleji solüsyonu ile %1'lik lidokain (2 mg/kg) maksimum 200 mg olacak şekilde sistemik olarak verilmiştir [84].

Yongnan Li ve arkadaşlarının yaptıkları meta analizde 1033 erişkin hastayı kapsayan yedi çalışmada del Nido grubunda yoğunbakım kalış süreleri anlamlı derecede düşük iken 669 erişkin hastadan oluşan altı çalışmada ise hastanede kalış süreleri bakımından anlamlı bir fark görülmemiştir [3]. Çayır ve ark.'larının yaptığı çalışmada ise del Nido ile St Thomas II grubu arasında hem yoğunbakımda kalış hem de hastanede kalış süreleri benzerdir [83]. Yine bir başka çalışmada del Nido ile kan kardiyoplejisi karşılaştırıldığında hem yoğunbakımda kalış hem de hastanede kalış süreleri benzerdir [8]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde yoğunbakım ve hastanede kalış süreleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi.

Çalışmamızda miyokard fonksiyonunu gösteren esas bulgu ekokardiyografik EF ölçümleridir. Hastalara taburcu olmadan önce postoperatif birinci haftada EKO yapılır. İki grupta da postoperatif EF ölçümlerinde düşüş görülse de gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Ancak her iki grupta da görülen düşüş ST II grubunda anlamlı iken MDN grubunda anlamlı değildir. Prashant Mishra ve arkadaşları 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada KABG ve çift kapak replasmanı yapılan ameliyatlarda del Nido ile St Thomas II solüsyonunu karşılaştırdıklarında postoperatif LVEF ölçümleri preoperatif ölçümlere göre St Thomas II grubunda anlamlı bir düşüş gösterirken del Nido grubunda ise anlamlı olmayan bir artış göstermiştir. St Thomas II grubundaki değişikliğin del Nido grubuna göre daha belirgin olduğunu ve LVEF değişikliğinin esas olarak KABG ameliyatlarında görüldüğünü vurguladılar [7].

Del Nido ile kan kardiyoplejisinin karşılaştırıldığı beş çalışmada postoperatif inotrop kullanımına bakıldığında gruplar arasında anlamlı bir farklılık görülmemiştir [3]. Bizim çalışmamızda ise ST II grubunda on altı hastada, MDN grubunda ise sadece altı hastada inotrop desteğine ihtiyaç duyuldu. Pacemaker ve İABP desteğine

ise sadece ST II grubunda bir hastada gerek görüldü. Her iki grupta da hastane içi mortalite görülmedi. Yerebakan ve arkadaşları akut miyokard infarktüsü sonrası yüksek riskli KABG ameliyatlarında del Nido ile kan kardiyoplejisini karşılaştırdıklarında inotrop ve İABP kullanımı iki grupta benzerdi [86]. Kan kardiyoplejisi ile del Nido kardiyoplejisinin karşılaştırıldığı dokuz dokuz çalışmada hastane içi mortalite benzerdi [3].

Çalışmamızda kardiyoplejinin indüksiyon dozu verildikten sonra, gruplar hemodilüsyon açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık görülmedi. İndüksiyon dozu bittikten hemen sonra bakılan Hb değerleri gruplar arasında benzerdi. Kardiyopulmoner baypas sırasında yapılan kan transfüzyonu ve hemofiltrasyon bakımından gruplar arasında bir farklılık saptanmadı.

Yapılan meta analizlerden de anlaşıldığı gibi çalışmaların çoğunluğu del Nido kardiyopleji solüsyonlarıyla ilgili olup modifiye del Nido kardiyoplejisi ile ilgili çalışmalar oldukça sınırlı sayıdadır [3, 82, 85]. Üstel ve ark. 2018 yılında modifiye del Nido ile tam kan kardiyoplejisini karşılaştırdığı bir çalışma yapmıştır. Çalışmaya elektif şartlarda ilk kez açık kalp ameliyatı olan, AKK süresi 60 dakika ve üzeri olan erişkin hastalar dahil edilmiştir. Modifiye del Nido solüsyonu 4:1 (kan:kristaloid) oranında her 50-60 dakikada bir verilmiştir. Çalışmanın sonucunda AKK ve KPB sürelerinin, postoperatif inotropik ajan, pacemaker ve İABP ihtiyacının benzer olduğu görülmüştür. Ancak postoperatif üre ve kreatinin artışının tam kan kardiyoplejisi alan hastalarda, postoperatif EF değerindeki artışın ise MDN kardiyoplejisi alan hastalarda anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür [87].

Çalışmamızda ST II solüsyonunda idame dozlar ortalama 20 dakikada bir uygulanırken Modifiye del Nido solüsyonunda ise 90 dakika sonra verilmiştir. Bu durumun anlamlı olmamakla birlikte AKK ve KPB sürelerini kısalttığı görülmüştür.

Kardiyak enzimlerdeki artışın hasar gören miyokard kitlesiyle doğrudan ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Kardiyopulmoner baypas sonrası miyokardiyal hasarın belirlenmesinde Troponin I ve Troponin T'nin spesifik göstergeler olduğu ve artmış seviyelerin kardiyopleji sırasındaki iskeminin süresiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir

[88]. Çalışmamızda hastalar yoğun bakıma nakil edildikten sonra 6. 12. 24. ve 48. saatlerde kardiyak enzimlere bakıldığında MDN uygulanan hastalarda postoperatif troponin I ve CK-MB seviyelerinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu saptadık. Ayrıca defibrilasyon ve inotropik ajana daha az ihtiyaç duyulduğunu ve postoperatif EF ölçümlerinde daha az düşüş olduğunu tespit ettik. Del Nido kardiyoplejisi düşük kalsiyum ve yüksek lidokain konsantrasyonları içeren, glikoz bazlı olmayan bir solüsyondur; bunlar iskemi sırasında hücre içi kalsiyumu dolaylı olarak önler ve ventriküler iyileşmeye neden olabilir[85].

6. SONUÇ

Modifiye del Nido kardiyopleji solüsyonu kullanılan hastalarda AKK ve KPB süreleri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte daha düşük olarak saptandı. Postoperatif troponin I ve CK-MB değerleri ise del Nido grubunda St Thomas II'ye göre anlamlı şekilde düşük olarak saptandı. Yine del Nido grubunda kros klemp kalktıktan sonra spontan sinüs ritminde çalışma oranları anlamlı şekilde yüksek olarak saptandı ve del Nido grubunda St. Thomas II' ye oranla daha az pozitif inotrop ajan kullanıldı. Ameliyat sonrası EF değerleri her iki grupta da düşmekle birlikte MDN grubunda düşüş anlamlı derecede daha az saptandı.

Hastane ve yoğunbakım yatış süreleri, hastane içi mortalite oranları, hemodilüsyon, pacemaker ve İABP desteğine duyulan ihtiyaç iki grup arasında benzerdir.

Çalışmamızda sonuç olarak koroner arter baypas cerrahisinde modifiye del Nido kullanımının güvenli ve etkin bir miyokardiyal koruma sağlayabileceği saptanmış olup, çalışmanın örnekleme düşünüldüğünde bu konuda daha net sonuçlara varılabilmesi için daha geniş çaplı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1.Kim K, Ball C, Grady P, Mick S. (2014). Use of del Nido Cardioplegia For Adult Cardiac Surgery at The Cleveland Clinic: Perfusion implications. *The Journal of ExtraCorporeal Technology*, 46: 317-325.
- 2.Tapar H, Kaya Z, Süren M, Arıcı S, Karaman S. (2011). Açık Kalp Cerrahisi Ameliyatlarında Kullanılan Farklı Kardiyopleji Solüsyonlarının Retrospektif Değerlendirilmesi. *GKDA Derg*, 17(4):81-90.
- 3.Li Y, Lin H, Zhao Y, Li Z, Liu D, Wu X, Ji B, Gao B. (2018). Del Nido Cardioplegia For Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ASAIO J*, 64(3):360-367.
- 4.Peker M, Karabayırlı S, Özanbarcı A, Çolak N, Demircioğlu Rİ, Muslu B. (2014). Koroner Arter Baypas Cerrahisinde Soğuk Kan Kardiyopleji Potasyum Konsantrasyonu Üzerine Hipoterminin Etkisi. *GKDA Derg*, 20(1):16-20.
- 5.De Jonge M, van Boxtel AG, Saliman Hamad MA, Mokhles MM, Bramer S, Osnabrugge RL, van Straten AH, Berreklouw E. (2015). İntermittent Warm Blood Versus Cold Crystalloid Cardioplegia For Myocardial Protection: A Propensity Score-Matched Analysis of 12-Year Single-Center Experince. *Perfusion*, 30(3):243-249.
- 6.Sanetra K, Pawlak I, Cisowski M. (2018). Del Nido Cardioplegia-What İs The Current Evidence? *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*, 15(2):214-218.
- 7.Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CK, Khandekar J, Raut C, Ammannaya GK, Seth HS, Singh J, Shah V. (2016). Comparison Of Del Nido Cardioplegia and St Thomas Hospital Solution-Two Types of Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska*, 13(4):295-299.
- 8.Hamad R, Nguyen A, Laliberte E, Bouchard D, Lamarche Y, El-Hamamsy I, Demers P. (2017). Comparison of Del Nido Cardioplegia With Blood Cardioplegia in Adult Combined Surgery. *Innovations*, 12(5):356-362.
- 9.Uslu A, Yiğit R. (2001). Açık Kalp Cerrahisinde Heparin Dozu ve Serbest Plazma Hemoglobini Arasındaki İlişki. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, 32(1):37:42.
- 10.Gibbon JH Jr. (1978).The development of The Heart-Lung Apparatus. *Am J Surg*, 135(5):608-619.
- 11.Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Ziegler NR, Varco RL. (1955). The Result of Direct Vision Closure of Ventricular Septal Defects in Eight Patients By Means of Controlled Cross Circulation. *Surg Gynecol Obstet*, 101(4):446-466.
- 12.Lillehei CW, Cohen M, Warden HE, Varco RL.(1955). The Direct- Vision Intracardiac Correction of Congenital Anomalies By Controlled Cross Circulation; Results in Thirty-Two Patients With Ventricular Septal Defects, Tetralogy of Fallot and Atrioventricularis Communis Defects. *Surgery*, 38(1):11-29.

13. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshbarger HG, Wood EH. (1955). Intracardiac Surgery With The Aid of Mechanical Pump-Oxygenator System (Gibbon Type): Report of Eight Cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin*, 30(10):201-216.
14. Lillehei CW, Dewall RA, Gott VL, Varco RL. (1956). The Direct Vision Correction of Calcific Aortic Stenosis By Means of A Pump-Oxygenator and Retrograde Coronary Sinus Perfusion. *Dis Chest*, 30(2):123-132.
15. Hufnagel CA, Conrad PW, Schanno J, Pifarre R. (1961). Profound Cardiac Hypothermia. *Ann Surgery*, 153:790-796.
16. Gerbode F, Melrose D. (1958). The Use of Potassium Arrest in Open Cardiac Surgery. *Am J Surg*, 96(2):221-227.
17. Sealy WC, Young WG Jr, Brown IW Jr, Lesage A, Callaway HA Jr, Harris JS, Merritt DH. (1958). Potassium, Magnesium and Neostigmine For Controlled Cardioplegia: Studies on The Dog Using Extracorporeal Circulation and Hypothermia. *AMA Arch Surg*, 77(1):33-38.
18. Hoelscher B. (1967). Studies By Electron Microscopy on The Effects of Magnesium Chloride-Procaïne Amide or Potassium Citrate on The Myocardium in Induced Cardiac Arrest. *J Cardiovasc Surg*, 8(2):163-166.
19. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B, Nordbeck H, Spiecherman PG. (1975). Myocardial Resistance and Tolerance To Ischemia: Physiological and Biochemical Basis. *J Cardiovasc Surg*, 16(3):241-260.
20. Sondergaard T, Senn A. (1967). 109. Clinical Experience With Cardioplegia According To Bretschneider. *Langenbecks Arch Chir*, 319:661-665.
21. Kirsch U, Rodewald G, Kalmar P. (1972). Induced Ischemic Arrest. Clinical Experience With Cardioplegia in Open-Heart Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 63(1):121-130.
22. Gay WA Jr, Ebert PA. (1973). Functional, Metabolic and Morphologic Effects of Potassium-Induced Cardioplegia. *Surgery*, 74(2):284-290.
23. Roe BB, Hutchinson JC, Fishman NH, Ulliyot DJ, Smith DL. (1977). Myocardial Protection With Cold, Ischemic, Potassium-Induced Cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 73(3):366-674.
24. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. (1976). Cellular Protection During Myocardial Ischemia: The Development and Characterization of A Procedure For the Induction of Reversible Ischemic Arrest. *Circulation*, 54(2):193-202.
25. Ledingham SJ, Braimbidge MV, Hearse DJ. (1987). The St Thomas Hospital Cardioplegic Solution. A Comparison of The Efficacy of Two Formulations. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 93(2):240-246.
26. Buckberg GD. (1979). A Proposed "Solution" To The Cardioplegia Controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 77(6):803-815.
27. Bretschneider HJ. (1980). Myocardial Protection. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 28(5):295-302.

28. Guyton AC, Hall JE. (2007). Medical Physiology. Tıbbi Fizyoloji. 11th ed, Çeviren: Çavuşoğlu H, Çağlayan B, Yüce Yayınları A.Ş& Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., İstanbul.
29. Vardar SA, Kaymak K, Altun A. (2002). Kalp Kasının Kasılmasında Kalsiyum ve Sarkoplazmik Retikulumun Rolü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi, 22:630-634.
30. Barry WH, Bridge JH. (1993). Intracellular Calcium Homeostasis in Cardiac Myocytes. Circulation, 87(6):1806-1815.
31. Louch EW, Stokke MK, Sjaastad I, Christensen G, Sejersted OM. (2012). No Rest For The Weary: Diastolic Calcium Homeostasis in The Normal and Failing Myocardium. Physiology, 27(5):308-323.
32. Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. (2005). Physiology and Pharmacology of The Cardiac Pacemaker (“funny”) Current. Pharmacol Ther, 107(1):59-79.
33. Szocs K. (2004). Endothelial Dysfunction and Reactive Oxygen Species Production in Ischemia /Reperfusion and Nitrate Tolerance. Gen Physiol Biophys, 23(3):265- 295.
34. Entwistle JWC, Wechsler AS. (2004). İntraoperative Myocardial Protection. İn: Techniques in Extracorporeal Circulation. Eds: Kay PH, Munsch CM, 4nd, Arnold, London, p.184-206.
35. Demir A. (2015). Miyokard Korumanın Patofizyolojisi. İçinde: Kalp ve Anestezi. Eds: Dönmez A, Özer Z, Kararmaz A, İntertıp, Ankara, s.141-161.
36. Park JL, Lucchesi BR. (1999). Mechanisms of Myocardial Reperfusion İnjury. Ann Thorac Surg, 68(5): 1905-1912.
37. Balakumar P, Rohilla A, Singh M. (2008). Pre-Conditioning and Postconditioning To Limit İschemia-Reperfusion-İnduced Myocardial İnjury: What Could Be The Next Footstep. Pharmacological Research, 57(6):403- 412.
38. Grace PA. (1994). Ischemia-Reperfusion İnjury. British Journal Of Surgery, 81(5):637-647.
39. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. (2002). Fundamentals of Reperfusion İnjury For The Clinical Cardiologist. Circulation, 105(20):2332-2336.
40. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, DuBose CM, Lai EK, Roberts R, McCay PB. (1989). Direct Evidence That Oxygen-Derived Free Radicals Contribute To Postischemic Myocardial Dysfunction in The İntact Dog. Proc Natl Acad Sci USA, 86(12):4695-4699.
41. Reiter RJ, Tan DX, Kim SJ, Wenbo QI. (1998). Melatonin As A Pharmacological Agent Against Oxidative Damage To Lipids and DNA. Proc West Pharmacol Soc, 41:229-236.
42. Czyrko C, Steigman C, Turley DL, Drott HR, Ziegler M. (1989). The Role of Reperfusion İnjury in Occlusive İntestinal İschemia of The Neonate: Malonaldehyde Derived Fluorescent Products and Correlation of Histology. Journal Of Surgical Research, 51(1): 1-4.
43. Halliwell B. (1989). Superoxide, Iron, Vascular Endotelium and Reperfusion İnjury. Free Radic Res Common, 5(6):315-318.

- 44.Harman AW, Maxwell MJ. (1995). An Evaluation of The Role of Calcium in Cell Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 35: 129-144.
- 45.Granger DN. (1999). Ischemia-Reperfusion: Mechanisms of Microvaskular Dysfunction and The Influence of Risk Factors For Cardiovascular Disease. *Microcirculation*, 6(3):167-178.
- 46.Clancy RM, Leszczynska-Piziak J, Abramson SB. (1992). Nitric Oxide, An Endothelial Cell Relaxation Factor, İnhibits Neutrophil Superoxide Anion Production Via A Direct Action on The NADPH Oxidase. *J Clin Invest*, 90(3): 1116–1121.
- 47.Morales AR, Fine G, Taber RE. (1967). Cardiac Surgery and Myocardial Necrosis. *Arch Pathol*, 83(1):71-79.
- 48.Öztürk F. (2002). Apopitoz. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*, 9 (2): 143-148.
- 49.Akkoç H. (2008). Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle Tıp Dergisi*, 35(3):211-215.
- 50.Hausenloy DJ, Yellon DM. (2013). Myocardial İschemia-Reperfusion Injury: A Neglected Therapeutic Target. *J Clin Invest*, 123(1):92-100
- 51.Aral A.(2004). Miyokardiyal Korumanın Fizyolojik Temelleri. *Anadolu Kardiyolog Derg*, 4:120-123.
- 52.Erdim F. (2010). Açık Kalp Cerahisi Uygulanan Pediatrik Hastalarda Miyokard Hasarının Biyokimyasal Değerlendirilmesi. İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. E Dayıoğlu).
- 53.Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. (1977) Studies of The Effects of Hypothermia on Regional Myocardial Blood Flow and Metabolism During Cardiopulmonary Bypass. I. The Adequately Perfused Beating, Fibrillating, and Arrested Heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 73(1):87-94.
- 54.Yağar S.(2015). Miyokard Koruması Tarihiçesi ve Yöntemler. İçinde: Kalp ve Anestezi. Eds: Dönmez A, Özer Z,Kararmaz A, İntertıp, Ankara, s.163-184.
- 55.Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE,Lundy EF, Gassmann CJ. (1992) Applicability of Noncardioplegic Coronary Bypass To High-Risk Patients: Selection of Patients, Technique and Clinical Experience in 3000 Patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103:230-237.
- 56.Casthely PA, Shah C, Mekhjiam H, Swistel D,Yoganathan T, Komer C,Miguelino Ra, Rosales R.(1997). Left Ventricular Diastolic Function After Coronary Artery Bypass Grafting: A Correlative Study With Three Different Myocardial Protection Techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 114(2):254-260.
- 57.Raco L,Mills E,Millner RJ.(2002). Isolated Myocardial Revascularization With İntermittent Aortic Cross-Clamping: Experience With 800 Cases. *Ann Thorac Surg*, 73:1436-1439.
- 58.Boethig D, MinamiK, LuethJU, El-BanayosyA, Breymannt, KoerferR. (2004). İntermittent Aortic Cross-Clamping for Isolated CABG Can Save Lives and Money: Experience With 15307 Patients. *Thorac Cardiovasc Surg*, 52(3):147-151.

59. Korbmacher B, Simic O, Schulte HD, Sons H, Schipke JD. (2004) Intermittent Aortic Cross-Clamping for Coronary Artery Bypass Grafting: A Review of a Safe, Fast, Simple, and Successful Technique. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 45(6):535-543.
60. Hirose T, Bailey CP. (1969). Coronary Arterial Perfusion on During Aortic Valve Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 57(2):164-70.
61. Ömeroğlu SN, Güler M, Yakut C. (2004). Miyokardiyal Koruma. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Surg*, 5: 166-174.
62. Peyton R B, Van Trigt P, Pellom GL, Jones RN, Sink JD, Wechsler AS. (1982). Improved Tolerance to Ischemia in Hypertrophied Myocardium by Preischemic Enhancement of Adenosine Triphosphate. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 84(1):11-15.
63. Chambers DJ, Fallouh HB. (2010) Cardioplegia and Cardiac Surgery: Pharmacological Arrest and Cardioprotection During Global Ischemia and Reperfusion. *Pharmacol Ther*, 127(1):41-52.
64. Chambers DJ. (2003). Mechanisms and Alternative Methods of Achieving Cardiac Arrest. *Ann Thorac Surg*, 75(2):661-666.
65. Bers DM. (2002). Cardiac Excitation-Contraction Coupling. *Nature*, 415(6868):198-205.
66. Korun O. (2011). Bretschneider HTK ve Konvansiyonel Kristaloit Kardiyoplejinin Miyokard Üzerine Etkilerinin Doku Düzeyinde Karşılaştırılması. Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. M Özkan).
67. Mauney MC, Kron IL. (1995). The Physiologic Basis of Warm Cardioplegia. *Ann Thorac Surg*, 60(3): 819-823.
68. M Ağırçöl. (2009). İzole Sıçan Kalbinde Kardiyoplejik Solüsyona Atorvastatin İlavesinin Miyokard Koruması Üzerine Etkisinin İncelenmesi. İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, (Danışman: Prof. Dr. B. Sönmez Uydeş Doğan).
69. Durgut K. (1996). Miyokard Korumasında Kristaloit ve Kan Kardiyoplejisi. Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Konya, (Danışman: Yrd. Doç. Dr. M Yeniterzi).
70. Maruyama Y, Chambers DJ, Ochi M. (2013). Future Perspective of Cardioplegic Protection in Cardiac Surgery. *J Nippon Med Sch*, 80(5):328-341.
71. Yavuz Z. (2019). Nanomodifiyeli Kardiyopleji Solüsyonunun Miyokard Korumasındaki Etkisinin Gözlenmesi. Hacettepe Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, (Danışman: Prof. Dr. İ Vargel).
72. Von Opell UO. (1992). Myocardial Protection During Cardiac Surgery. University of Cape Town, Department of Cardiothoracic Surgery, PhD Thesis, Cape Town, (PhD: Professor LH Opie).
73. Buel ST, Striker CW, O'Brien JE. (2016) del Nido Versus St. Thomas Cardioplegia Solutions: A Single-Center Retrospective Analysis of Post Cross-Clamp Defibrillation Rates. *The Journal of Extra-Corporeal Technology*, 48(2):67-70.
74. Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, Simon R, Dominic C. (2016) Del Nido Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery - Scopes and Concerns. *Perfusion*, 31(1): 6-14.

75. Matte GS, del Nido PJ.(2012). History and use of del nido cardioplegia solution at boston children's hospital. *The J Extra Corpor Technol*, 44(3):98-103.
76. Loberman D, Neely RC, Fitzgerald D, Siobhan MC ve ark. (2014). Modified del Nido Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery; Safety Andefficacy. *J Cardiol Curr Res*, 1(7):00042.
77. Lamelas J.(2015). Minimally İnvasive Aortic Valve Replacement: The "Miami Method". *Ann Cardiothorac Surg*, 4(1):71-77.
78. Gallo M, Trivedi JR, Slaughter MS.(2019). Myocardial Protection With Complementary Dose of Modified Del Nido Cardioplegia During Heart Transplantation. *Journal of Cardiac Surgery*, 34(6):1-3.
79. Demmy TL, Haggerty SP, Boley TM, Curtis JJ.(1994). Lack of Cardioplegia Uniformity in Clinical Myocardial Preservation. *Ann Thorac Surg*, 57(3):648-651.
80. Rao V, Weisel RD. (1997). Intraoperative Protection of Organs: Hypothermia, Cardioplegia, and Cerebroplegia. In: *Cardiac Surgery in The Adult*. Ed: Edmunds LH, McGraw-Hill, New York, p. 295-318.
81. Ekim H, Yılmaz YK, Ekim M.(2015). İzotermik Hiperkalemik Kan Kardiyoplejisinin Miyokard Korumasında Önemi. *Bozok Tıp Derg*, 5(2):56-64.
82. Ler A, Sazzad F, Ong GS, Kofidis T. (2020). Comparison of Outcomes of the Use of Del Nido and St. Thomas Cardioplegia in Adult and Pediatric Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Perfusion*, 1-20
83. Cayir M, Yuksel A. (2020). The Use of Del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in İsolated Coronary Artery Bypass Surgery. *Heart Lung Circ*, 29: 301–307.
84. Ad N, Holmes SD, Massimiano PS, Rongione AJ, Fornaresio LM, Fitzgerald D. (2018). The Use of Del Nido Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery: A Prospective Randomized Trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 155(3): 1011-1018.
85. An KR, Rahman İA, Tam DY, Ad N, Verma S, Fremes S, Latter DA, Yanagawa B. (2019). A Systematic Review and Meta-Analysis of del Nido Versus Conventional Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery. *Innovations(Phila)*, 14(5): 385-393.
86. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, Castillero E, Mongero L, Beck J, Hossain M, Takayama H, Williams MR, Naka Y, Argenziano M, Bacha E, Simith CR, George İ.(2014). Del Nido Cardioplegia Can Be Safely Administered in High-Risk Coronary Artery Bypass Grafting Surgery After Acute Myocardial İnfarction: A Propensity Matched Comparison. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 9: 141.
87. Üstel E. (2018). İki Farklı Kardiyopleji Solüsyonu Kullanılan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. Dokuz Eylül Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, (Danışman: Dr. Öğr. Üyesi T Gençpınar).
88. Uğuz E. (2007). Uzun İskemi Sürelerinde, Farklı Kardiyopleji Solüsyonlarının Miyokard ve Endotel Koruması Üzerine Olan Etkileri. Başkent Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, (Danışman: Doç. Dr. A Sezgin).

8.EKLER

EK 1. KURUM ONAYI

29.07.2019

T.C.
Sağlık Bakanlığı
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Baştaibliğine

Hastanemiz Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde Perfüzyonist olarak görev yapmaktayım.Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında tezli perfüzyon yüksek lisansı yapmakta olup ST.Thomas II. Kardiyopleji Solüsyonu ile Modifiye Del Nido Kardiyopleji Solüsyonunun Miyokardiyal Etkileri adlı retrospektif planlı tez konum Karabük Üniversitesi etik kurul onayından geçmiştir.Tez çalışmam için hastanemiz Kalp Damar Cerrahisi Kliniğinde açık kalp ameliyatı olmuş hastaların tıbbi kayıtlarının incelenmesine izin verilmesi hususunda bilgilerinize arz ederim.

Fatma AKDENİZ
H 84066

Prof.Dr. Uğursay KIZILTEPE
KDC. Kliniği Eğitim Sorumlusu

Yardımcı araştırması olan, Kalp damar Cerrahisinden Dr. İlker İnce'nin hastalımı ile hastanemizde araştırmanın yapılmasında bir sorun yoktur.

ASLI GIBİDİR

11-09-2019

EK 2. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
KARABÜK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 77192459-050.99-E.5446
Konu : 2/2 Nolu Karar

04/02/2019

Sayın Dr. Öğr.Üyesi Celal Selçuk ÜNAL

Etik Kurulumuza sunmuş olduğunuz " St. Thomas II Kardiyopleji Solüsyonu İle Modifiye Del Nido Kardiyopleji Solüsyonunun Miyokardiyal Etkileri" başlıklı çalışmanız incelenmiş olup etik olarak uygun olduğuna kurulumuz üyelerinin oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

e-İmzalıdır
Dr. Öğr.Üyesi Zafer LİMAN
Kurul Başkanı

BELGENİN ASLI
ELEKTRONİK İMZALIDIR
22.10.2019

İrfan SENCAR
Bilgisayar İşletmeni

01/02/2019 Bilgisayar İşletmeni

İrfan SENCAR

Adres: Karabük Üniversitesi Demir Çelik Kampüsü Merkez/Karabük
Telefon: (370) 418 7160 Faks: (370) 418 7161
e-Posta: giroletik@karabuk.edu.tr Elektronik Ağ: <http://tip.karabuk.edu.tr/giroletik>

Bilgi için: İrfan SENCAR
Unvanı: Bilgisayar İşletmeni

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

9. ÖZGEÇMİŞ

Fatma AKDENİZ 1973'te Şarkışla'da doğdu; ilk ve orta öğrenimini aynı şehirde tamamladı; Adana Paksoy Kız Lisesi'nden mezun olduktan sonra 1993 yılında Ankara Üniversitesi Dikimevi Sağlık Hizmetleri Yüksek Okul'una girdi; 1995'te hemşirelik bölümünden mezun olduktan sonra Özel Seyhan Hastahane'sinde göreve başladı. 1996 yılında Perfüzyonist olarak görevine devam etti. 2011 yılında Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Hemşirelik Bölümü'nde lisansını tamamladı. 2001'den beri Dışkapı Yıldırım Beyazıt Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde perfüzyonist olarak görev yapmaktadır. Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Perfüzyon Tezsiz Yüksek Lisans eğitimini 2018 yılında tamamladı. 2018 yılında başlamış olduğu Karabük Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı Perfüzyon Tezli Yüksek Lisans eğitimi devam etmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres: Ergün sk. 32/2 Kavacık Subayevleri ANKARA

Tel: 05323278487

e-posta: akdeniz1004@hotmail.com