

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ A.D.

GLUTAMAT ASPARTAT İLAVE EDİLMİŞ VE İLAVE EDİLMEMİŞ
KARDİYOPLEJİ KULLANIMININ MİYOKARD KORUMASI VE
KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. KIVILCIM ERTÜRK

BOLU 2011

T.C.
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
İZZET BAYSAL TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ A.D.

GLUTAMAT ASPARTAT İLAVE EDİLMİŞ VE İLAVE EDİLMEMİŞ
KARDİYOPEJİ KULLANIMININ MİYOKARD KORUMASI VE
KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. KIVILCIM ERTÜRK

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. BAHADIR DAĞLAR

BOLU 2011

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitim hayatım boyunca teorik ve pratik anlamda yetişmemi sağlayan, “zor bir iş yaparken onu izleyen ve o işten hiç anlamayan kişilere o işin çok kolay olduğunu düşündüren kişi; usta diye tarif edilir” sözünün kendisi için söylendiğini düşündüğüm, kişiliği ve mükemmel cerrahisi ile her zaman örnek almaya çalıştığım, Sayın Hocam Prof. Dr. Bahadır DAĞLAR’a, eğitimimin son zamanlarında çalışma fırsatı bulduğum, bilgilerini paylaşarak bana yardımcı olan Sayın Hocam Yrd. Doç Dr. Onursal BUĞRA’ya,

Tezimin yürütülmesi sırasında intraoperatif kan örnekleri alınması ve CO ölçümü sırasında bana çok yardımcı olan perfüzyonist Fatih YÜCE’ye ve Dr. İsa YILDIZ’a

Uzun eğitim hayatımın 6 yılında birlikte çalıştığım her zaman bana destek olan ve İngilizce çeviride de yardımlarını esirgemeyen sevgili arkadaşım Dr. Yavuz BUHARALIOĞLU’na ve İngiltere’de olmasına rağmen yardım ve desteği ile yanımda olan Dr. Esra Gümüş BEYAZIT’a

Zor ve yoğun çalışma temposunda beraber çalıştığımız, tezimi yazmam konusunda bana destek olan arkadaşım Dr. Ufuk Turan Kürşat KORKMAZ’a

Uzun süren eğitim ve çalışma sürecimde birlikte çalıştığım Dr. M. Alper ÇALIŞAL ile tüm Kalp Damar Cerrahi Servisi ve Yoğun Bakım çalışanlarına,

İstatistiksel analiz ve veri girişi konusu ve tezin her aşamasında yardımları ile yanımda olan sevgili arkadaşım Erdal YETİM’e,

Tezimin son düzenlemeleri sırasında çok meşgul olmasına rağmen, bana zaman ayıran, emek sarfede Sayın M. Süalp GÜLER’e

Hayata geldiğim ilk andan beri bana her şeyini veren, yaşama sebeplerim fedakar annem ve babam Sevgi ve Necati ERTÜRK ile canım kardeşim Ekin ERTÜRK’e teşekkürleri bir borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 KARDİYOPULMONER BYPASS	4
2.1.1 Venöz rezervuar	6
2.1.2 Oksijenatör	6
2.1.3 Bubble Oksijenatörler	7
2.1.4 Membran oksijenatör	8
2.1.5 Sıcaklık değıştirici	8
2.1.6 Ana Pompa	9
2.1.6.1 Roller Pompalar	9
2.1.6.2 Sentrifugal pompalar	10
2.1.7 KPB Komplikasyonları	11
2.1.8 Kardiyopulmoner Bypass'ta Organ ve Sistem Degışiklikleri	12
2.1.8.1 Akciğer	13
2.1.8.2 Endokrin ve Renal Sistem	13
2.1.8.2.1.Vazopressin (Anti diüretik hormon) (ADH)	13
2.1.8.2.2.Natriüretik Peptid Sistem (NPS)	13
2.1.8.3 Kalp	13
2.2 MİYOKARD KORUMASI	14
2.2.1 Miyokard Korumasında Temel Prensipler	17
2.2.1.2 Hipotermi	19
2.2.1.3 Myokardiyal Korumada Nonkardiyoplejik Teknikler	22
2.2.1.4 Kardiyak Arrest	23
2.2.1.5 Kardiyoplejiler	26

2.2.1.5.1 Soğuk Kristalloid Kardiyopleji	26
2.2.1.5.2 Hipotermik Kan Kardiyoplejsi	28
2.2.1.5.3 Normotermik Kan Kardiyoplejsi	28
2.2.1.5.4 Ilık Kan Kardiyoplejsi	29
2.1.6 Miyokard Metabolizması	33
2.1.7 İskemik Miyokard Hasarı	35
2.1.8 Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarı	36
2.1.9 Miyokard Hasar Derecesini Belirleyen Biyokimyasal Maddeler	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	48
3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	48
3.2 Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	48
3.3 Cerrahi Yöntem	48
3.4 Karşılaştırma İçin Kullanılan Biyokimyasal Parametreler	49
3.5 Karşılaştırmada Kullanılan Klinik Parametreler	50
3.6 İstatistiksel Yöntem	51
4. BULGULAR	52
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	72
7. KAYNAKLAR	73

SİMGELER VE KISALTMALAR

KPB	: Kardiyopulmoner bypass
NAD	: Nikotinamid Adenin Dinikleotid
K⁺	: Potasyum
O₂	: Oksijen
CO₂	: Karbondioksit
CK	: Kreatin kinaz
CKMB	: Kreatin kinaz MB
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
CO	: Kardiyak Output
AST	: Aspartat amino transferaz
ALT	: Alanin amino transferaz
ATP	: Adenozin Tri Fosfat
CRP	: C Reaktif Protein
VCS	: Vena Kava Süperior
VCI	: Vena Kava İnférieur
HTC	: Hematokrit
RCA	: Sağ Koroner Arter
ADH	: Anti diüretik hormon
BNP	: Brain natriüretik peptid
Ca⁺²	: Kalsiyum
AKK	: Aortik Kros Klemp
LV	: Sol Ventrikül
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
CO	: Kardiyak Output (Kardiyak debi)
CI	: Kardiyak İndeks
CPD	: Sitrat –Fosfat -Dekstroz
THAM	: Tris – Hydroxymethyl – Aminomethane
Na⁺	: Sodyum
Mg⁺²	: Magnezyum

NADH	: Nikotinamid dehidrogenaz
TnI	: Troponin I
TnT	: Troponin T
TnC	: Troponin C
CRP	: C-reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
DM	: Diyabetes Mellitus
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
MI	: Miyokard İnfarktüsü
IABP	: İntra Aortik Balon Pompası
AF	: Atrial Fibrilasyon
ACT	: Active Clotting Time (aktif pıhtılaşma zamanı)
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
ACE	: Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
PaO₂	: Parsiyel Arter Oksijen Basıncı
PaCO₂	: Parsiyel Arter Karbondioksit Basıncı
H-FABP	: Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein

ŞEKİLLER

Şekil 2.1	: KPB makinesi temel bileşenleri	6
Şekil 2.2	: Bubble oksijenatör çalışma prensibi	7
Şekil 2.3	: Membran oksijenatör çalışma prensibi	8
Şekil 2.4	: Krebs Siklusu	33
Şekil2.5	: İskemi reperfüzyon hasarının miyokard üzerine etkisi	36
Şekil2.6	: Glutamat ve Aspartatın Kimyasal yapısı	39
Şekil 2.7	: Malat Aspartat yolu	40
Şekil 4.1	: CK Değerlerinin zamana göre değişimi	54
Şekil 4.2	: CK MB Değerlerinin zamana göre değişimi	56
Şekil 4.3	: Troponin Değerlerinin zamana göre değişimi	57
Şekil 4.4	: AST Değerlerinin zamana göre değişimi	59
Şekil 4.5	: LDH Değerlerinin zamana göre değişimi	60
Şekil 4.6	: PROBNP Değerlerinin zamana göre değişimi	62
Şekil 4.7	: CRP Değerlerinin zamana göre değişimi	63
Şekil 4.8	: CO Değerlerinin zamana göre değişimi	65
Şekil 4.9:	Laktat Değerlerinin zamana göre değişimi	67
Şekil 4.10	: EF Değerlerinin zamana göre değişimi	68

TABLOLAR

Tablo 2.1	: Kristalloid Kardiyopleji türleri ve içerikleri	27
Tablo 2.2	: Kan kardiyoplejisi formülasyonu	31
Tablo 4.1	: Hastalara Yapılan Ameliyatlar	52
Tablo 4.2	: Hastaların demografik verileri	53
Tablo 4.3	: CK değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	53
Tablo 4.4	: CK değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	54
Tablo 4.5	: CKMB değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	55
Tablo 4.6	: CKMB değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	55
Tablo 4.7	: Troponin değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	56
Tablo 4.8	: Troponin değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	57
Tablo 4.9	: AST değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	58
Tablo 4.10	: AST değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	58
Tablo 4.11	: LDH değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	59
Tablo 4.12	: LDH değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	60
Tablo 4.13	: PROBNP değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	61
Tablo 4.14	: PROBNP değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	61
Tablo 4.15	: CRP değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	62
Tablo 4.16	: CRP değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	63
Tablo 4.17	: CO değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	64
Tablo 4.18	: CO değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	64
Tablo 4.19	: CI değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	65
Tablo 4.20	: Laktat değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	66
Tablo 4.21	: Laktat değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	67
Tablo 4.22	: EF değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları	67
Tablo 4.23	: EF değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi	68
Tablo 4.24	: Hastalara kullanılan inotropalar	68

ÖZET

Dr. Kıvılcım Ertürk, Glutamat Aspartat İlave Edilmiş ve İlave Edilmemiş Kardiyopleji Kullanımının Miyokard Koruması ve Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması, Uzmanlık Tezi, BOLU, 2010 Miyokardiyal korumayı arttırabilmek için devam eden çalışmalar; kardiyoplejik solüsyonların içeriklerinde değişiklikleri, uygulama yöntemlerinin geliştirilmesini öngörmektedir. Bu amaçla mevcut kardiyopleji içeriklerine insülin, L karnitin, kortizol, beta bloker, kalsiyum kanal blokerleri, nikotinamid adenin dinikleotid (NAD), glutamat aspartat vb. ilave edilerek değişiklik yapılmakta ayrıca antegrad, retrograd ve simultane kardiyopleji verme yöntemleri geliştirilmektedir. Sistemik ve topikal hipotermi uygulanması da bu konuda ki başarının artmasına yardımcı olmaktadır (1). Bu yöntemlerle kalbin göreceği hasar azaltılmakla birlikte tamamen yok edilememiştir.

Kliniğimizde glutamat aspartat ilaveli kardiyopleji ve glutamat aspartat içermeyen kardiyopleji ile opere edilen 2 grup hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu hastalarda kliniğimizde rutin olarak kullanılan kardiyak hasar belirteçleri CK, CKMB, Troponin I, LDH, AST, C Reaktif Protein (CRP), ProBNP; preoperatif (preop) değerleri ile postoperatif (postop) kliniğimizde rutin tetkik yapılan zamanlarda (postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün) değerleri karşılaştırılarak myokardiyal hasar değerlendirilmeye çalışıldı. Ayrıca preop, perop (dekanülasyon sonrası), postop 1. saat, postop 1. gün ve postop 2. günlerde hastaların CO'ları ölçülerek ve CI'leri hesaplanarak glutamat aspartat ilaveli ve ilavesiz kardiyoplejilerin kardiyak performans üzerine etkilerinin karşılaştırıldı.

Sonuç olarak Çalışmamıza dahil edilen 28 hastadan glutamat aspartat ileve edilmiş kardiyopleji kullanılan 14 hastanın miyokardiyal performansta bir iyileşme, dolayısıyla pompa çıkışı ve postoperatif dönemde pozitif inotropik destek ve bir azalma olduğunu gördük. Preop ve postop CO, CI ve EF ölçümleri arasındaki fark 2 grup arasında anlamlı olarak tespit edilmiştir. Kardiyak hasar belirteçleri içinde CK, CKMB ve troponin değerlerinin yükselişi açısından her nekadark istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemişse de glutamat aspartat ilavesi olmayan grupta bu değerlerin diğer gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Glutamat, aspartat, kardiyopulmoner bypass, miyokardiyal koruma, kardiyopleji

ABSTRACT

Dr. Kivılcım Ertürk. A Search About Myocardial Protection And Effects On Myocardial Functions By Using Cardioplegia With Or Without Glutamate Aspartate. Medical Speciality Thesis, Bolu, 2010. It's recommended that ingredients of cardioplegic solutions and practise methods need to be developed for stonger myocardial protection. In this aim, insulin, L carnitine, cortisol, β blockers, Ca channel blockers, NAD, glutamate aspartate and simillar substances added in to cardioplegic solutions and performed via coronary arteries (antegrad), coronary sinus (retrograd) or simultaneously. Practising local or systemic hypothermia contributed to be success about myocardial protection. With this methods, myocardial damage was decreased but could not be terminated.

In this study it's analysed two group of patient performed cardioplegy with or without Glutamate Aspartate in Coronary Artery Bypass Grafting operation. Patients in both two groups evaluated with cardiac damage markers that routinely studies in our clinic; CK, CK-MB, Trophonine I, LDH, AST, C Reactive Protein (CRP), ProBNP at first hour, first day, second day and fifth day after operation. In addition cardiac output (CO) measured and cardiac index (CI) calculated at preoperative, peroperative (after decanulation), postoperative first hour, first day, second day and compared effects of using cardioplegy with or without Glutamate Aspartate on myocardial performance was compared.

In conclusion, it's observed that 14 patient performed cardioplegy with Glutamate Aspartate exhibited better cardiac performance, needed lesser positive inotropic support than the patients of other group. And there is statistical significant diffrence between two group about pre and postoperational CO, CI, and ejection fraction. Although there is no statistical significant diffrence between 2 groups in cardiac damage markers, high levels was measured in control group (performed cardioplegy without Glutamate Aspartate) .

Key Words: Glutamate, aspartate, cardioplegia, cardiopulmonary by-pass grafting, myocardial protection

1. GİRİŞ

Geleneksel birçok cerrahın “dokunulmaz organ” olarak ilan ettiği kalp, özellikle kalp akciğer makinesinin geliştirilmesi ile cerrahi tedavisi yapılabilen bir organ haline gelmiştir. Çalışan kalp üzerinde cerrahi müdahalede bulunmanın zorluğu ve durmuş bir kalbin daha az oksijen tüketeyeceğinin de anlaşılması ile açık kalp ameliyatlarında kalbi durdurma çabaları 1950’li yıllarda başlamıştır. Kalp akciğer pompasının kanlandırmadığı tek organ kalptir. Kardiyopulmoner Bypass (KPB) sırasında meydana gelen miyokardiyal hasarı en aza indirmek halen günümüzde araştırılan en önemli konulardan biridir. Çünkü miyokard korunması kalp cerrahisinde sonuçları doğrudan etkileyen en önemli faktördür.

Miyokardiyal korumayı arttırabilmek için devam eden çalışmalar; kardiyoplejik solüsyonların içeriklerinde değişiklikleri, uygulama yöntemlerinin geliştirilmesini öngörmektedir. Bu amaçla mevcut kardiyopleji içeriklerine insülin, L karnitin, kortizol, beta bloker, kalsiyum kanal blokerleri, nikotinamid adenin dinikleotid (NAD), glutamat, aspartat vb. ilave edilerek değişiklik yapılmakta ayrıca antegrad, retrograd ve simultane kardiyopleji verme yöntemleri geliştirilmektedir. Sistemik ve topikal hipotermi uygulanması da bu konuda ki başarının artmasına yardımcı olmaktadır (1). Bu yöntemlerle kalbin göreceği hasar azaltılmakla birlikte tamamen yok edilememiştir.

Miyokardiyal oksijen tüketimi, tüm vücut oksijen tüketiminin %7’sinden fazlasını kapsamaktadır. Miyokardın kendisine gelen kandaki oksijen alımı diğer organlara göre daha yüksek olduğu için kalp, oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda miyokardiyal kan akımını arttırarak bu ihtiyacı karşılayabilmektedir. İstirahat sırasında 100 gr sol ventrikül miyokardı, dakikada 8 ml oksijen tüketmektedir. Potasyum (K^+) ile sağlanan kardiyak arrest sırasında ise bu oran 1,5 ml’ye kadar inmektedir ki bu yaklaşık %80 oranında bir azalmaya karşılık gelmektedir (1).

Miyokard enerjisinin %70–75 lik kısmı yağ asitleri ve ketonların asetil koA üzerinden krebs siklüsüne katılmaları ile elde edilir. Bu reaksiyonlar için ortamda

oksijen bulunması şarttır. Miyokard enerjisinin yaklaşık %20'lik kısmı ise glikozdan temin edilir. Glikoz da pirüvat üzerinden asetil koA ya dönüşür ve krebs siklüsüne katılır. Miyokard için gerekli enerjinin geri kalan kısmı da (yaklaşık %6) krebs siklüsüne katkıda bulunan aminoasitlerin transaminasyonu ile gerçekleşir (2).

Elektif miyokardiyal iskemik arrest ve reperfüzyon döneminde iyi bir miyokardiyal koruma, miyositlerde iskemik değişikliklerin geciktirilmesi, fonksiyonel bütünlüğünün bozulmaması ve enerji depolarının korunması esasına dayanır (1).

Miyokardiyal oksijen ihtiyacı, kalp hızına, duvar gerilimine, hormonal dengelere (katekolaminler vb.) ve oksijen sunumuna bağlıdır. Miyokardiyal oksijen tüketimini Fick Formülü [oksijen tüketimi = Koroner kan akımı x (Koroner arterdeki oksijen – Koroner sinüsteki oksijen)] ile hesaplamak mümkündür.

Miyokard korumasında asıl olan miyokardın enerji tüketiminin mümkün olan en aza indirilmesidir. Bu amaçla miyokardiyal elektriksel aktiviteyi deprese eden potasyumdan zengin soğuk kristalloid veya kan kardiyoplejisi verilir. Ekstraselüler potasyum konsantrasyonunun artırılması ile transmembran istirahat potansiyeli azalır ve miyokardiyal hücrelerde membran depolarizasyonu oluşur, kalp diyastolde durur. Bu durumda enerji tüketen iyon transport pompaları aktif olarak çalışır ve transmembran iyon akışı iskemik hasarı artırır (1). Kardiyopleji solüsyonunun verilmesinin bu aksayan yönünü dengelemek için sistemik ve topikal hipotermi uygulanır. Hipotermide amaç miyokardiyal hücrelerin enerji ihtiyaçlarının en aza indirgenmesidir (2).

Biz çalışmamızda krebs siklüsüne malat ile bağlanan malat – aspartat döngüsünün üyesi olan glutamat ve aspartat'ın kardiyoplejiye ilavesinin myokard korumasını arttırdığını göstermeyi hedefledik.

Miyokardiyal hasarı ve koroner bypass sonrası dönemde kardiyak performansı göstermek amacı ile birçok test kullanılabilir. Bunlar; kreatinin kinaz

(CK), kreatinin kinaz MB (CKMB), troponin I, laktat dehidrogenaz (LDH), miyoglobin, kardiyak output (CO) ölçümü vb. dir. Miyokardiyal hasarın en önemli göstergelerinden olan miyokardiyal kreatin fosfokinaz (CK-MB), 24 saat içerisinde yükselmeye başlar. Aspartat amino transferaz (AST) ve alanin amino transferaz (ALT) değerleri ise 4–5 gün süreyle yüksek seyrederek. En erken indikatör olan Troponin I hücre ölümünden sonraki 4 saat içerisinde yükselir ve ortalama 48 saat yüksek seyrederek (3).

Soğuk kristalloid kardiyopleji kullanılarak yapılan miyokardiyal iskemik arrest sırasında intrasellüler glutamat ve aspartat konsantrasyonları azalmaktadır (2). Glutamat ve aspartat; esansiyel olmayan, krebs siklusuna oksaloasetat ve α -ketoglutarat üzerinden girerek hücre mitokondrisinde adenosin tri fosfat (ATP) yapımını stimüle eden ve glikoneogenezis için bir substrat oluşturan aminoasitlerdir (3, 4). Glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş ılık kan kardiyopleji kullanımını redo, sol ventrikül fonksiyonları kötü ve aort kros-klemp süreleri uzun olan hastalara miyokardiyal koruma amacıyla öneren çalışmalar vardır (5).

Kliniğimizde glutamat aspartat ilaveli kardiyopleji ve glutamat aspartat içermeyen kardiyopleji ile opere edilen 2 grup hasta çalışmamıza dahil edildi. Bu hastalarda kliniğimizde rutin olarak kullanılan kardiyak hasar belirteçleri CK, CKMB, Troponin I, LDH, AST, C reaktif protein (CRP), ProBNP; preoperatif (preop) değerleri ile postoperatif (postop) kliniğimizde rutin tetkik yapılan zamanlarda (postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün) değerleri karşılaştırılarak miyokardiyal hasar değerlendirilmeye çalışıldı. Ayrıca preop, perop (dekanülasyon sonrası), postop 1. saat, postop 1. gün ve postop 2. günlerde hastaların CO'ları ölçülerek ve CI'leri hesaplanarak glutamat aspartat ilaveli ve ilavesiz kardiyoplejilerin kardiyak performans üzerine etkilerinin karşılaştırılması hedeflendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 KARDİYOPULMONER BYPASS

Kalp cerrahisi sırasında kalbin ve akciğerlerin işlevini geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinesi denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinesiyle sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım, yapılan işleme ise kardiyopulmoner bypass denir. Kardiyopulmoner bypass ve ekstrakorporeal dolaşım, açık kalp cerrahisinin yanı sıra bazı intrakranial ameliyatlarda, kan değişimi uygulamalarında (eritroblastosis fetalis), pulmoner embolektomide, akciğer, karaciğer, böbrek gibi organ transplantasyonlarında, vena kavanın rezeksiyonu sırasında, donma nedeniyle hastanın ısıtılmasında ve kemoterapötiklerin verilmesi sırasında izole ekstremitte perfüzyonunda da kullanılabilen bir yöntemdir (6).

Kalp akciğer makinesi ile ilgili ilk çalışmalar 19.yüzyıla dayansa da klinik uygulama ancak 20. yüzyılın ortalarında gerçekleştirilebilmiştir. 1915 yılında Heparinin bir tıp öğrencisi olan Jay McLean tarafından bulunması kardiyak cerrahi için önemli bir adım olmuştur (7). John Gibbon kalp – akciğer makinesinin gelişmesinde en çok katkıda bulunan kişidir. 1931 yılında masif pulmoner embolili bir hastada kanın dışarı alınıp oksijenlendikten sonra atar damara verilemesi gerektiği fikrini öne sürerek Kalp akciğer makinesi ile ilgili ilk temelleri atmıştır. 20 yıl boyunca bu konu üzerinde çalışan Dr. John Gibbon 6 Mayıs 1953’de kalp akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir. Fakat bundan sonra ki 4 hastasını kaybetmesi üzerine geliştirmiş olduğu teknik ve sistem tartışılır olmuştur (8). İnsan üzerindeki ikinci başarılı kalp ameliyatı Crafoord tarafından 1954’de Stockholm’ da yapılmıştır. 1954 yılında Lillehei ve arkadaşları kardiyak operasyonlar için hasta anne ve babasının biyolojik akciğer olarak kullanarak kontrollü kros sirkülasyon geliştirmiştir. Bu yöntemle mortalitelerin çok yüksek olması üzerine bu yöntemlerden vazgeçmişlerdir (8). 1956 yılında Lillehei tarafından koroner sinüs yoluyla retrograt kardiyopleji verilerek aortik kros klemp altında ilk

aortik cerrahi uygulanmıştır. Kardiyopulmoner bypass sırasında bir oksijenatör ilk kez 1955’de mayo klinikte Kirklin ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (9).

Kardiyopulmoner bypassta ana prensip hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, ısıtılıp – soğutulması ve oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek tekrar hastaya geri döndürülmesidir.

KPB dolaşımında 3 temel fonksiyon mevcuttur.

1. Gaz değişimi
2. Sıcaklık değişimi
3. Kan akımı

Kalp Akciğer Makinesinin temel bileşenleri: (Şekil 2.1)

- Venöz rezervuar
- Oksijenatör
- Sıcaklık değiştirici
- Ana pompa
- Arteriyel filtre
- Aksesuar pompa (kardiyopleji için)
- Kardiyotomi emici sistemi (suction)
- Sol ventriküler vent
- Ek olarak
 - Ultrafiltrasyon aleti
 - Hat basınç monitörleri
 - Kan gazı ve ilaç dağılımını göstermekte kullanılan monitör
 - Volatil anestezipler için vaporizatördür.

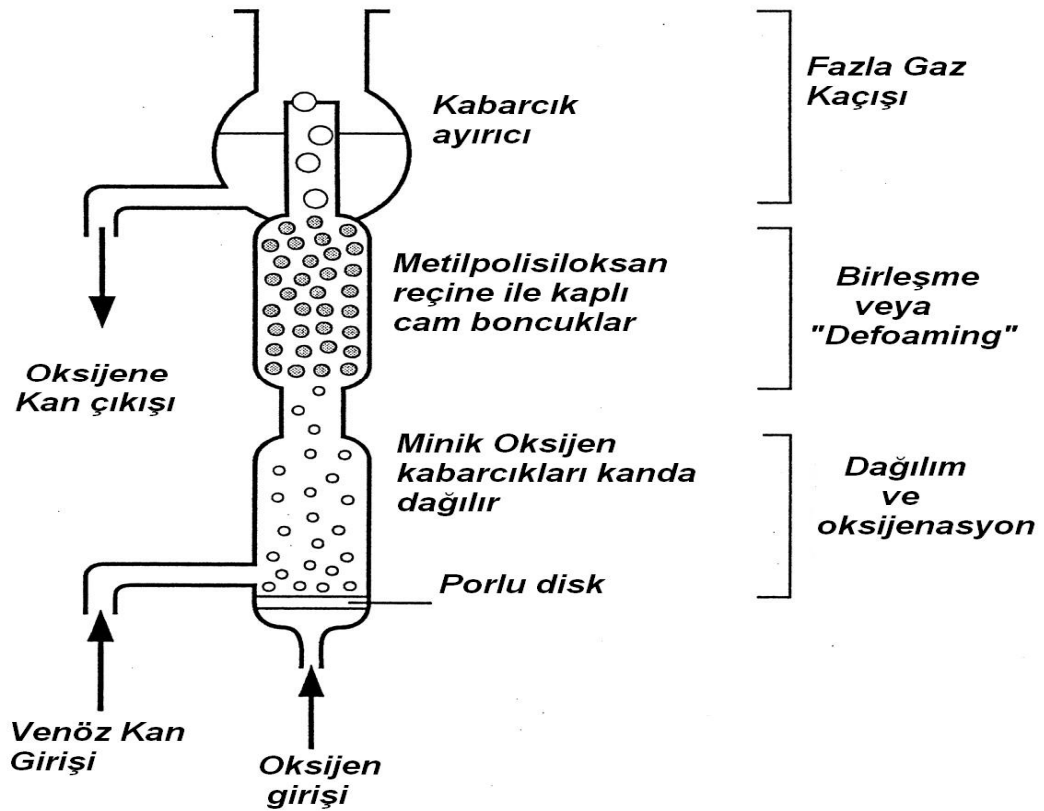
Kalp akciğer makinesi, bu ana yapılar yanında birçok yardımcı sistemleri de kapsar. Sistemde kan örnekleri alınabilmesi ve bazı ilaçların verilebilmesini sağlayan çeşitli hatlar mevcuttur. Ayrıca cerrahi sahadan çekilen dilüe kandaki kan elemanlarının yıkanıp konsantre edilmesi ve bir filtreden geçirilerek hastaya geri

- Bubble Oksijenatörler (eski tip)
- Membran oksijantörler (günümüzde kullanılan)

2.1.3 Bubble Oksijenatörler:

Hastadan gelen venöz hat ile pompa arasında yer alırlar. Kana gaz kabarcığı verilmesi ve gaz kabarcığı yüzeyinde O_2 ve CO_2 alışverişine dayalı bir çalışma sistemi vardır. O_2 kana, CO_2 gaz kabarcığına geçer. Venöz drenaj ve aspirasyon sistemleri ile gelen kan bubble oksijenatöre girer ve buradaki plak vasıtası ile kana gaz kabarcıklar verilerek O_2 , CO_2 değişimi sağlanır. Daha sonra kabarcıklar bir sünger vasıtası ile kollabe edilerek kan hastaya geri verilir (11).

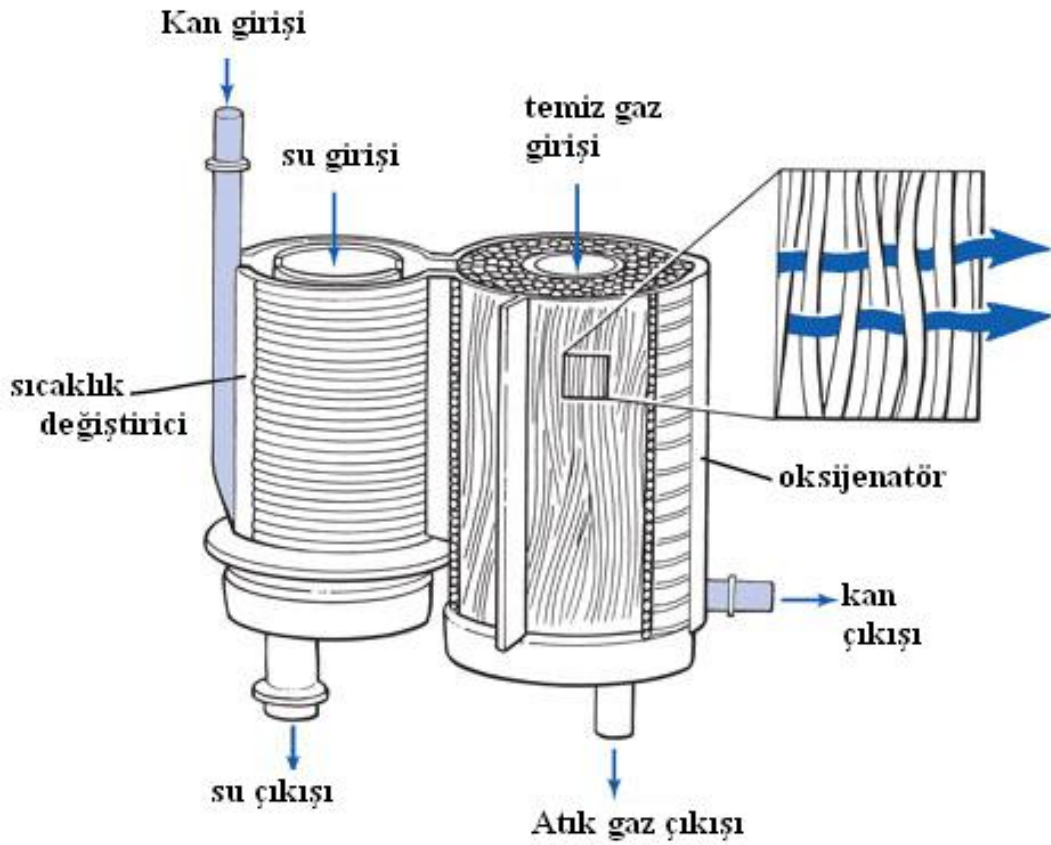
Direkt gaz ve kan teması olduğu için kan elemanlarında bozulma ve buna bağlı olarak; özellikle 90 dakikayı geçen KPB larda hemoliz, trombosit yıkımı, mikro emboli ve kompleman kaskadı aktivasyonu görülür (12).



Şekil 2.2 : Bubble oksijenatör çalışma prensibi (13).

2.1.4 Membran oksijenatör:

Direkt kan ve gaz teması olmaksızın ince bir membran aracılığı ile oksijenlenme ve CO₂ eliminasyonunun yapılması prensibi ile çalışır. Mikroporları olan ince lifler ve bunları çevreleyen plastik kılıftan oluşur. Kan akımı lifler arasında ilerlerken mikroporlardan gaz difüzyonu ve denge oluşur.



Şekil 2.3: Membran oksijenatör çalışma prensibi

2.1.5 Sıcaklık değiştirici:

Kanın aktif olarak soğutulması ve ısıtılmasını sağlar. Kan ve farklı sıcaklıklardaki suyun bir bobin içerisinde karşılıklı akımı sayesinde kanın ısıtılması veya soğutulması prensibi ile çalışır. KPB da kanı ve vücudun soğutulmasını ve KPB çıkışında da tekrar ısıtılmasını sağlar. Genellikle kardiyopleji içinde ayrı bir sıcaklık değiştirici bulunur. Sıcaklık değiştiriciler, kan sıcaklığının artmasıyla gazların kanda

eriyebilirliğinin azalması nedeniyle genellikle gaz değişim ünitesinin proksimalinde yer alırlar. Böylece tekrar ısınma sırasında meydana gelebilecek gaz mikroembolileri engellenmiş olur.

Sıcaklık değiştiriciler ile yetişkinlerde 30–37°C arasında dakikada 0,7–1,5°C düşüş sağlanabilir. Isı düştükçe soğuma hızı da yavaşlar. Isınma fazında ise dakikada ısı, 0,2–0,5°C arttırılabilir. Isıtma esnasında kazan ısısı 42°C'yi aşmamalıdır. Arter ile ven arasındaki ısı farkı erişkinlerde 12°C'yi, pediatrik hastalarda 8°C'yi aşarsa proteinler denatüre olur, eritrositlerin sıvı absorbe etmesi ile hemoliz artar ve mikroemboliler oluşabilir (6).

2.1.6 Ana Pompa:

Roller, sentrifugal ve ventriküler olmak üzere 3 tip pompa vardır. Genellikle sentrifugal ve roller pomplar kullanılmaktadır (13).

Ventriküler pompalar güçlü pompalardır ama hantal ve maliyetleri yüksek pompalardır. Rutin KPB da geniş kullanım alanı bulamamıştır. Asist device sistemlerinde kullanılmaktadır (13).

2.1.6.1 Roller Pompalar:

De Bakey tarafından geliştirilen ve açık kalp cerrahisinin son 30 yılında en sık kullanılan pompa türüdür. Genellikle birbirine 180 derecelik açı yapan 2 adet silindirik yapının kanı taşıyan tüplerin üzerine sıra ile basınç uygulayarak dönmesi ve böylece tüp içindeki kana ivme kazandırması prensibiyle çalışırlar. Pulsatil veya nonpulsatil akım sağlayabilirler (13).

Kompresyon derecesini tarif eden oklüzyon roller pompaların önemli bir özelliğidir. Aşırı oklüzyon kanın şekilli elemanlarının travmasına ve hatların aşınmasına neden olurken oklüzyonun yetersizliği arteriyel kanülden veya sistemik vasküler yataktan kaynaklanan rezistans karşısında aynı akım oranının devamlılığını güçleştirir. Eğer outflowda kontrolsüz oklüzyon gerçekleşirse tüp içi basınç aşırı yükselir ve bağlantılarda ayrılma ve hatlarda patlama olabilir (13).

2.1.6.2 Sentrifugal pompalar:

İmpeller pompalar ve sentrifugal pompalar kinetik pompalardır. Kan bir elektrik motoru ile oluşturulan yapay girdap sayesinde meydana gelen merkezkaç gücü sayesinde pompa boyunca nonpulsatil bir akım sağlayarak ilerler. Roller pomplardan farkları nonoklüsiv olmalarıdır. Afterloada bağımlı olarak akımı sağlarlar ve hatlardaki ani bükülmelere bağlı rezistans artışı karşısında akım azalarak pompa hatlarında meydana gelebilecek ayrılmalar ve patlamalar engellenir.

KPB sistemi ve bileşenleri genellikle polikarbonat, polietilen, paslanmaz çelik, titanyum, polivinilklorid, teflon, silikon ve poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immünojenitesi az olan biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden imal edilmektedir. Kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen türbülans, staz ve kanda oluşturduğu kimyasal etkiler en aza indirilmiştir.

KPB sırasında KPB ve cerrahi ortam güçlü bir torombotik etki yarattığı için, vücutta ve sistem içinde kanın pıhtılaşmaması amacı ile heparinizasyon uygulanır. Heparin KPB için gereklidir fakat ideal bir antikoagülan değildir. Heparin koagülasyon kaskadının son basamağında etkilidir ve KPB sırasında oluşan birçok güçlü serin proteazların üretimini baskılamaz.

Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşturulacak hipotermi kan viskozitesini artırır ve mikrovasküler yatakta dolaşım bozulabilir. Bu durumun önlenmesi için hemodilüsyon uygulanmalıdır. KPB başladıktan sonra hastanın hematokriti (Htc)'i %20 -25 arasında tutulur. Bazı cerrahlar düşük ısılardaki perfüzyonlarda daha düşük Htc isterler. Perfüzyon sırasında sistemi güvenli olarak çalıştırmak için ilave perfüzyon solüsyonuna ihtiyaç duyulabilir. İlave edilecek solüsyonun tipine hastanın Hb konsantrasyonuna bakılarak karar verilir. Htc'i KPB sırasında düşürmenin pek çok avantajları vardır. Daha az kana ihtiyaç duyulur ve kan ile bulaşan hastalık riski azalır, kan hücre ve proteinlerinin travmatize olması engellenir, kan daha az visköz olduğundan parsiyel olarak obstrükte olmuş damarlarda ve küçük çaplı arteriol ile kapiller damarlarda hipotermi sırasında perfüzyonu korunmuş olur, idrar akımını ve sodyum potasyum klirensini artırır.

Tüm açık kalp ameliyatları göz önüne alındığında halen kalp cerrahisinde en çok kullanılan teknik olan KPB oldukça ciddi komplikasyonları olan bir yöntemdir.

2.1.7 KPB Komplikasyonları:

1. Kanülasyona bağlı komplikasyonlar

- Arteriyel kanülasyon ile ilgili olanlar (emboli, arter yaralanması, trombozu, diseksiyon, brakial pleksus yaralanması, fazla ya da az serebral perfüzyon)
- Venöz kanülasyon ile ilgili olanlar: Sinoatrial nod yaralanması, sağ koroner arter (RCA) yaralanması, vena kava yaralanması, koroner sinüs yaralanması ve trombozu, serebral ödem, hepatik disfonksiyon.

2. Ekstrakorporeal dolaşıma bağlı komplikasyonlar

- Hematolojik etkiler (trombopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu, fibrinolitik aktivite artışı, tromboz, mikrotrombüs, DVT, pulmoner emboli, DIK, hemoliz)
- İnflamatuvar etkiler (lökosit aktivasyonu, kompleman aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerde artış, interstisyel sıvı artışı)
- Kalp üzerine etkiler (düşük debi sendromu, miyokard ödemi, sersemlemiş (stunning) miyokard, ritim bozuklukları)
- Akciğere etkiler (atelektazi, surfaktan yapımında azalma, akciğer ödemi, ARDS)
- Böbreklere etkiler (böbrek kan akımında azalma, su ve sodyum tutulumunda artış, akut böbrek yetmezliği)
- Santral sinir sistemine etkiler (serebral hemoraji/ tromboemboli, inme, geçici iskemik atak, koma, nörokognitif bozukluklar)
- Gastrointestinal sisteme etkiler (GIS kanaması, intestinal iskemi, pankreatit, kolesistit, karaciğer fonksiyon bozukluğu)
- Endokrin sisteme etkiler (ADH, katekolamin, kortizol, aldosteron, BNP artışı, insülün cevabında azalma, hiperglisemi, hipotiroidi, Ca ve Mg'da azalma) (7).

Serebral komplikasyonlar hemorajik (heparin kullanıma bağlı) veya embolik (hava embolisi, trombotik emboliler aterom plağı embolisi) olabilir.

KPB sırasında kan ve kan ürünlerinin yabancı bir yüzeyle temas etmesi sistemik bir inflamasyon oluşturmaktadır. Bu inflamasyondan kaynaklanan sitokinler çeşitli derecelerde multiorgan disfonksiyonlarından sorumlu tutulmaktadır. Bunun yanı sıra hemodilüsyona bağlı kemik iliğinde hemopoetik sistem uyarılmaktadır. KPB'nin pulsatil olmayan düşük basıncında çeşitli organlarda iskemi ve kalbin çalışması ile de reperfüzyon meydana gelmektedir.

2.1.8 Kardiyopulmoner Bypass'ta Organ ve Sistem Değişiklikleri

2.1.8.1 Akciğer

Günümüzde KPB sonrası gelişen akciğer komplikasyonlarından ölüm oranının %1'e kadar düştüğü yayınlarda bildirilmektedir (14). Yine de KPB'dan en çok etkilenen organın akciğer olduğu söylenmektedir. KPB'nin akciğerlere yaptığı etki hemorajik şok veya endotoksemiye benzetilmektedir. Bu yüzden bu akciğerlere "Şok akciğeri" denmektedir (15, 16). Özellikle KPB süresi 150 dakikayı geçtiği zaman akciğer hasarı belirginleşmektedir (17, 18). Akciğer hasarı, interstisiyel ve intraalveolar ödem, hemoraji, vasküler konjesyon, mitokondriyal ve endoplazmik retikulum hasarı ve tip I-II pnömosit vakuolasyonu şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

Özetle KPB'ın akciğerlerde meydana getirdiği zararlı değişiklikler;

- 1- Bozulmuş oksijenizasyon
- 2- Alveolo-arteriyel gradiyentte artış
- 3- Pulmoner interstisiyel ödem
- 4- Pulmoner hipertansiyona eğilim
- 5- Pulmoner vasküler direnç artışı
- 6- Fizyolojik şant
- 7- Bronkospazma eğilim
- 8- Atelektaziye eğilim şeklinde ortaya çıkabilmektedir.

2.1.8.2 Endokrin ve Renal Sistem

KPB sonrasında renin, anjiotensin II ve aldosteron konsantrasyonları artmaktadır (19, 20). Anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) seviyeleri ise KPB ile azalmaya başlamakta ve postoperatif 24. saatten itibaren bazal seviyelerine dönmektedir.

2.1.8.2.1.Vazopressin (Anti diüretik hormon) (ADH)

KPB’ın başında dolaşan kan volümünde azalma veya KPB sırasında kalp volümünün azaltılması ADH salınımına neden olabilmektedir (21).

2.1.8.2.2 Natriüretik Peptid Sistem (NPS):

Natriüretik peptid sistem (NPS), kalp kökenli atriyal natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptid (BNP) ile endotelial duvar orijinli C-tip natriüretik peptid (CNP)’den oluşmaktadır. ANP, Renin, anjiyotensin ve vazopressin gibi renal vazokonstriksiyon yapan hormonları antagonize etmekte, kan basıncını düşürmektedir. KPB sonrasında ANP düzeyleri artmaktadır. BNP düzeyleri sol ventrikül fonksiyonları ile yakın ilişkili görülmektedir. KPB ile BNP düzeylerinde artış meydana gelmektedir (22, 23). Artmış olan konsantrasyonların bazal seviyeye inmesi postoperatif üç haftayı bulabilmektedir.

2.1.8.3 KALP

Koroner kalp hastalığı nedeniyle mevcut miyokard hasarlarına, koroner bypass operasyonu sırasında uygulanan kardiyopulmoner bypass ilave katkılarda bulunabilir. KPB etkisi ile miyokardda ödem görülebilmektedir. KPB süresinin uzun olması, ventriküler fibrilasyon, ventrikülün asırı gerilmesi, plazma onkotik basınçta azalma, yüksek koroner basıncı gibi birçok etken miyokardiyal ödeme sebep olabilmektedir. KPB sırasında, vücudun korunma mekanizması olarak birçok madde salgılanmaktadır (24). KPB’den çıkışta, reperfüzyon sırasında, kardiyak ödem ve fonksiyon bozukluğu ortaya çıkmaktadır.

Kardiyak fonksiyon bozukluğunu tarif etmek amacı ile genelde “hibernasyon” ve “stunning” terimleri kullanılmaktadır. Hibernasyon, uzun süreli

azalmış kan akımına bağlı istirahatte oluşan sol ventrikül fonksiyon bozukluğudur (25). Eğer hiberne miyokardın oksijen sunum – gereksinim dengesi sağlanabilirse, kardiyak disfonksiyon geri dönüşlü olabilmektedir (26). Stunning, iskemi olan bölgede perfüzyonun yeniden sağlanmasından sonra hücre ölümü olmaksızın miyokard disfonksiyonu olmasıdır (27, 28).

Stunning nedenleri olarak

- 1- Serbest oksijen radikallerinin salınımı
- 2- Sarkoplazmik retikulum disfonksiyonu
- 3- Mitokondrilerde yetersiz enerji üretimi
- 4- Kalsiyum artışı
- 5- Ekstrasellüler kollajen matriks hasarı sayılabilir.

Miyokard hasarının büyüklüğü açısından sıralama yapılacak olursa şu sıralama ortaya çıkar:

İnfarktüs > Stunned miyokard > Hiberne Miyokard

2.2 MİYOKARD KORUMASI:

Kalp cerrahisinde başarıyı arttırmak ve kardiyopulmoner bypassın neden olduğu miyokard hasarını en düşük düzeyde tutmak amacı ile uygulanan bir dizi önlem ve yöntem miyokard korunması başlığı altında toplanabilir.

Kardiyak cerrahi sonrası görülen ölümlerde miyokardiyal nekrozun rol oynadığı tespit edilene kadar miyokardiyal infarktüs kalp cerrahisinin bir komplikasyonu olarak tanımlanmamıştı. Bunun ardından miyokardın kalp cerrahisi sırasında korunması durumu gündeme gelmesi ile “Organların iskemik hasardan korunması teorisi” 1950 yılında ortaya atılmıştır. 1950 yılında Bigelow ve arkadaşları tarafından hayvan deneyleri ile hipoterminin beyin ve myokardı koruduğu gösterilmiştir (29). Hipotermi ile oluşturulan total sirkülatuvar arrest ile ilk ameliyat 1953’te Lewis ve Taufic tarafından uygulanmıştır. 1955 yılında Lam ve Arkadaşları intraventriküler potasyum klorid enjeksiyonunun kalbi durdurduğunu ve

hipotermi altında kardiyak cerrahi girişimlerinin yapılmasını kolaylaştırdığını belirtmişlerdir (30).

Melrose 1955 yılında “geri dönüşümlü kimyasal kardiyak arrest” kavramını geliştirmiştir. 1958 de potasyum sitrat kullanımını sağlamıştır (31). 1964 de Bretschneider ilk olarak sodyumdan fakir ve kalsiyumsuz kardiyoplejiyi tanımlamıştır (7). Benzer prensip ile Hearse; Ringer solüsyonuna 16 mmol/L potasyum klorid ve 16 mmol/ L magnezyum klorid ekleyerek bugün yaygın olarak kullanılan St. Thomas solüsyonu olarak bilinen kardiyoplejik ajanı tanımlamıştır (7). Günümüzde halen kardiyopleji içeriği değiştirilerek çalışmalar sürdürülmektedir. En çok kullanılan kardiyoplejiler: Bretshnider, Thomas solüsyonları ve magnezyum ile prokain içermeyen potasyumdan zengin solüsyonlar ve potasyumdan zengin kan kardiyoplejileridir.

Günümüzde açık kalp cerrahisinin güvenli ve tekrarlanabilir bir teknik haline gelmesini sağlayan miyokardiyal koruma; kardiyoplejik solüsyonların içerikleri, ısı derecesi, uygulanış yollarında yapılan modifikasyonlarla en üst seviyeye çıkarılmaya çalışılmaktadır.

Kalbin ağırlığı vücudun %0,5'i olmasına rağmen vücudun toplam oksijen tüketiminin %7 - 12 sini kalp gerçekleştirir. Miyokard hücreleri istirahat durumunda koroner arterlerdeki oksijenin %50 - 75'inden yararlanır (7). Egzersizde bu oran %100'e yükselir Yüksek oksijen kullanabilme kapasitesini sağlayan faktörlerin başında myokard içindeki yaygın kapiller ağ ve bunun oluşturduğu endotel alan gelir. Geniş ve biyokimyasal olarak aktif endotelin gaz değişimi üzerinde aracı etkisi bu yeteneği sağlayan önemli faktörlerdendir.

İstirahatta miyokardda 100 gr dokuda 10 - 14 ml oksijen tüketilmektedir. Oksijen gereksinimi arttığında koroner kan akımı ve oksijen sunumunun da artması gerekmektedir.

Oksijen tüketimi sıralaması yapılacak olursa şu tablo ortaya çıkar:

Normotermide; Fibrile kalp > boş atan kalp > arrest şeklindedir.

Hipotermide: Boş atan kalp > fibrile kalp > arrest şeklindedir.

Bu durumda en çok oksijen kullanımı normotermide fibrile kalpte olurken en az oksijen tüketiminin ise hipotermi de arrest edilen kalp olduğu görülmektedir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında değişik aşamalarda miyokardiyal hasar oluşabilir. Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri, morbidite ve mortalitenin büyük oranda postoperatif kardiyak pompa yetersizliği ile ilgili olduğu dikkati çekmiştir. Özellikle 1970'li yıllardan itibaren yaygınlaşan koroner arter cerrahisi döneminde, postoperatif kardiyak pompa yetersizliğinin en önemli nedeninin iskemik kardiyak arrest ve reperfüzyon sırasında oluşan miyokardiyal hasar olduğu iyice anlaşılmıştır (32).

Kardiyoplumoner Bypass sırasında miyokardiyal hasara neden olabilecek durumlar:

- **Perfüzyon sıvısı içeriğindeki anormallikler** (yüksek konsantrasyondaki yağ asitleri, denatüre plazma proteinleri ve vasoaktif maddeler)
- **Beklenmeyen ventriküler fibrilasyon** (Özellikle kardiyak manipülasyon ve hızlı hipotermi bu durma yol açabilir, duvar gerilimi artar, subendokardiyal kan akımı bozulur)
- **Yetersiz miyokardiyal perfüzyon** (non pulsatil veya yetersiz perfüzyon basıncı, Koroner arter hastalığı, emboli, koroner vasküler rezistansın miyokardiyal ödem sonucu artması veya hipotermiye bağlı vasküler tonus otoregülasyonunun bozulması neden olabilir)
- **Ventriküler distansiyon** (intrakaviter basınç arttığı için perfüzyon basıncı düşer oksijen sunumu azalır buna karşın duvar gerilimine bağlı olarak da oksijen ihtiyacı artar)
- **Ventriküler kollaps** (geometrik değişiklikler miyokardiyumda hasara neden olabilir)
- **Koroner emboli** (hava, aterom plağı veya ven greftine bağlı oluşabilir)

- **İnotropik medikasyonlar** (KPB sırasında kullanılan inotropik ajanlar oksijen tüketimini artırır)
- **Aortik kros klemp** (myokardın iskemik kaldığı süreçtir. Kros klempin süresi değil bu sürede miyokardın nasıl oksijenlendirildiği önemlidir)
- **İskemi reperfüzyon hasarı** (KPB sırasında miyokarda hasar verebilecek tüm süreçlerin altında yatan esas mekanizmadır) (7).

2.2.1 Miyokard Korumasında Temel Prensipler

Kalbin görevi vücudun dolaşımını sağlamaktır. Bu görevi substratlardan elde ettiği kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürerek yerine getirir. Miyokardın elektromekanik iş yükü oksijen ve substrat ihtiyacı ile orantılıdır. Çalışan kalbin oksijen ihtiyacı 10 – 14 ml / 100 gr miyokard dokusudur. İş yükü arttıkça bu ihtiyaç artar. Kimyasal enerjinin mekanik enerjiye dönüştürüldüğü en küçük birim sarkomerdir. Kan yoluyla koroner arterlere giren her 1 ml oksijen 2.02 joul enerjinin üretilmesine katılır. Myokardın kullandığı oksijenin miktarı üretilen enerji ile doğru orantılıdır (29).

Miyokard oksijen tüketiminin yaklaşık %80'i kontraksiyon sırasındaki elektromekanik iş için kullanılır. Fibrilasyonda bulunan veya iskemide çalışan bir kalp, arresteki kalpten daha fazla enerjiye gereksinim gösterir. Myokard oksijen ihtiyacının diğer belirleyicisi myokardın duvar gerilimidir. Üçüncü faktör ise metabolizma hızın direkt olarak etkileyen miyokard ısıdır. Bu değişiklikler kalpteki oksidanların formasyonu ile endojen antioksidanlar arasındaki dengesizlikten kaynaklanır (33).

KPB'nin başlaması ile boş çalışan kalpte oksijen tüketimi %50 azalır. Normotermide ventriküler fibrilasyon oluşturulması cerrahi çalışmayı boş atan kalbe nazaran kolaylaştırması, koroner emboli riskinin olmaması nedeni ile daha iyi gibi görünse de daha önce de bahsedildiği gibi oksijen tüketimini artırır. Hipotermi ile kalbin oksijen ihtiyacı azatılarak kalbin fibrilasyona olan toleransı artırılır.

Diyastolik arrest miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır. Aort oklüzyonu ile iske­mi yapılarak veya farmakolojik olarak arrest indüklenir. İskemik ve farmakolojik yöntemlerde kalbin oksijen ihtiyacı aynı olsa da iskemik arreste elektromekanik arrest gelişene kadar fibrilasyon devam eder, bu da kalbin enerji ve substrat depolarını azaltır.

Kalp, kardiyopulmoner bypass kullanılan ameliyatlarda devamlı olarak perfüze edilmeyen tek organdır. Kardiyopulmoner bypass kullanılarak yapılan operasyonlardan sonra uzun dönem morbidite ve mortalitenin büyük oranda nedeni kalbin pompa fonksiyonundaki kayıptır (32). İske­mi, doku perfüzyonunun azalması sonucunda gelişen oksijen yoksunluğu olarak tanımlanabilir.

İske­mi - reperfüzyon koroner oklüzyonun kritik periyodundan sonra, kan restorasyonunun sağlanmasını takiben myokardda hasar oluşturabilir. Ayrıca ciddi myokardiyal iske­miye bağlı kalpteki hasarı minime indirmek ve kanın re-flowunu sağlamak üzere sıklıkla kullanılan prosedürler olan, tromboliz, anjioplasti ve koroner bypass cerrahisi ile ilişkili olarak ortaya çıkan iske­mi - reperfüzyon, ciddi klinik bir problemdir (33).

Myokard iske­mi – reperfüzyon hasarı, bir seri sonuçla karşımıza çıkar:

Reperfüzyon aritmileri

Mikrovasküler hasar

Myokardiyal stunning (reversible mekanik disfonksiyon)

Hücre ölümü

Bunlar tek başına veya birlikte ortaya çıkabilirler (12).

İske­mi – reperfüzyon hasarının patogenezinin açıklanmasında, “oksidatif stres” ve “Ca⁺² overload”u olarak adlandırılan iki hipotez öne sürülmüştür. Her iki mekanizma da birbiriyle büyük ölçüde ilişkilidir, fakat simültane olarak işlemleri ve hangisinin diğerinden önce geliştiği bilinmemektedir (34).

Miyokard korunmasında temel faktörler hipotermi, kardiyak arrest ve ventrikül dekompresyonudur. Kardiyak arrest ve hipotermi ile miyokard oksijen tüketimi %97 oranında düşmektedir (6).

2.2.1.2 Hipotermi:

1950’li yıllarda ortaya atılan hipotermi konsepti, tüm dezavantajlarına rağmen, miyokardiyal koruma yöntemlerinin temelini oluşturmakta ve günümüzde hemen hemen tüm kardiyak cerrahlar tarafından rutin olarak metabolik ihtiyaçların azaltılması için kullanılmaktadır. Hipoterminin beyin ve diğer organları koruması ilkesi Arrhenius denklemine dayanmaktadır. Bu denkleme göre kimyasalların reaksiyon hızı ısıyla bağlantılıdır. Mekanizma, hücrel pH ve ATP’nin korunması, iskemiyi takip eden patolojik sürecin geciktirilmesidir. Böylece vücudun özellikle de beyin, böbrek ve kalp gibi kritik organların metabolik ihtiyaçları azalacak ve ortalama arter basıncı ve perfüzyonun düşük olduğu durumlarda organ hasarlanması riski düşecektir.

Drew ve Anderson sadece tüm vücut hipotermisinin yeterli olmayacağını ve kalbinde ısının düşürülmesi gerektiğini ilk fark eden cerrahlar olmuştur (35). 1959 yılında Shumway ve arkadaşları perikardiyal buzlu serum fizyolojik kullanılarak yapılan lavaj ile kalp ısının topikal olarak 0–4°C’ye kadar düşürülmesinin, ATP ve kreatin fosfat gibi yüksek enerjili molekül düzeylerinin korunmasında yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (35). Ancak topikal hipotermi kullanılarak miyokardiyal ısının daha fazla düşürülmesi sonucunda, frenik sinir hasarı, koroner arterlerde spazm, miyokard ödemi, kardiyak myositlerde protein denatürasyonu ve sodyum – potasyum pompası bozukluğu gibi istenmeyen olaylar meydana gelebilir. Yapılan çalışmalarda buzlu serum kullanılarak yapılan topikal hipoterminin daha fazla frenik sinir hasarı ve diyafragmatik paralizye neden olduğu saptanmıştır (36, 37).

Hipotermi son yıllarda ortaya çıkan normotermik aerobik arrest yöntemi dışında bütün tekniklerde kombine olarak kullanılmaktadır. Hipotermi hücrelerin metabolizma hızlarını yavaşlatarak enerji ihtiyaçlarını azaltır. Sonuçta hücrenin

iskemiye karşı, ATP depolarını korumasında ve dolayısıyla hücre içi pH değerini korumasında destek görevi görür. Diğer bir deyişle hücrelerin hipoksiye karşı toleransını artırır.

Hipotermi;

- hafif (32-34°C)
- orta (28-32°C)
- derin (18-28°C)
- çok derin (0-18°C) şeklinde sınıflandırılır (6). Hafif derecede hipotermi rutin kardiyak cerrahide en sık kullanılan hipotermi şeklidir.

KPB’da her 10 °C’lik soğumada hücrelerin oksijen ihtiyacı %50 oranında azalmaktadır (6). Hipotermi ayrıca pompa kan akımının güvenli olarak düşürülmesine olanak sağlar. Diğer taraftan bakıldığında hipotermi;

- Kan vizikozitesini artırması
- Vasküler permeabilitiyi artırması
- Mikrovasküler staz oluşturarak doku perfüzyonunu bozması ve doku ödemeine yol açması
- Oksihemoglobin eğrisini sola kaydırması
- Trombosit fonksiyonlarına olumsuz etkisi
- Eritrosit esnekliğini azaltması
- Heparinin metabolizmasını etkilemesi
- Pompa çıkışı ısınmak için ek süreye ihtiyaç duyulması gibi olumsuz özellikleri de vardır.

Nazofaringeal ısının 28°C’ye düşürülmesi O₂ ihtiyacını %50 oranında azaltır ve bu derecede pompa akımı 1.81 lt/m²/dak ile sağlanır. Santral ısı genellikle nazofarinkse yerleştirilen bir probe ile ölçülür. Periferik ısı ise oda havasında ayak başparmağı veya elin ısı ile ölçülür. Santral ve periferik ısı arasındaki fark doku perfüzyonu hakkında bilgi verir. Bu farkın büyümesi genellikle artmış periferik vazokonstriksiyona işaret eder.

KPB süresince kan gazı basınçları, pH ve plazma K^+ düzeyleri monitorize edilmelidir. Parsiyel arter oksijen basıncı (PaO_2) 100 - 200mmHg arasında olmalıdır, daha yüksek PaO_2 düzeyleri gereksizdir. Çünkü küçük damarlarda konstriksiyon ve mikrobubble oluşumu için risk taşır. Parsiyel arter karbondioksit basıncı ($PaCO_2$) düzeyi 40mmHg düzeyinde tutulmalıdır.

Hipotermi esnasında pH'nın değerlendirilmesi: $PaCO_2$ düzeyi vücut sıcaklığı değişikliklerinde CO_2 çözünürlüğü değiştiği için değişir. Vücut sıcaklığı ile $PaCO_2$ arasında logaritmik bir bağlantı bulunur. Çözünürlük vücut sıcaklığı düştükçe azalır. Hipotermide pH, $PaCO_2$ azalacağı için alkalozaya kayar. Fakat hipotermi ile tampon sistemlerinde de değişiklik olduğundan pH değeri metabolik olarak problem oluşmayacak düzeyde kalır. pH'nin optimal düzeyde olması, bazı çok önemli enzim sistemlerinin (laktatdehidrogenaz, fosfofruktokinaz, Na^+-K^+ ATPaz) optimal fonksiyonunu sağlayacağı için, pH değerlerindeki hipotermiyle oluşan değişiklikler yakından izlenmelidir. Bunun için iki yöntem kullanılır.

- **Alfa - stat:** Bu yöntemde hastanın kan sıcaklığı dikkate alınmaz. Alınan kan, sıcaklığı ne olursa olsun, kan gazı bakılacak alet tarafından $37^\circ C$ 'ye kadar ısıtılır ve pH, $PaCO_2$ ve PaO_2 değerleri ölçülür. Bu hastanın kan sıcaklığına göre düzeltilmemiş pH değeridir. İçindeki $PaCO_2$, pH ve PaO_2 miktarları ve aralarındaki dengeler değil, sadece çözünürlükleri değişmiştir. Bu pH değeri 7.35- 7.45 civarında tutulmaya çalışılır.

-**pH - stat:** Kan gazı ölçüm cihazlarında bulunan $PaCO_2$, PaO_2 ve pH elektrotları, değişik sıcaklıklarda ölçüm yapabilirler. Bu sayede pH-stat yönteminde, alfa-stat'ın tersine, elektrotun sıcaklığı, hastadan alınan kanın sıcaklığına getirilir, cihaz o sıcaklık derecesini (sistemik hipotermi), normotermi olarak değerlendirir, o andaki çözünürlük farklılıklarını göz önüne almadan ölçüm yapar. Bu hastanın vücut sıcaklığına göre düzeltilmiş değerler yukarıda söz ettiğimiz pH değişikliklerini gösterir. Fakat bu değişiklik olduğu için hastadaki metabolik süreci göstermez. Daha önceleri KPB sırasında pH izlenmesi için pH – stat yöntemi kullanılmış; fakat bu yöntem sonucunda elde edilen değerlere göre girişim yapıldığında (oksijenatöre

CO₂ eklenmesi gibi) hasta ısıtıldıktan sonra pH'nın çok değiştiği, asidoza kaydığı izlenmiştir ve hipotermi sırasında yapılan girişimin aslında yapılmaması gerektiği ortaya çıkmıştır. Günümüzde KPB sırasında pH değerlendirilmesi için alfa – stat yöntemi kullanılır.

2.2.1.3. Miyokardiyal Korumada Nonkardiyoplejik Teknikler:

1. Orta derecede hipotermi altında fibrilasyon ve aralıklı kros klemp uygulanması
2. Sistemik hipotermi ve elektif fibrilatuvar arrest uygulanması
3. Hipotermi ile birlikte aralıklı iskemik arrest
4. Hipotermi ile birlikte global miyokardiyal iskemik arrest
5. Sürekli koroner perfüzyon (6).

2.2.1.4. Kardiyak Arrest

Miyokardiyal korumada ikinci temel faktör kardiyak arresttir. Kardiyopleji kalbin hasar görmeden mekanik olarak arrest edilmesi demektir. Aort klempi konduktan sonra iskemik arrest sırasında kalbin hemen durdurulmasını sağlamak ve bu arada gereksiz elektromekanik iş için enerji harcanmasını önlemek amacıyla kardiyopleji uygulaması geliştirilmiştir. Daha sonraları en düşük ısılarda bile hücrel metabolik faaliyetin devam etmekte olduğu ve bunun için çok az miktarda da olsa oksijene gereksinim duyulması gerçeği “oksijene kardiyopleji” uygulamasına temel teşkil etmiştir. Önceleri “oksijene kristalloid kardiyopleji” şeklinde olan bu uygulama, hemoglobinin oksijen transportundaki üstünlüğü ve kanın diğer özellikleri nedeniyle “oksijene kan kardiyoplejisi” uygulanmasına dönüşmüştür (38). Ayrıca reperfüzyon injurisinden korunma çabaları son yıllarda miyokard korunmasında en önem verilen konu haline gelmiştir. Bu amaçla geliştirilen terminal sıcak kan kardiyoplejisi ve antegrad/ retrograd devamlı sıcak kan kardiyopleji teknikleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Operasyon sırasında aortaya klemp konmasını gerektirmektedir. KPB sırasındaki aortik kros klemp (AKK) koroner kan akımın tamamen bozar. Hastadan hastaya farklılık gösterdiğinden güvenli bir kros klemp zamanı bulunamamıştır.

Ancak 120 dakikadan uzun KPB genellikle istenmez. Kalp bu iskemiden iki ana unsurla zarar görür. Birincisi iskeminin kendisi diğeri ise reperfüzyon hasarıdır. KPB esnasındaki miyokardiyal iskemi, AKK öncesi veya sonrasında ortaya çıkabilir (39). Düşük arteriyel basınç, koroner emboli (trombüs hava veya yağ nedeniyle) ve kalbin çok fazla manüplasyonu (koroner damarların kompresyonuna veya distorsiyonuna neden olur) bu duruma katkıda bulunur. Myokardı iskemiden korumanın bilinen en iyi yolu kardiyopleji uygulanmasıdır.

2.2.1.5 Kardiyoplejiler

Kardiyoplejik solusyonlar hücre membranını depolarize ederek kalbi durdururlar. Kalbin elektriksel faaliyeti de durur. Hipotermi ile birlikte kardiyoplejik arrest kalbin oksijen ihtiyacını en ideal düşüren tekniktir. Kalbi sadece arrest etmek oksijen ihtiyacını %65 azaltır. Arrest olmuş kalbi 32°C dereceye soğutmak ise oksijen ihtiyacında ek %55'lik bir düşüş sağlar (40).

Kardiyoplejik solüsyonlara esas olarak 6 fizyolojik özellik modifiye edilebilir:

- **Kalbin elektromekanik aktivitesi** (arrest sayesinde saklanan ATP ler iskemi sırasında sadece hücre bütünlüğünü korumak amacı ile kullanılır)
- **Hipotermi** (KPB sırasında 20-25°C arasında sistemik hipotermi altında 4-12°C arasındaki hipotermik kardiyopleji uygulaması ile kalp yaklaşık 10-20°C arası sıcaklıkta korunabilir)
- **Substrat içeriği** (Yağ asitlerinin kullanımı anaerobik metabolizma ile kesilir ve reperfüzyonun erken safhalarına kadar bu kesinti devam eder. Aminoasitlerin anaerobik ve aerobik iskemi sırasında metabolizmaları artar. Aminoasitler iskemi sırasında kullanılan en önemli enerji kaynaklarından biridir.)
- **Uygun pH:** (intraselüler asidozu engellemek için alkali pH gerekir)
- **Reperfüzyon Hasarı:** (kalsiyumun hücre içini girişini engelleyecek ajanlar, oksijen radikallerini oluşturan enzimlerin inhibitörleri, katobilzmaları arttıran enzimler veya onları bağlayan substratlar kullanılabilir)

- **Miyokardiyal ödem:** (Mannitol, glukoz ve albumin gibi maddelerle kardiyoplejik solüsyonun osmolaritesi arttırılarak ödem azaltılabilir)

Kardiyopleji, aortaya klem্প konularak aort kökünden antegrad yolla veya özel kanüllerle koroner sinüsten retrograd yolla verilebilir. Yeterli miyokard koruması sağlanabilmesi için miyokardın tüm katlarına dağılacak miktarda ve eşit oranda solüsyon verilmesi gereklidir.

Bu konuda:

- Koroner arter hastalığında ciddi stenotik durumlarda antegrad infüzyon yeterli olmayabilir.
- Aort kapak yetmezliği durumunda asendan aortadan uygulanan kardiyopleji infüzyonu yeterli olmayabilir, koroner kanülasyon gerekir.
- Hipertrofik kalpte artmış koroner vasküler rezistans nedeniyle antegrad infüzyonun subendokardiyal bölgeye dağılımı azalmıştır, ek kardiyopleji uygulaması gerekebilir.
- Kronik iskemik kalp hastalığında fazla miktarda kollateraller mevcut ise kardiyoplejinin kalpten erken uzaklaşması kardiyoplejinin etkisini azaltabilir
- Reoperatif koroner vaskülarizasyon vakalarında açık bırakılabilecek internal mammarian arter greftinin beslediği bölgede kardiyoplejinin etkisi azalabilir.
- Önemli derece de nonkoroner kollateral dolaşım mevcut ise buradaki akımın kardiyoplejik solüsyonu uzaklaştırması sebebi ile erken idame gerekebilir.
- Kardiyopleji uygulama frekansı kardiyoplejinin tipine ve uygulama yoluna göre değişir. Temel olarak hızlı arrest ve soğutma gerekir.
- Kardiyopleji uygulamasında yonteme karar verilirken; kardiyopleji solüsyonunun içeriği, ısısı, infüzyon basıncı ve süresi, operasyonun tipi, zorluk derecesi, cerrahi görüş alanının önemi ve beklenen kros klem্প süresi göz önünde tutulmalıdır.

Kardiyopleji Uygulama Yöntemleri

- **Antegrad yol:** Genellikle indüksiyon için ilk başlanan yoldur. Uygulamayı takiben ilk 1-2 dakika içerisinde kardiyak arrest beklenir. Eğer kardiyak arrest

gelişmezse 3 durum söz konusu olabilir. Bu durumlar: Aortik klempte tam oklüzyon olmaması, ciddi aort yetersizliği, venöz drenaj yetersizliğidir.

- **Retrograd yol:** KPB sırasında veya parsiyel bypass sırasında transatrial olarak VCI bileşkesine yakın bölgeden yerleştirilir. Günümüzde genellikle antegrad yola ek olarak kullanılır. Özellikle kollateral dolaşımı zayıf kalplerde homojen kardiyopleji dağılımı için kullanılır.
- **Kombine uygulama:** Antegrad ve ardından retrograd, eş zamanlı antegrad ve retrograd şeklinde uygulanabilir. Eş zamanlı kombine uygulama ile sağ ve sol ventrikül anterior kısımlarının en iyi perfüze edildiği gösterilmiştir (41).

Sol ana koroner lezyonu veya kolleterallerin yeterli olmadığı koroner arter oklüzyonlarında kardiyoplejinin antegrad verilmesi yeterli koruma sağlamayabilir. Bu durumda retrograd yol tercih edilebilir. Ancak retrograd kardiyoplejinin homojen olmayan şekilde miyokarda dağıldığı, sağ ventrikül perfüzyonunun ancak %70 oranında sağlamasından dolayı, sağ ventrikülü yeteri kadar koruyamadığı yönünde ciddi verilerde bulunmaktadır (42). Devamlı retrograd ile aralıklı antegrad kardiyopleji teknikleri karşılaştırıldığında, birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (43). İntermittent antegrad kardiyopleji ile intermittent retrograd kardiyopleji teknikleri miyokardiyal koruma açısından karşılaştırıldığında, birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (44). Sıcak kan kardiyoplejisinin antegrad ve retrograd uygulanmasının, sadece antegrad uygulamaya göre daha az miyokardiyal hasara neden olduğu gösterilmiştir (45).

Rutin koroner ve kapak cerrahisinde entegre miyokardiyal koruma yöntemi kullanılır. Bu yöntemin ana prensipleri şöyledir. Kardiyopleji uygulaması sıcak kan kardiyoplejisi ile başlar aralıklı soğuk kan kardiyoplejisi ile devam eder ve terminal sıcak kan kardiyoplejisi ile bitirilir. Aralıklı soğuk kan kardiyoplejisi temel olarak miyokardın oksijen ve substrat ihtiyacını karşılayarak hipotermik arrest halindeki kalbi iskemik hasara karşı korur (46). Fakat soğuk kan kardiyoplejisinin akut koroner

sendromda ki gibi zaten bozulmuş miyokardiyal metabolizma üzerine düzeltici etkisi yoktur sadece hasarın ilerlemesine engel olur (47).

Entegre miyokard korumasının tekniği:

Kan - kardiyopleji solüsyonu oranı 4:1 olarak hazırlanır. Kardiyopleji solüsyonu soğuk indüksiyon, sıcak indüksiyon, soğuk idame ve sıcak reperfüzyon şeklinde hazırlanır. Kardiyoplejik indüksiyona eğer Sol Ventrikül (LV) fonksiyonları iyi ise (EF > %40) 8–10°C'lik soğuk antegrad indüksiyonla başlanıp retrograd devam edilebilir. Koroner operasyonlarda tekrarlayan idame dozların yarısı antegrad yarısı retrograd verilebilir. Kapak operasyonlarında ise toplam 2 dakikalık retrograd kardiyopleji verilir. Cerrahi görüşün uygun olduğu durumlarda antegrad ve retrograd kardiyopleji infüzyonu sonrası, nonkardiyoplejik soğuk kan infüzyonu yapılabilir. Kros klemp alınmadan hemen önce sıcak reperfüzyon uygulanır, bu uygulamanın amacı enerji ihtiyacını azaltarak reperfüzyon hasarını önlemektedir.

Kardiyopleji solusyonlarının esas görevi aortaya klemp konduğunda, yani kalp için iskemi başladığında kalbi mümkün olan en kısa sürede arrest etmektir. Bununla birlikte kardiyopleji sıvılarının kalbi iskemi ve reperfüzyonun zararlarından koruyacak maddeler içermesi ve kalbi soğutması gibi sekonder faydaları da vardır. Klemp süresi boyunca 20 dakikalık aralarla tekrarlanan kardiyopleji arrest devamını sağlar, kalpte oluşan asidik son ürünlerin kalpten uzaklaştırılmasını sağlar.

İki ana kardiyopleji solusyonu vardır. Bunlar:

a: Kristalloid kardiyopleji (soğuk)

b: Kan kardiyoplejisi

- hipotermik kan kardiyoplejisi
- normotermik kan kardiyoplejisi
- ılık kan kardiyoplejisi solusyonlarıdır.

2.2.1.5.1 Soğuk Kristalloid Kardiyopleji

Temel olarak intraselüler ve ekstraselüler tip olarak 2 grupta incelenir. İntraselüler tipte sodyum ve kalsiyum konsantrasyonu çok düşüktür veya hiç yoktur.

Ekstraselüler tipte ise sodyum, kalsiyum ve magnezyum oranları daha yüksektir. Her iki tipte de potasyum oranı 40mmol/L’u aşmaz. Bikarbonat içerirler ve osmotik basınçları dengelidir. Kristalloid kardiyoplejilere tamponlar (tromethamine, bikarbonat, histidin), osmotik ajanlar (mannitol, dekstroze, albumin) metabolitler (glukoz, riboz, aminoasitler, Krebs siklusu elemanları), ATP ve öncülleri, oksijen radikallerini yok eden maddeler eklenebilir.

Soğuk kristalloid kardiyopleji KPB sırasında genellikle orta hipotermide (28-32°C) aortik krossklemp uygulaması sonrasında aortadan bir kanül aracılığı ile ve 1000mL’yi aşmayan volümde uygulanır.

Tablo 2.1: Kristalloid Kardiyopleji türleri ve içerikleri

Solüsyon	Na ⁺	K ⁺	Mg ⁺²	Ca ⁺²	HCO ₃	pH	Osmolarite (mOsm/)	Diğer
Bretschneider 3	12	10	2	-	-	5,5-7,0	320	Prokain, mannitol
Laktatlı Ringer	130	24	-	1,5	-	7,14	-	Laktat, klorin
Tyer	138	25	1,5	0,5	20	7,8	275	Asetat, glukonat, klorid
St. Thomas 1	144	20	32	4,8	-	5,5	285	Prokain
St. Thomas 2	110	16	16	1,2	10	7,8	324	Lidokain
Roe	27	20	1,5	-	-	7,6	347	Glukoz, tris buffer
Gay/Ebert	38,5	40	-	-	10	7,8	365	Glukoz
Birmingham	100	30	-	0,7	28	7,5	300-385	Glukoz, klorid, albumin, mannitol
Craver	154	25	-	-	11	-	391	Dekstroze
Lolley	-	20	-	-	4,4	7,78	350	Dekstroze, mannitol, insülin

2.2.1.5.2. Hipotermik Kan Kardiyopleji:

En sık kullanılan kardiyopleji tipidir. KPB sırasında solasımından alınan kan ile Sitrat –Fosfat – Dekstroz (CPD) Tris – Hydroxymethyl – Aminomethane (THAM) veya bikarbonat ve potasyum klorid karışımından oluşan kristalloid sıvı birleştirilerek elde edilmiştir. CPD iyonik kalsiyumun azaltılması için kullanılır. Buffer alkali pH sağlamak için ve potasyum (30mmol/L) kardiyak arrest sağlamak için kullanılır. Solüsyonunun sıcaklığı genellikle 4-12°C arasında hazırlanır. Kan / kristalloid sıvı oranı genellikle 8:1, 4:1 veya 2:1 oranında hazırlanır. Kristalloid içeriğinin minimal tutularak hematokrit seviyesinin yüksek tutulduğu kan kardiyoplejisinin (minipleji) diğer oranlarla hazırlananlara göre bir üstünlüğü gösterilmemiştir. (48, 49)

2.2.1.5.3 Normotermik Kan Kardiyoplejisi

Normotermik kan kardiyoplejisi uygulamasında çeşitli yöntemler tarif edilmiştir. Kardiyopleji uygulamasının başında tek doz şeklinde (indüksiyon kardiyoplejisi) ve sonrasında aralıklı hipotermik kan kardiyoplejisinin standart hipotermik kan kardiyoplejisine göre daha güvenli olduğu yönünde çalışmalar vardır (50). Hipotermik kan kardiyoplejisi uygulamasının sonunda kros klemp alınmadan önce tek doz normotermik kan kardiyoplejisi (terminal kan kardiyoplejisi “hot shot”) miyokardiyal iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir (49). Aynı zamanda devamlı normotermik kan kardiyoplejisi uygulamasının da etkili miyokardiyal koruma sağladığına dair yayınlar vardır (51, 52). Hipertrofik kalpte ve şok tablosunda operasyona alınmış hastalarda miyokardiyal resüsitasyon amacı ile kullanılabilir. Fakat normotermik kan kardiyopleji ile miyokardın iskemiye ne derecede dayanabileceği konusu aydınlatılmamıştır, ayrıca bu yöntemde artmış nörolojik komplikasyon oranları bildirilmektedir (53).

Normotermik kan kardiyoplejisi kullanımının özel bir kullanım alanı da soğuk ile ilişkili otoimmün hastalıklardır. Bu durumda normotermik kardiyopulmoner bypass ile birlikte kullanılabilir (54, 55).

2.2.1.5.4 Ilık Kan Kardiyoplejisi

Hipotermik (4-10°C) ve normotermik (37°C) kan kardiyoplejilerinin sıcaklıkla ilgili avantaj ve dezavantajları mevcuttur. Ilık kardiyopleji (tepid kardiyopleji) 28 -32°C arasında ısıda ki kardiyoplejidir. Etkili bir miyokardiyal koruma sağlayarak, özellikle arrest döneminde anaerobik metabolizmayı azalttığına yönelik çalışmalar mevcuttur (56).

Kan kardiyoplejisi ise hastanın kalp akciğer makinesi içersinde dolaşan kendi kanı ile kristalloid kardiyopleji sıvısının 4:1 oranında karışımından oluşur. Bunun yanında bu oranın efektivitesini sorgulayan veya değişik oranlar öneren araştırmalar mevcuttur (57).

Kardiyopleji sıvısı içine kan konmasının hareket noktaları şunlardır; kanın fizyolojik bir sıvı olması ve oksijen taşıyabilme özelliğinin bulunması kanı diğer kardiyopleji solusyanlarına üstün kılar. Kan kardiyoplejisi kullanıldığında kalp oksijenli ortamda arrest edilmiş olur. Kan kardiyoplejisinde hematokrit %20 civarındadır. Potasyum 25-30mmol/l olacak şekilde ayarlama yapılır.

Kan kardiyoplejisinin temel avantajları şu şekilde sıralanabilir.

- Kan, seçenekler içinde en fizyolojik materyaldir. Kalp oksijenli iken durdurulur, böylece diyastol öncesi kısa elektromekanik aktivite süresince ATP kaybı olmaz. Oksijenlenmiş kan tekrar infüzyon ile verilerek metabolizmanın devamı için gerekli enerji sağlanır.
- Daha fazla oksijen taşır, plazma proteinlerinin yarattığı onkotik basınçla interstisyel ödemi sınırlar.
- Daha iyi tamponlama sistemi vardır.
- Kristalloid kardiyoplejiden daha visközdür. Bu nedenle kalbin ısını düşürmek de kolaylaşır.
- İskemi reperfüzyon hasarını azalttığı ileri sürülmektedir. Kalsiyum akışını sınırlar, asidozu tamponlar. Kalbi arrest halinde tutarken metabolik gereksinimi azaltır.
- Adenozin trifosfat'ın reperatif işlemlerde kullanımını artırır.

Buckberg ve Hearse kullanılan çeşitli kardiyopleji solüsyonlarının temel amaçları ve içeriklerini şu şekilde belirtmişlerdir (58, 59):

- 1) İskemik elektromekanik çalışmada, enerji açısından kaçınma ve düşük enerji ihtiyacı ile ani arrest oluşturmak
- 2) Hipotermi ile azalan enerji ihtiyacını daha da azaltarak devamlılığını sağlamak ve elektromekanik aktivitenin tekrar oluşmasını önlemek
- 3) AKK esnasında, aerobik veya anaerobik enerji yapımının devamı için substrat temin etmeli
- 4) Hipotermi esnasında devam eden metabolizma ve anaerobik asidoz için tamponlayıcı sistemleri içermeli
- 5) Hipotermi ve iskemi nedeniyle oluşmuş ödemi azaltmak için hiperosmolar olmalı
- 6) Membran stabilizasyonu ve hipokalsemiden sakınma

Literatürde kan kardiyoplejisi kullanmanın en önemli avantajının kanın oksijen taşıyabilme kapasitesinin olması üzerinde durulmaktadır. Fakat hematokriti düşürülmüş kanın kardiyopleji sıvısı olarak kullanıldığında daha az endotelial hasar olduğunu kendi hipotezinin aksi olarak bulan bir yayın mevcuttur. Bu yayında araştırmacılar bu sonucun belki de tam kan içindeki lökositlerin sayısının dilüe edilmiş kanda düşmesine bağlamışlardır (57). Öte yandan kan kardiyoplejisi ile kristalloid kardiyopleji sıvılarının kalbi perfüze ederlerken myokard dokusunda oksijen tansiyonunu eşit miktarda değiştirdiği tespitinde bulunan bir çalışma da mevcuttur (60).

İdeal kardiyoplejik solüsyonlardan beklenenler aşağıdaki şekilde sıralanmıştır.

- Kalbi diastolde ve çabuk durdurmalıdır
- Kalp gevşemelidir
- Kardiyak arrest sürdürülebilmelidir
- Miyokardın korunması için kullanılan teknik cerrahiye etkilememelidir
- Kardiyak arrest geri dönüşlü olmalıdır.

Kardiyoplejik solüsyonlar sıcak (37°C), soğuk (4-12°C) veya ılık (28-30°C) şekilde verilebilir. Sıcak kardiyopleji solüsyonları genellikle ilk kardiyopleji

indüksiyonunda ve operasyon sonu ısıtma döneminde kros klemp kalkmadan önce verilirler. İndüksiyon sırasında verilen sıcak kardiyopleji, arresti sağlamak ve miyokardın ATP rezervlerini korumak amacıyla uygulanır. Isınma sırasında ise kalbin her tarafının eşit olarak ısınmasını, koroner kapillerdeki metabolik artıkların temizlenmesini sağlar ve reperfüzyon hasarını azaltır. Yapılan bir çalışmada, antegrade soğuk kristaloid kardiyopleji kullanımından sonra, AKK kalkmadan önce kullanılan, terminal dönem sıcak kan kardiyoplejisinin daha az miyokardiyal hasara neden olduğu saptanmıştır.(61, 62)

Tablo 2.2: Kan kardiyoplejisi formülasyonu

Kardiyopleji içeriği	Eklenen Volüm (mL)	Modifiye edilen komponent	Konsantrasyon
Soğuk İndüksiyon			
Tham (0.3M)	200	pH	7.7-7.8
CPD	50	Ca ⁺⁺	0.5-0.6 mM/L
%5 Dekstroz & H ₂ O	550	Osm	340-360 mOsm
KCl (2 mEq / mL)	30	K ⁺	18-20 mEq
Sıcak İndüksiyon			
Tham (0.3M)	225	pH	7.5 -7.6
CPD	225	Ca ⁺⁺	0.15 mM/L
%50 Dekstroz	40	Glukoz	>400mg
KCl (2 mEq / mL)	40	K ⁺	20-25 mEq
Glutamat	250	substrat	13 mM/L
Aspartat	250	substrat	13 mM/L
%5 Dekstroz & H ₂ O	220	Osm	380-400 mOsm
Soğuk İdame			
Tham (0.3M)	200	pH	7.7-7.8
CPD	50	Ca ⁺⁺	0.5 – 0.6 mM/L
%5 Dekstroz & H ₂ O	550	Osm	340-360 mOsm
KCl (2 mEq / mL)	10	K ⁺	8-10 mEq
Terminal Sıcak			
Tham (0.3M)	225	pH	7.5-7.6
CPD	225	Ca ⁺⁺	0.15 – 0.25 mM/L
%50 Dekstroz	40	Glukoz	>400mg %
KCl (2 mEq / mL)	15	K ⁺	8-10 mEq
Glutamat	250	substrat	13 mM/L
Aspartat	250	substrat	13 mM/L
%5 Dekstroz & H ₂ O	200	Osm	380-400 mOsm

Açık kalp cerrahisinde kalp en çok reperfüzyon evresinde zarar görür. Reperfüzyonun en önemli dönemi ilk birkaç dakikalık dönemidir. İskemik dönem sırasında hücreler dış etkenlere karşı daha hassas ve savunmasız hale gelirler. Reperfüzyona başlanırken bu durum göz önünde bulundurulmalı ve kontrollü reperfüzyon yapılmalıdır.

Reperfüzyon sıvısı:

- Potasyum içermelidir. Böylece elektromekanik sessizliğin devamı sağlanarak kalbin ilk anda yüksek enerji üretmeye çalışması engellenir. Hücreler reperfüzyonla gelen kandan yaşam için gerekli yakıtlarını alırlarken harcamaları minimum tutulur.
- Alkalen pH'lı olmalıdır. Böylece iskemi sırasında oluşan asidoz tamponlanır.
- Düşük kalsiyum içermelidir. Bunu sağlamak için sitrat eklenebilir.
- Myokardın ısını normalle döndürmek için sıcak olabilir.
- Hematokriti %30 civarında olmalıdır.
- Enerji içeriği sağlayacak glutamat, aspartat, fumarat gibi gibi krebs siklusu substratları içerebilir.

Reperfüzyon basıncı ilk dakikalarda düşük tutulmalıdır. 30mmHg basıncın perfüzyonu sağlayabildiği gösterilmiştir. Bu basıncın yeterli olmasının sebebi iskemik kalmış kalpte koroner damarların iskemiye reaksiyon mekanizması ile vasodilatasyona uğramış olmasıdır. Maksimum reperfüzyon basıncı 70mmHg olmalıdır. Daha yüksek basınçlar endotel hasarı oluşturur (63).

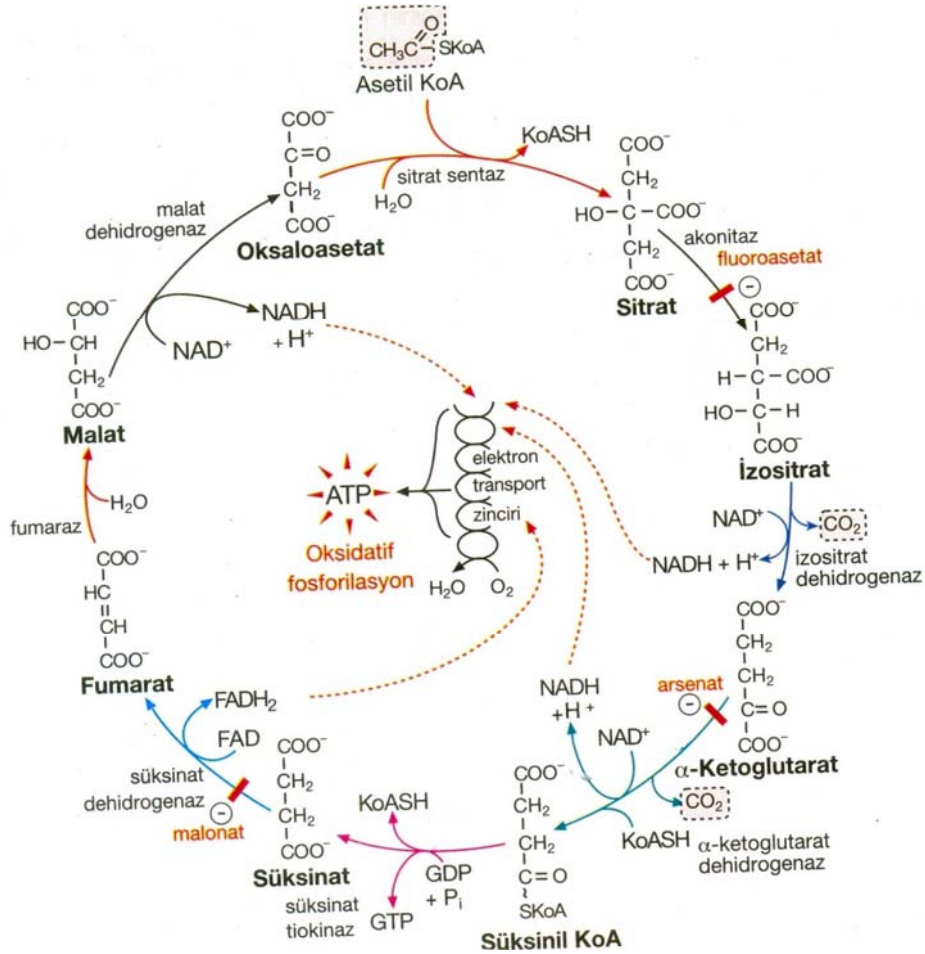
Kardiyoplejik solüsyonlara çeşitli medikal ajanların eklenmesi ve miyokard korunmasında başarının artırılması en çok araştırılan konulardan biridir. Bu amaçla kullanılan ilaveler arasında L-karnitin, kortizon, verapamil, nifedipin gibi Ca^{++} kanal blokerlerini, propranolol, aspartat ve glutamati saymak mümkündür. Kısaca kardiyoplejik solüsyonlar kalbin oksijen ihtiyacını azaltmalı ve cerrahiye olanak sağlamak için kalbi diyastolde durdurmalı, durmuş kalpte metabolik ihtiyaçları sağlayacak substratlara sahip olmalı, iskemi ile oluşacak asidozu tampon etmeli ve hücrel ödemi azaltmalıdır.

Kardiyopleji içerisine eklenen substratlar ve etki mekanizmalarını tam olarak anlayabilmek amacı ile miyokard metabolizması ve iskemi reperfüzyon hasarının mekanizmasından bahsetmek gerekir.

2.1.6. Miyokard Metabolizması

Miyokardın yeterli düzeyde oksijenlenmesi durumunda kullanılan enerjinin büyük kısmı yağ asitlerinin ve ketonların asetil koA oluşturmak üzere beta oksidasyona uğramaları ve asetil koA'nında krebs siklüsüne girmesi ile üretilir. Kullanılan enerjinin bir kısmında glukozun kullanılması ile ortaya çıkmaktadır. Glukoz pirüvat üzerinden asetil koA oluşturarak krebs siklüsüne katılırken, enerji üretimine katkıda bulunan aminoasitlerde transaminasyon ve deaminasyon yolları ile krebs siklüsüne girmektedirler. Krebs siklüsünde elektron transportu sırasında toplam 12 ATP lik yüksek enerjili bileşikler elde edilmektedir.

Şekil 2.4: Krebs Siklüsü



Miyokardiyal iskemi ile hücre içinde tüm oksidasyonlar inhibe olmaktadır (yağ asitlerinin beta oksidasyonu vs) sonuç olarak aortik kros klemp ile koroner kan akımının durduğu esnada kalp dokusunda bazı değişiklikler meydana gelir.

1. Aerobik metabolizma durur
2. Anaerobik metabolizma devreye girer
3. Kreatin fosfat azalır
4. Anoksik metabolizma ürünleri artar

Bu dönemde kalpte enerji 2 yolla sağlanır

- a. Glikoz ve glikojenin anaerobik metabolizması
- b. Non koroner kollateral akımla sağlanan az miktardaki O_2 ile gerçekleştirilen aerobik metabolizma.

O_2 'nin varlığında 1 mol glukozun oksidasyonu ile 38 ATP elde edilirken anaerobik metabolizma ise her mol glukoz için sadece 2–3 ATP üretir. [Glukozun pirüvat veya Laktat'a dekarboksilasyonu = Glikoliz (Embden – Mayerhof yolu)] Ancak anaerobik metabolizma; koroner kan akımı yokluğunda hücrenin hayati işlevlerini sürdürebilmesi için gerekli enerjinin esas kaynağıdır. İskemi esnasında enerji üretimindeki yetersizlik glikoliz nedeni ile krebs siklüsüne girmesi beklenen pirüvat için gerekli O_2 'nin olmayışıdır. O_2 yokluğunda pirüvat, laktata döner. Laktat ortamda yıkılmadıkça birikir ve hücre içi pH'ı azaltır. Hücre içi asidoz, vital enzim fonksiyonları için uygun bir ortam değildir. Bu yüzden anaerobik metabolizmanın da durmasına neden olur. Sonuçta hücrenin hayati fonksiyonları için gerekli enerji üretimi sağlanamaz. Bu durumda enerjiye bağlı sistemlerde durur. Na^+ , K^+ , Ca^{+2} ve Mg^{+2} gibi elektrolitlerin hücre membranında ki gradientini sağlayan enerji bağımlı pompalar durur. $Na^+ - K^+$ pompasının durması sonucunda hücre içinde bol miktarda Na^+ girer ve hücre şişer. Hücre dışına çıkan aşırı miktarda K^+ , da kardiyak arreste yol açar. Hücre içinde aşırı Ca^{+2} birikmesi ile miyokardiyal kontraktür meydana gelebilir. Ayrıca iskemide hücreyi terk eden ve respiratuar enzim fonksiyonları için gerekli bir kofaktör olan Mg^{+2} 'un kaybı da özellikle iskemi sonrası enerji üretiminin kısıtlanmasına neden olur.

Hücre içi enerji üretiminin durması, hücrenin hayati fonksiyonlarını sürdürebilmesi için mevcut enerji depolarının hızla tüketilmesine yol açar. Bu hızlı tüketim sonucunda açığa çıkan metabolitler (hipoksantin vs.) hücrelerin osmotik yükünü arttırarak, mevcut olan hücre ödeminde artışa neden olmaktadır (64).

Sonuçta 15 dakikalık bir iskemi periyodunun ardından reperfüze edilen miyokardiyal dokudaki yapısal değişiklikler geri dönüşümlü olurken daha uzun süreli iskemi periyodlarından sonra reperfüzyon sağlansa bile yapısal değişiklikler geri dönüşüm göstermemektedir. Nekrotik kalp kası hücrelerinden salınan inraselüler enzimler (CKMB, LDH ve AST) yükselmeye başlar. Geri dönüşümlü iskemik değişikliklerde hücre şişmesi ve glikojen azalması belirgin iken geri dönüşümsüz iskemilerde ilave olarak mitokondrial hasarda olaya eklenmiştir (65).

2.1.7 İskemik Miyokard Hasarı

Fibrilasyonda buluna bir kalp arresteki kalpten daha fazla enerjiye gereksinim gösterir. Miyokard O₂ ihtiyacının diğer belirleyicileri ise; miyokardın duvar gerilimi ve metabolizma hızını direkt olarak etkileyen miyokard ısıdır. Miyokard oksijen sağlanmasına okadar duyarlıdır ki akut koroner oklüzyonunu takiben doku ve koroner sinüsün O₂ içeriği hemen düşer. Miyokardın O₂ rezervi iskeminin başlangıcından itibaren birkaç saniye içinde tüketilir ve doku oksijen basıncının 5mmHg altına düşmesi ile oksidatif fosforilasyon, elektron transportu ve mitokondriyal ATP yapımı durur (66).

İskemik miyokardın histolojik değerlendirilmesinde, infarktüstten 4 saat sonra koagülasyon nekrozu, ödem ve erken nötrofil infiltrasyonu görülmektedir. Ağır nötrofil infiltrasyonu ilk 24 saatte görülür. 7 gün içerisinde miyosit parçalanmasını, fibrosit çoğalmasını ve fibrin birikimi başlatır.

Operasyonda iskemik miyokard soluk renkte, infarktüstten 24 saat sonra ise hiperemik görülür. 5 gün içerisinde hiperemik bir sınır belirir. Bu renk değişikliği iskemik miyokardın transmural rüptüre yatkınlığına bağlı olarak belirlenir. İlk 7

hafta da fibröz skar tamamlanır ve aylar ve yıllar içerisinde anevrizma gelişimine yol açabilir (65).

2.1.8 Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon hasarı geçici bir iskemi döneminden sonra reperfüzyon sırasında oluşan fonksiyonel, metabolik ve yapısal değişiklikleri kapsar. İskemi sırasında oluşan zararlı değişikliklerin reperfüzyon ile daha şiddetli ve belirgin hale gelmesi ile kendini gösteren bu tablo hücre içinde Ca birikmesi ve irreversible hasar görmüş miyozitlerin nekrozunun hızlanması, miyokardiyal ödemin artışı ve ventriküler kompliansında azalma intra miyokardiyal kanama, no – reflow fenomeni, aritmiler, sitotoksik oksijen serbest radikallerinin oluşumu ve kan akımı ve O₂ içeriği normale döndüğü zaman O₂ ni kullanamama ile karakterizedir (67, 65). İskemik miyokard reperfüzyonu takiben reversible olarak fonksiyon kaybına uğrayabilir. Kalp kasının kontraktilitesi ve diastolik kompliansında azalma ile karakterize bu durum stunned miyokard olarak tanımlanır (65). Sol ventrikülün %20 - 25'inde kontraksiyon bozukluğunda sol ventrikül yetersizliğinin hemodinamik bulguları ortaya çıkar. Fonksiyonel miyokardın %40 veya daha fazlasının kaybı şiddetli pompa yetersizliğine yol açar. Eğer bu kayıp akut olarak oluşmuşsa genellikle kardiyojenik şok gelişir ve ölümcül olabilir (68).

Şekil 2.5: iskemi reperfüzyon hasarının miyokard üzerine etkisi



İskemi ve daha sonra reperfüzyon sırasında kalbe zarar veren etkenler ve etkenleri engellemek veya ortadan kaldırmak için çeşitli farmakolojik ajanlar kardiyopleji sıvısı içine eklenmektedir. Bunlar arasında; kalsiyum kanal blokerleri, aminobenzamide, ksantin oksijenaz inhibitörleri, glutamat aspartat sayılabilir:

Kalsiyum kanal blokerleri: Ca^{++} iskemide ve reperfüzyon fenomeninde sık sık göze çarpan elektrolittir. İskemi sırasında hücre içinde Ca^{++} birikir. Hücre membranının işlevlerinin azalmasından ve sona ermesinden sorumludur. Hücre içi Ca^{++} birikmesi hücre ölümünün habercilerindendir. Hücre iskemide henüz canlılığını yitirmemişken sitoplazmada Ca^{++} birikmeye başlar. Bunun nedeni, diffüzyonla hücre içine giren Ca^{++} u enerji kullanarak tekrar hücre dışına çıkaran $Na^+ - Ca^+$ pompasının işlevini yerine getiremeyişidir. Hücre içinde biriken Ca^{++} yüksek enerjili fosfatların yapısını bozar. Proteaz ve fosfolipazları aktive ederek hücre bütünlüğünün bozulmasına yol açar. Kalsiyum kanal blokerleri yavaş Ca^{++} kanallarını bloke ederler. Bu yolla hücre içine Ca^{++} girişini azaltmış olurlar. Afterload üzerinde düzeltici etkileri sayesinde kalbin iş yükünü de hafifleterek daha fazla enerji harcamasına engel olurlar (69). Sonuçta iskemiden kaynaklanan infarkt alanında azalma mevcuttur.

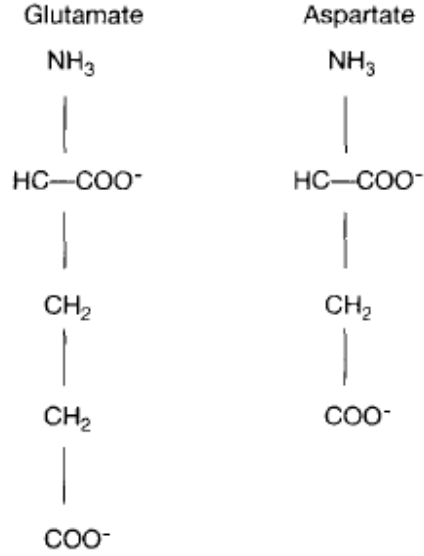
Ksantin oksidaz inhibitörleri: Allopurinol ksantin oksidaz enzim inhibitörüdür. İnsan kalbinde ksantin oksidaz enziminin varlığı şüphelidir, ancak allopurinolün myokardial stunningte azalma yaptığını düşündüren bir çalışma mevcuttur. Bu çalışmada yazarlar allopurinolün serbest oksijen radikallerini bağlayarak hasarı azaltıcı etki gösterdiğini düşünmektedirler (70).

Aminobenzamide: Bu madde poly ADP riboz transferaz enzimini inhibe eder. Bu enzim hücrede iskemide ya da başka bir stres durumunda nikotinamid adenin dinükleotid (NAD) den riboz koparır. Nikotin amid ve ADP ribozil ürünleri oluşur. Hücre içinde NAD konsantrasyonu düşer. 3 aminobenzamid kullanılarak bu enzimin inhibisyonu myokardın reperfüzyon hasarını azalttığını göstermiştir (71).

Glutamat – Aspartat: Aspartat ve glutamat besinsel olarak esansiyel olmayan yani vücutta sentez edilebilen aminoasitlerdir. Krebs siklüsüne girdikten sonra oksaloasetat ve alfa-keto glutarat üzerinden glukoneogenez için substrat oluşturarak kaslarda glikojen sentezine katkıda bulunurlar. Aerobik ortamda aminoasit oksidasyonu enerji üretiminin %5'inden azını oluşturmaktadır. Bu oran substrat varlığı ve miktarına göre de değişiklikler göstermektedir (72).

L - Glutamat ortamda alanin ve glutamin bulunduğu sürece normal miyokardiyumdan ekstrakte edilen tek aminoasittir (73). İskemi ve reperfüzyon sırasında glutamat ve aspartat tercih edilen yakıttır. KPB'ı takiben ilk 4 saat içerisinde kalp karbonhidrat ve lipid substratlarını kullanamaz. Bu aşamada amino aitleri özellikle de Glutamatı kullanır (74). Hipoksi sırasında kardiyak glutamat ve aspartat harcaması artış gösterir ve dokudaki alanin üretiminin artmasına rağmen glutamat ve aspartatın doku seviyelerinde azalma görülür (75, 76). Global iskekiye maruz bırakılmış rat kalbi preparasyonlarında glutamat ve malat oksidasyon hızının arttığı ve nikotinamid dehidrogenaz (NADH) oksidasyon kapasitesinin azaldığı gösterilmiştir (77). Glutamat ile zenginleştirilmiş tampon kullanılarak anoksik bırakılan tavşan kalbinde glutamatın süksinata oksidasyonuna bağlı olarak oksijen tüketiminin ve enerji üretiminin arttığı gösterilmiştir (78). Miyokard alanin üretimi ve glutamat tüketimi oksijen erişilebilirliği ile ters orantılıdır. Kardiyak kateterizasyon uygulanmış hastalarda hastalıklı koroner arterlerden glutamat emilimi ve alanin salınımı normal koronerlere göre daha yüksektir (79, 80). Normal kontrol grubu ve koroner arter hastaları ile yapılan magnetik rezonans görüntülemeye akım azalmasına bağlı olarak glutamat ekstraksiyon veriminin arttığı gösterilmiştir (81).

Şekil 2.6: Glutamat ve Aspartatın Kimyasal yapısı



Hipoksiye karşı glutamatın koruyucu olmasının değişik mekanizmaları vardır. Hemodinamik parametrelere belirgin etkisi bulunmamakla beraber, CO'da küçük bir artış, vasküler rezistans ve kalp hızında düşme meydana getirir (82).

Glutamat insülin sekresyonunu ve glikoneogenezi stimüle eder. Glutamat; Malat Aspartat mekiğinin çalışması için gereklidir. Malat Aspartat mekiği sitoplazmadaki NADH ları mitokondrial matrikse taşınmasını bu sayede solunum zinciri ile NADH dan ATP üreimini sağlar. Aynı zamanda sitoplazmik NAD glikoliz yolu ile sürekli olarak rejenere olur. Post iskemik modellerde izole rat kalbinde eksojen glutamat'ın NADH'ın mitokondriye girişini arttırdığı ve glikolitik yolun hızını düzenlediği gösterilmiştir (83). Glutamat ve pirüvat transaminasyona uğrarlar. Glutamat piruvatın keto kısmını değiştirir ve sonuçta α - keto glutarat ve alanin oluşur. Glutamat miyokardiyal amonyak miktarını azaltır ve glutamin üretimini arttırır. Glutamat sitrik asit siklüs ara ürünlerine transforme olur. İskemi sırasında hem sitrik asit siklüs ara ürünleri hemde glutamatın bu ürünlere dönüşümü azalır. Dışarıdan glutamat aspartat veya sitrik asit siklüsü diğer elemanlarının eklenmesi reperfüzyon sırasında enerji üretimini arttırır.

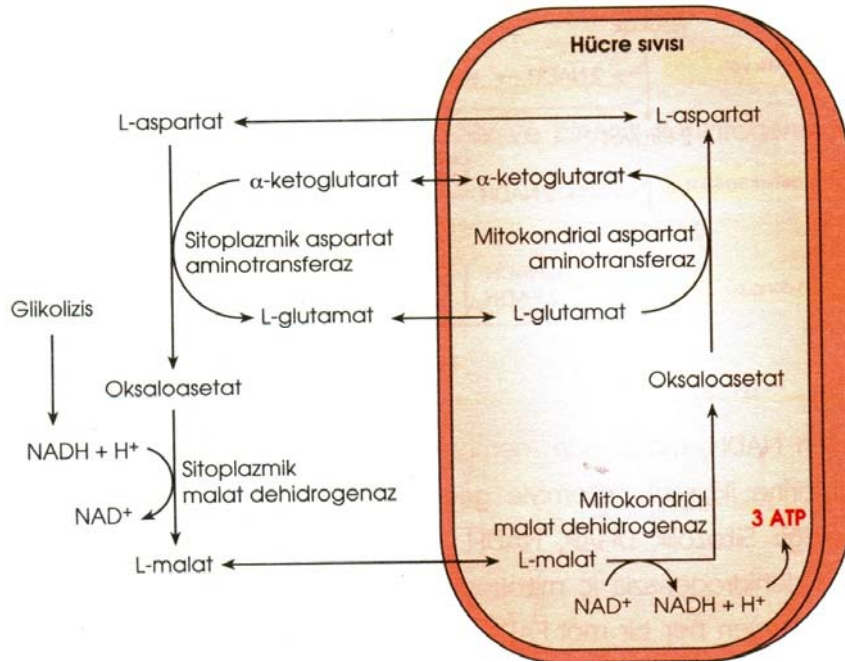
Alfa keto glutarat glutamatın tranasaminasyon ürünüdür, süksinata dönüşür ve moleküler oksijen yokluğunda ATP üretilir. Alfa keto glutarat aminotransferaz reaksiyonlarına katılır aspartat oksaloasetat ve malat yolu ile süksinat oluşumu ve bu sayede ATP üretimi gerçekleşmiş olur.

Teorik olarak hipoksi sırasında glutamatın faydaları şöyle sıralanabilir:

- Malat aspartat mekiğinin akışını hızlandırır
- Miyokard amonyak üretimini azaltır
- Alfa keto glutaratı arttırarak sitrik asit siklüsünde ATP üretimini arttırır
- Piruvat alanin şantı oluşturarak laktat seviyesini düşürür

Kardiyoplejik solüsyona glutamat ve aspartat ilavesi, miyokard ATP depolarının yenilenmesini sağlar (7, 42). Buna karşın, kardiyoplejik solüsyona glutamat ve aspartat ilavesinin, miyokardiyal korumada etkinliği olmadığını gösteren çalışmalarda bildirilmiştir (85). Colagrande ve ark., kardiyopleji solüsyonuna L-arginine eklenmesi ile miyokardiyal hasarın azaldığını göstermişlerdir (86).

Şekil 2.7: Malat Aspartat yolu



2.1.9. Miyokard Hasar Derecesini Belirleyen Biyokimyasal Maddeler

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler. Bunlara “serum kardiyak belirteçleri” denir.

Biyokimyasal belirteçlerin optimal spesifiklik sağlayabilmesi için miyokardda yüksek oranda bulunması, buna karşılık başka bir doku veya serumda kesinlikle saptanmaması gerekir. Optimal duyarlılık için ise miyokard hasarını takiben süratle seruma geçmesi ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gereklidir. Ayrıca suda eriyebilir olması ve kandan temizlenebilir olması ölçüm yönteminin kolay ve ucuz olmasının yanı sıra tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede serumda yüksek düzeyde kalması da önemlidir.

Aspartat aminotransferaz (AST): Akut miyokard infarktüsü tanısında ilk kullanılan biyokimyasal parametredir ve 1954 yılında tanımlanmıştır (87). AST, aspartik asidin amino grubunun alfa ketoglutarik aside transferini sağlayan sitoplazmik bir enzimdir. Bu enzim karaciğerden sonra en fazla, miyokard hücresinde bulunur (88). Dolayısı ile bu dokuların hasarında bu enzimin serum düzeyleri erkenden yükselir. AST düzeyindeki artış vücuttaki hücre hasarının düzeyi ile orantılıdır ve bu nedenle, hasarın ilerlemesi veya iyileşme sürecinin takibinde önemli bir serum izleme belirtecidir. Miyokard hasarını takiben 6-8 saat içinde serum AST düzeylerinde belirgin artış olur ve 48-60 saat içinde en yüksek düzeylerine ulaşır.

Laktat dehidrogenaz (LDH): Laktik asidi piruvik aside çeviren sitoplazmik bir enzimdir. Hücre içi LDH düzeyleri serumdakinden 500 kat daha fazla olduğu için, serumdaki en ufak bir artış hücre hasarının bir göstergesidir (89). LDH'nin dört alt grubu ve 5 izotipi vardır. LDH vücuttaki hemen hemen her dokuda bulunsun da, LDH1 miyokard dokusuna özgüdür. LDH1, total LDH aktivitesine paralel bir seyir gösterir ve iskemi başlangıcını takiben 8–12 saat içinde yükselmeye başlayarak 24 -

72 saatte zirveye ulaşır (90, 91). Yaklaşık 10 gün sonra normale döner. Yakın bir zamana kadar AST ve LDH, miyokard hasarının belirlenmesinde kullanılan serum belirteçleri idi. Fakat düşük özgüllükleri nedeni ile yerlerini troponin gibi miyokard dokusu için çok daha özgül serum belirteçlerine bırakmışlardır. Normal şartlar altında, miyokard hücre membranından kardiyak lenfatik sisteme bazal düzeyde enzim sızıntısı olduğu hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (92). Lenfatik sisteme bu bazal enzim sızıntısının fizyolojik olduğu, miyokarddaki hücre yıkımı ile ilişkili olmadığı ve fizikokimyasal faktörler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir. Kardiyak iş yükünün artırılması veya katekolamin enjeksiyonu ile kardiyak lenfatik sistemde enzim aktivitesinin 3 ila 5 kez arttığı ve kısa bir süre sonra da artmış enzim aktivitesinin bazal düzeyine geri döndüğü yine hayvan çalışmalarında gösterilmiştir (93, 94). Benzer çalışmalarda, deneysel akut miyokard infarktüsü geliştirildiğinde kardiyak lenfatik sistemde enzim aktivitesinin ortalama 30 kat arttığı da saptanmıştır (95, 96). Her ne kadar birçok araştırmacı, bu serum belirteçlerinin infarkt gibi geri dönüşümü olmayan hasarlardan sonra salındığına inansalar da (97), bu konu tam bir açıklığa kavuşmamıştır. Bazı çalışmalarda bu belirteçlerin geri dönüşümlü miyokard hasarlarından sonra salındığına ilişkin bulgular da elde edilmiştir (98). Bununla birlikte geri dönüşümlü miyokard iskemisinin, bu serum belirteçlerinin salınımı üzerindeki etkileri hala tartışma konusudur.

Miyogloblin: Miyogloblin, kaslarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden dolaşıma salınır. İskemi başlamasından 2 saat sonra kanda tespit edilebilir. Miyogloblinin serumda bulunma süresi 12-18 saat arasındadır idrar klirensi oldukça yüksektir. Kalbe spesifik olmayıp, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan, sınırlı özgüllüğü vardır. Akut olayın başlangıcından itibaren yükseldiği için hasarın erken tespitinde ve ekarte edilmesinde güvenlidir. Fakat miyokard infarktüsünde kesin belirleyici olmadığı için pozitif tahmin değerinden çok negatif tahmin değerine güvenilir. Eğer kanda 4-6 saat negatif ise miyokard infarktüsü dışlanır. Miyogloblin tromboliz ve anjiyoplasti sonrası rekanalizasyonun erken tespitinde de fikir verir (99, 100).

Kreatinkinaz ve Kreatinkinaz İzoenzim MB: CK kas metabolizmasının temel bir enzimi olup, ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatin kinaz izoenzimleri B ve M alt ünitelerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK'nın 3 izoenzimi vardır:

- CK-MM
- CK-MB
- CK-BB

Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kası predominant olarak MM formu içermekle beraber, %1-2 oranında MB formunu da bulundurur. Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin %20'sini oluşturur. Prostat, diyafragma, uterus, ince barsak, dalak ve iskelet kasında %5 veya daha yüksek oranlarda bulunabilir. CKMB akut enfarkt sonrası etkilenen kalp kasından dolaşıma yaklaşık 2-4 saat içinde salınmaya başlar, 24. saatte maksimum düzeye çıkar ve 36 - 72 saat sonra normale döner. İskelet kas hasarı, hipotiroidi, pulmoner emboli, böbrek yetmezliğinde de CKMB değeri önemli derecede artar.

CK-MB tayini, aktivite veya kütle ölçümü olmak üzere iki şekilde olur. CK-MB aktivitesinin ölçümü, immünoinhibisyon yöntemi ile yapılmaktadır. Bu ölçüm, M alt ünitesinin inhibisyonu ile B aktivitesinin ölçümünün değerlendirilmesine dayandığı için özellikle beyin ve midebarsak sistemi malignitelerinde, artan B aktivitesinden dolayı CK-MB'nin yalancı pozitifliğine sebep olmaktadır. Öyle ki, immünoinhibisyon tekniğiyle serum total CK aktivitesi, CK-MB aktivitesinden düşük bulunabilmektedir. Miyosit ve iskelet kası hasarının birlikte olduğu durumlarda, "oran" kriteri tayini hassasiyeti arttırır. Kronik böbrek yetmezliğinde CKMB'deki yükseklik hücre içi-hücre dışı protein dönüşüm halkasını etkileyen kalsiyum, fosfor, parathormon gibi maddelerin atılamamasına bağlanabilir. CK-MB'nin sabit değerde kalmasından çok kontrol değerinin zamanla değişmesi klinik değer taşır. Devamlı yüksek sabit değer ise daha çok iskelet kası hasarını gösterir. CAVEAT çalışmasında girişimsel uygulamalardan sonra CK ve CKMB'deki artışın prognoz, mortalite ve morbidite ile bağıntı gösterdiği belirtilmiştir (99, 100).

Kardiyak Troponinler: Troponinler, iskelet kası ve kalp miyositlerinde aktin ve miyozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır:

- Troponin I (TnI)
- Troponin T (TnT)
- Troponin C (TnC)

TnI, aktine bağlanarak aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. TnT, tropomiyozine bağlanır. TnC, troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır. Kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Bu nedenle cTnT ve cTnI kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir. Buna karşılık cTnC düz kastaki izoformu ile aynı olduğu için kardiyak spesifikliğe sahip değildir.

Kardiyak troponinler, miyosit hücresi içinde iki kompartmanda bulunurlar. Bunlardan birincisi, sitozolde serbest olarak bulundukları kompartmandır ve miyokard hasarını izleyen dönemde bu kompartmanda bulunan troponinler plazmaya salıverilir. Bu birinci kompartman tüm troponinlerin yaklaşık olarak %3-5'ini bulundurur ve miktar olarak az olduğu için, erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Buna karşılık kontraktıl yapıya yapışık durumda bulunan ikinci kompartman, çok daha fazla miktarda troponin bulundurur ve bu troponinleri çok daha yavaş olarak plazmaya bırakır. Bu ikinci kompartman nedeniyle, kardiyak hasar oluşmasından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır. cTnT miyokard hasarını izleyen 3 - 12 saatte, cTnI 6 - 12 saat içinde yükselmeye başlar. Her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24. saatte ulaşır. cTnI 10 gün, cTnT ise 14 gün kadar yüksek kalır. Trombolitik tedavi ile reperfüzyon sonrası, cTnT ve cTnI'nın tıpkı CK-MB gibi zirve değerlerine daha erken ulaştığı bilinmekte ise de, yüksek kalış sürelerinin reperfüzyon ile bağlantısı yoktur. CK-MB'den farklı olarak, kardiyak hasar olmadığı takdirde plazmada kardiyak troponinin hiç bulunmaması gerekir. Bu nedenle plazmada saptanan bütün değerler patolojik kabul edilmelidir. İskemi dışında troponin yükselten nedenler dekompanse kalp yetmezliği, kardiyoversiyon,

perikardit, miyokardit, kontüzyon, kriyoablasyon uygulaması olarak sıralanabilir. 5 florourasil ve adriyaminin gibi kemoterapötik ajanların da troponin yükseltici etkisi vardır.

BNP (Beyin Natriüretik Peptid) BNP natriüretik peptid ailesinin üyesi olan bir nörohormondur. Natriüretik peptid ailesinin diğer üyeleri ANP ve C-tip Natriüretik Peptid (CNP)'dir. ANP esas olarak kalbin atriyumundan, atriyum gerginliğine karşılık olarak salgınır. BNP iskeminin erken döneminde, ventrikül relaksasyonunun bozulması ve ventrikül içi basıncın artması sonucu ventriküler miyokard hücrelerinden salgınır. CNP ise başlıca santral sinir sistemi ve vasküler endotelden salgınır (101).

ANP ve BNP kan basıncını, plazma volümünü ve miyokardiyal gerginliği düzenlerler. Bu etkilerini renin-anjiyotensin-aldosteron sistemini antagonize edip natriüretik ve diüretik etki oluşturarak sağlarlar. Ayrıca vazokonstriktör üretimini ve sempatik sinir sistemi aktivitesini azaltırlar (101). CNP ise önemli bir nöroendokrin regülatör ve vazoregülatördür. BNP ventrikül bozukluklarına duyarlı ve özel bir göstergedir. Sol ventrikül sistolik ve diyastolik disfonksiyonunda, akut koroner sendromlarda, kapak hastalıklarında, pulmoner embolide ve konjenital kalp hastalıklarında plazma BNP düzeyleri yükselmektedir. Konjestif kalp yetmezliğinin teşhisinde, tedavi stratejisinin belirlenmesinde, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, mortalite ve morbiditenin belirlenmesinde önemlidir. Yine akut koroner sendromlarda yüksek riskli hasta grubunun belirlenmesinde, miyokard infarktüsü sonrası dönemde prognostik marker olarak önemlidir (102, 103). D'souza ve arkadaşları ise eksojen BNP'nin rat kalbinde infarkt alanını sınırlandırarak miyokardiyal hücre hasarına karşı koruyucu olduğunu göstermişlerdir (104). Hutfless ve ark. kalp cerrahisi geçiren hastalarda sonuçları ve postoperatif komplikasyonları tahmin etmede BNP'nin yararını incelemişlerdir. Postoperatif intra-aortik balon pompası (IABP) gereken, hastanede 10 gün veya daha fazla kalan ve bir yıl içerisinde ölen hastalarda preoperatif BNP seviyesinin 385 pg/ml üzerinde olduğunu ve BNP'nin bu durumların her birine özgüllüğünün %90 olduğunu göstermişlerdir (105). Miyosit içinde sentez edilen preproBNP, 134 aminoasitten meydana gelir. ProBNP

oluşturmak üzere 26 aminoasitlik bir sinyal peptidi ayrılır. ProBNP (108 amino asit) granüllerde depolanmaz. Bu nedenle BNP sentezinin ve salgılanmasının akut düzenlenmesi gen ekspresyonu seviyesinde meydana gelir. Sürekli bir ventriküler genişleme ve basınç artışı olduğunda, proBNP fizyolojik olarak aktif hormon olan BNP ile inaktif bir metabolit olan NTproBNP'ye parçalanır. BNP ve NT-proBNP duvar gerilimindeki artışa bağlı olarak ventrikül miyokardından salınan biyokimyasal belirteçlerdir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda BNP ve NT-proBNP'nin özellikle sol ventrikül disfonksiyonunu ve MI sonrası remodeling'i öngörmede önemli bir parametre olduğu, yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin mortalite ve morbidite ile ilişkili olduğu yönünde sonuçlar elde edilmiştir. Vücutta etki gösteren aktif hormon BNP'dir. Fakat çok kısa sürede kandan kaybolduğu için pro-BNP seviyesini ölçmek çok daha güvenilirdir.

C-reaktif protein (CRP): CRP geçmişte sadece doku hasarı ve enflamasyonun teşhisinde yararlanılan bir parametre olmasına rağmen, son yıllarda kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde de kullanılmaktadır. Bu durum ateroskleroz ve AKS'nin patofizyolojisinde enflamasyonun rol oynadığının anlaşılması sonucu ortaya çıkmıştır. CRP 5 eşit alt birimden oluşan, 125 kDa molekül ağırlıklı polimerik bir proteindir. Karaciğerde interlökin-6'nın kontrolünde sentezlenir. Bir akut faz reaktanıdır ve enflamasyonun nonspesifik bir belirtecidir. Enflamasyon, enfeksiyon, malignite ve otoimmün hastalıklar gibi birçok durum CRP serum düzeylerinde artışa yol açar.

Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (Human Heart Type Fatty Acid Binding Protein/ H-FABP): Yağ asidi bağlayıcı proteinler düşük molekül ağırlıklı, sitozol yerleşimli proteinlerdir. Doku hasarı olduğunda miyositleri terkederler ve klirensleri hızlıdır. Salınım özelliği nedeniyle hasarın erken saptanmasında miyoglobine çok benzer ve hatta kalpte yüksek konsantrasyonda bulunduğu için miyoglobinden daha hassas olduğu düşünülmektedir. Bu konuda çalışmalar devam etmektedir (99, 100). FABP'nin dokuz farklı tipi bulunmaktadır. Bunlar kalp, karaciğer, yağ dokusu, myelin, ince bağırsak duvarı, deri, beyin, testiküler doku ve ileumdur. HFABP iskelet ve kalp kasından salınır. HFABP diğer yağ asidi bağlayıcı

proteinlerden immünolojik olarak farklıdır. Miyositlerdeki total sitoplazma proteinlerinin %4-8'ini oluşturur. 132 aminoasitten oluşan 14,9 kD (kilodalton) ağırlığında küçük hidrofilik bir hücre içi proteindir. Kardiyomiyositlerin sitoplazmalarında serbest halde bulunur. Fizyolojik rolü uzun zincirli hidrofobik yağ asitlerini hücre membranından hücre içi alana oradan da sitrik asit döngüsünde kullanılmak üzere mitokondrilere taşımaktır. Küçük molekül ağırlığı ve sitozoldeki yerleşimi nedeniyle miyokard hasarında hızla dolaşıma karışır. Hızla idrara geçer ve idrardaki konsantrasyonu bile miyokardiyal hasarın büyüklüğü hakkında fikir verebilir (106, 107). Plazma HFABP artışı miyokard hasarının başlangıcını takip eden 90 dk içinde ölçülebilir düzeye gelir ve 6 saatte tepe düzeyine ulaşır, 24 saatte de normal düzeye iner. Miyokardiyal infarkt alanının belirlenmesinde, iskemi sonrası reperfüzyonun derecesinin belirlenmesinde HFABP düzeyi önemli bilgiler verir. İntramüsküler enjeksiyonlar, kardiyoversiyon, kardiyopulmoner resussitasyon, aşırı egzersiz veya non cerrahi, renal yetmezlik durumlarında da HFABP düzeyi artabilir.

Diğer Kalp Hasar Belirteçleri

Glikojen fosforilaz BB erken tanıda CKMB, miyogloblin ve CnTnT'ye göre daha hızlıdır. Göğüs ağrısından sonraki ilk 4 saatte hassasiyeti görülür, 'unstable angina pectoris' de yükselir. CABG ameliyatı sırasında infarktüs gelişiminin tanısında yardımcıdır (99, 100). Miyozin ağır ve hafif zincirleri de kanda uzun süre yüksek kaldığı için akut miyokard infarktüsünün geç dönem tanısında yardımcıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu Çalışma Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi 04.06.2010 tarih ve 2010/1 Karar Nolu Etik Kurul onayı ile Abant İzzet Baysal Üniversitesi Bolu Araştırma ve Uygulama Hastanesinde Eylül, Ekim ve Kasım 2010 tarihlerinde KPB kullanılarak elektif şartlarda opere edilen yaşları 49-79 ($61 \pm 11,2$) arasında değişen 28 hastada yapılmıştır. Glutamat aspartat ilaveli ve ilavesiz kardiyopleji kullanılan hastalardan 14'er kişilik 2 grup oluşturularak rutinde istenen tektiller içinde bulunan kardiyak hasar belirteçleri ve ayrıca hastaların klinik değerlendirmeleri not edilerek karşılaştırma da kullanılmıştır.

Hastalarda yas, cinsiyet, boy, ağırlık ile metrekaresi cinsinden vücut alanları, yapılan operasyon, HT, DM, KOAH, Preop MI, sigara kullanımı, karotis veya periferik arter hastalığı varlığı, kros klemp süresi kaydedildi.

3.1.Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. KPB kullanılarak ameliyat edilecek koroner arter hastaları
2. Kapak replasman veya tamiri yapılacak hastalar
3. Koroner ve Kapak hastalığı nedeni ile opere edilecek hastalar

3.2.Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

1. KPB kullanılmadan ameliyat yapılacak koroner arter hastaları
2. Acil olarak ameliyata alınan koroner arter ve kapak hastaları
3. Assendan Aorta Cerrahisi yapılacak olan hastalar (anevrizma, diseksiyon vb.)
4. KPB kullanılarak ameliyat edilecek çocuk hastalar

3.3.Cerrahi yöntem:

Hastarda 2 mg Midazolam ile Sedasyon sağlandıktan sonra arteriyel kanül yerleştirildi. 1mcg/kg Fentanyl, 1mg/kg Aritmal 0,2mg/kg Etomidat ile induksiyon yapılan hastalara 0,5 mg/kg dozunda Esmeron yapılarak; entübasyon gerçekleştirildi. Anestezi idamesi olarak Esmeron kullanıldı.

Tüm Hastalara median sternotomi uygulandı. 300iü/kg doz hesabı ile heparinize edilen hastaların ACT değeri 400'ü geçtiğinde koroner arter hastalarında Aortaya arteriyel Sağ atriüma two stage venöz kanül, Kapak hastalarında ise Aortaya arteriyel VCS ve VCI'a venöz kanüller yerleştirildi.

Tüm hastalarda Stockert S3 marka Kardiyopulmoner Bypass cihazı ve Dideco Avant 903 Membran oksijenatör kullanıldı. Assendan aortaya antegrad ve koroner sinüse retrograd kardiyopleji kanülü yerleştirildi.

Kliniğimizde kullanılan Kardiyopleji metodu:

Hazır Plegisol solüsyonu + 60 mEq KCl + 20 mEq NaHCO₃ + 5 mg Metoprolol + 20mL %20 Dekstroz ile oluşturulmuş kardiyopleji solüsyonunun 4:1 oranında kan ile birleştirilmesi ile elde edilen kan kardiyoplejisidir.

Kliniğimizde kardiyopleji uygulaması sıcak indüksiyon, 10-15 ml/ kg doz hesabı ile soğuk kan kardiyopleji, 15 dakikada bir 5ml/kg doz hesabı ile soğuk idame kan kardiyoplejisi ve terminal sıcak kardiyopleji olarak uygulanmaktadır. Glutamat aspartat ilave edilen grupta 15mmol glutamat aspartat sıcak indüksiyon solüsyonuna ve kalan 15 mmol Glutamat aspartat ise terminal sıcak kardiyopleji içerisine konularak infüze edildi. İlk kardiyoplejinin son 250cc'si kaldığında koroner arter ve koroner sinüsten kan örnekleri alınarak kan gazı cihazında çalışıldı. Terminal sıcak kardiyopleji retrograd olarak başlanıp sonunda antegrad ile devam edildi. Yine koroner arter ve sinüsten alınan kan örnekleri kan gazı cihazında çalışılarak kaydedildi. Fick formülü kullanılarak miyokard oksijen tüketimi hesaplandı.

3.4 Karşılaştırma için kullanılan biyokimyasal parametreler:

Hastalardan ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası rutin olarak takipte kullanılan zamanlarda (postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün) alınan arteriyel kan örneklerinde kardiyak hasar konusunda bilgi verecek olan;

- CK
- CK MB
- Troponin

- Laktat
- SGOT (AST)
- LDH
- CRP
- Pro BNP düzeyleri ölçülerek kaydedildi.

Ayrıca KPB sırasında koroner sinüsten ve kardiyoplejiden alınan kan örneklerindeki oksijen miktarlarına bakılarak FICK formülü ile miyokardiyal oksijen tüketimi hesaplanarak karşılaştırıldı.

FICK formülü:

$$\text{Miyokardiyal O}_2 \text{ tüketimi} = \text{Koroner kan akımı} \times \Delta \text{O}_2$$

$$\Delta \text{O}_2 = \text{Koroner arterdeki O}_2 - \text{koroner sinüsteki O}_2$$

3.5. Karşılaştırmada kullanılan klinik parametreler:

- Kross klemp sonrası defibrilasyon gereksinim oranı
- KBP sonrası spontan sinüs ritmine dönme oranı
- Postop İnotrop ihtiyacı (Arteriyel basıncın 80 mmHg'nın altında seyrettiği ve yeterli perfüzyonun sağlanamadığı olgularda inotropik ajan kullanıldı. İnotropik ajan seçiminde öncelikle dopamin tercih edildi. Yeterli arteriyel basınç sağlanamadığı durumlarda kombine inotropik ajan kullanıldı. Kombine uygulamalarda dopamine adrenalin eklenmesi ile birlikte; bazı olgularda dopamin + adrenalin + noradrenalin kullanımına gerek oldu. Verilen inotropik ajanların süresi ve dozları kaydedildi.)
- Postop IABP (İntra Aortik Balon Pompası) kullanımı ihtiyacı
- Postop ilk 3 gün içinde AF gelişme oranı
- Kardiyak output(Kardiyak debi) ölçümü ve Kardiyak indeks hesaplaması (Hastalara ameliyat salonunda takılan radyal arter kanülü ile Preop, KPB çıkışı dekanülasyon sonrası, postop 1. saat, postop 1. gün ve postop 2. gün arteriyel basınç ve kardiyak output (CO) ve kardiyak indeks (CI),değerleri ölçüldü ve kaydedildi
- Preop ve postop 1. hafta EF ölçümü yapılarak kaydedildi.

3.6. İstatistiksel Yöntem:

Çalışmada veriler SPSS 16.0 for Windows paket programına aktarılarak analiz edildi. Gruplar arasında cinsiyet, by-pass sayısı, komplikasyon ve sigara kullanımı gibi kategorik değişkenler arasındaki farkı değerlendirmede ki-kare testi kullanıldı. Gruplar arasındaki sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Mann Whitney-U testi kullanılacak ve her bir grupta, farklı zamanlarda alınan kan örneklerinde çalışılan CK, CK MB, Troponin, Laktat, SGOT (AST), SGPT (ALT), LDH, ProBNP, CRP ölçümleri arasındaki karşılaştırmada tekrarlayan ölçümlerde varyans analizi kullanıldı. Bu testin sonucunda fark saptandığında ise farkın hangi ölçümlerden kaynaklandığını belirlemede Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi kullanıldı. ($p < 0,01$). Kullanılan testlerde (Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon testi hariç) p değerinin 0,05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastalar 14'er kişilik 2 gruba ayrılmış olup, gruplar şöyle tanımlanmıştır:

Grup 1: Glutamat Aspartat ilave edilmiş kardiyopleji kullanılan hastalar

Grup 2: Glutamat Aspartat ilavesi olmayan kardiyopleji kullanılan hastalar

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri, sigara kullanımı, preoperatif Ejeksiyon Fraksiyonu, kros klemp süresi, total pompa süresi sonuçları Tablo 4.1'de gösterilmiştir. 2 grup hastaların yas, cinsiyet, Vücut yüzey alanı (BSA), sigara kullanımı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, DM, HT, Periferik arter hastalığı, KBY varlığı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p > 0,05$). Grup 1 de preop CVO hikayesi oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Hastalardan 19 una Koroner Arter Bypass Greft (CABG), 3'üne Mitral kapak replasmanı (MVR), 3'üne MVR + Triküspid kapağa De Vega Annnüloplasti ve 3'üne de Aort Kapak Replasmanı (AVR) operasyonu yapıldı. Hastalara yapılan ameliyatların gruplara göre dağılımı Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri

Değişkenler	Grup 1	Grup 2	p
Yaş (yıl)	61,71 ± 10,2	61,29± 9,2	> 0,05
Kadın/Erkek (n)	4/10	5/9	> 0,05
Boy (cm)	165,20 ± 9,68	162,40 ± 8,26	> 0,05
Kilo (kg)	73,90 ± 8,24	72,70 ± 10,10	> 0,05
BSA	1,66 ± 0,2	1,72 ± 0,1	> 0,05
Sigara kullanımı (%)	70	65	> 0,05
EF (%)	47.0±8.5	49.4±6.3	> 0,05
Kros klemp süresi	86,2	84,4	> 0,05
Total pompa süresi (dk)	114.8±20.9	101.3±23.8	> 0,05
Periferik Arter Hastalığı	1/14	1/14	> 0,05
DM	7/14	5/14	> 0,05
HT	10/14	9/14	> 0,05
KBY	0	0	> 0,05
CVO	3	0	<0,05

Tablo 4.2: Hastalara Yapılan Ameliyatlar

Ameliyat Tipi	Grup 1	Grup 2
CABG	9	10
MVR	2	1
MVR + Triküspid De Vega	2	1
AVR	1	2
CABG: Koroner arter bypass greftleme, MVR: Mitral Kapak Replasmanı, AVR: Aort Kapak Replasmanı		

Parametrelerin Ölçüm Noktaları:

- **t1** : Preop
- **t2** : İlk kardiyopleji verilirken
- **t3** : Terminal sıcak kardiyopleji verilirken
- **t4** : Dekanülasyon sonrası
- **t5** : Postop 1. saat
- **t6** : Postop 1. gün
- **t7** : Postop 2. gün
- **t8** : Postop 5. gün,

Tablo 4.3: CK değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	11,79	1,747	p>0,05
	Grup 2	14	17,21		
T5 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	15,79	0,828	p>0,05
	Grup 2	14	13,21		
T6 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	11,75	1,770	p>0,05
	Grup 2	14	17,25		
T7 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	16,86	1,517	p>0,05
	Grup 2	14	12,14		
T5 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	13,86	0,414	p>0,05
	Grup 2	14	15,14		
T5 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	15,14	0,414	p>0,05
	Grup 2	14	13,86		

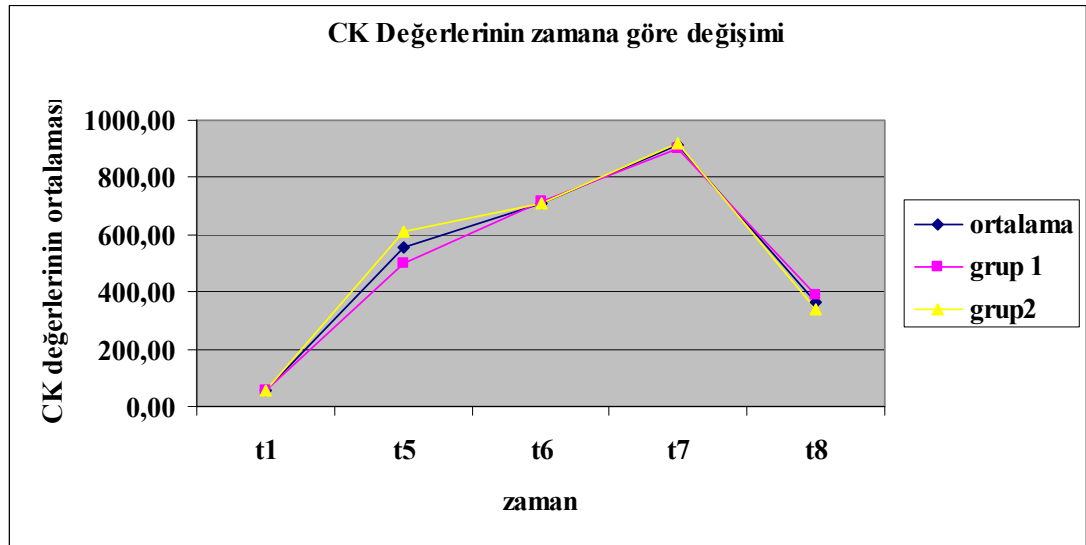
Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün CK değerleri kaydedildi. Bu değerler ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca postop 1. saat verileri ile postop 2. ve 5. gün verileri de karşılaştırıldı. CK değerlerinde artış oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

Ayrıca CK değerlerinin ortalaması her zaman için ayrı ayrı alınarak zaman göre değişimleri hesaplandı. (Tablo 4.4) Her 2 grup için CK değerlerinin zamana göre değişim eğrileri birbirine benzerdir. Değerler arasında anlamlı fark yoktur. CK değerleri postop 2. gün tüm hastalarda pik seviyeye ulaşmış ve daha sonra da düşmüştür.

Tablo 4. 4: CK değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	t1	t5	t6	t7	t8
Tüm hastalar ortalama	53,14	556,18	711,50	913,21	364,39
Grup 1	53,50	499,00	715,64	904,07	389,36
Grup 2	52,79	613,36	707,36	922,36	339,43

Şekil 4.1: CK değerlerinin zamana göre değişimi



Tablo 4.5: CKMB değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

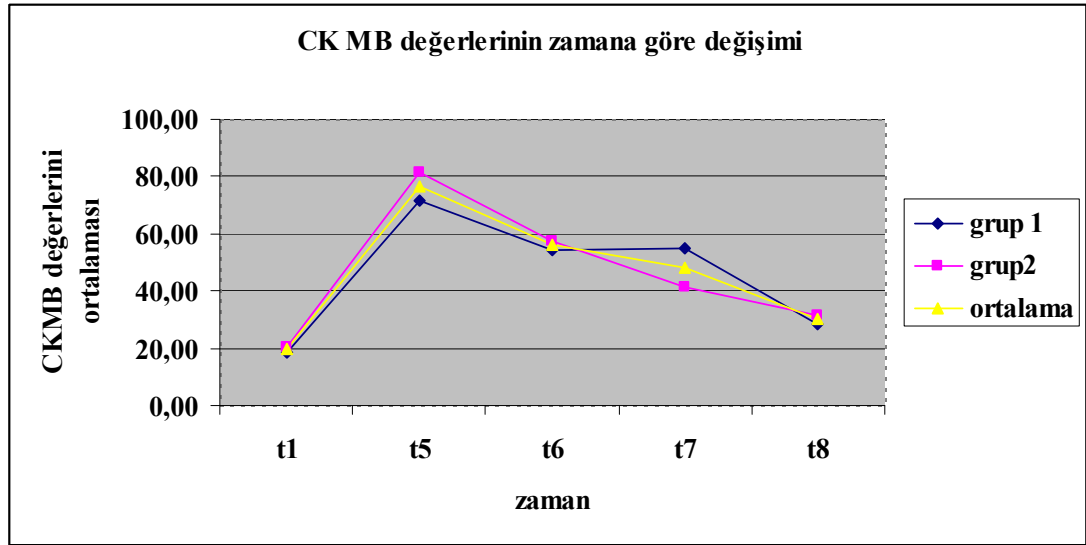
Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	12,64	1,195	p>0,05
	Grup 2	14	16,36		
T5 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	16,43	1,241	p>0,05
	Grup 2	14	12,57		
T6 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	14,86	0,230	p>0,05
	Grup 2	14	14,14		
T7 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	12,46	1,311	p>0,05
	Grup 2	14	16,54		
T5 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	17,21	1,747	p>0,05
	Grup 2	14	11,79		
T5 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	16,43	1,241	p>0,05
	Grup 2	14	12,57		

Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün CKMB değerleri kaydedildi. Bu değerler ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca postop 1. saat verileri ile postop 2. ve 5. gün verileri de karşılaştırıldı. CK MB değerlerinde artış oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.5). Ayrıca CK MB değerlerinin ortalaması her zaman için ayrı ayrı alınarak zamana göre değişimleri hesaplandı (Tablo 4.6). Her 2 grup için CKMB değerlerinin zaman göre değişim eğrileri birbirine benzer tespit edildi (Şekil 4.2). Değerler arasında anlamlı fark bulunmamıştır. CKMB değerleri postop 1.saat tüm hastalarda pik seviyeye ulaşmış ve daha sonra da düşmüştür.

Tablo 4.6: CKMB değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	t1	t5	t6	t7	t8
Tüm hastalar ortalama	19,48	76,63	55,98	48,15	30,01
Grup 1	18,41	71,66	54,47	55,09	28,36
Grup 2	20,54	81,60	57,49	41,21	31,66

Şekil 4.2: CK MB Değerlerinin zamana göre değişimi



Tablo 4.7: Troponin değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	12,71	1,149	p>0,05
	Grup 2	14	16,29		
T5 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	13,79	0,460	p>0,05
	Grup 2	14	15,21		
T6 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	14,29	0,138	p>0,05
	Grup 2	14	14,71		
T7 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	16,64	1,379	p>0,05
	Grup 2	14	12,36		
T5 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	13,50	0,644	p>0,05
	Grup 2	14	15,50		
T5 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	15,46	0,621	p>0,05
	Grup 2	14	13,54		

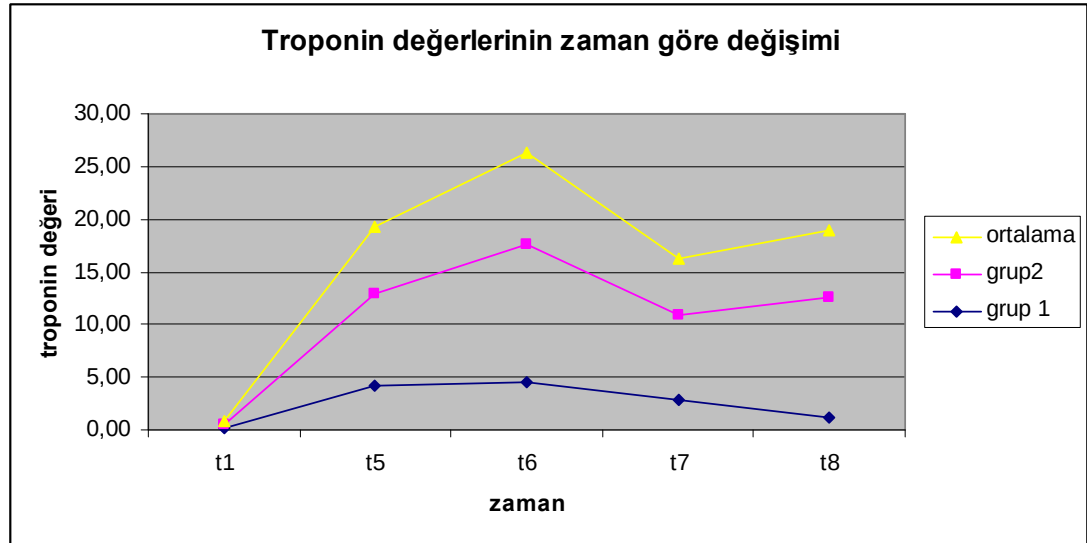
Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün Troponin I değerleri kaydedildi. Bu değerler ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca postop 1. saat verileri ile postop 2. ve 5. gün verileri de karşılaştırıldı. Troponin I değerlerinde artış oranı açısından her iki grup arasında

anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.7). Ayrıca Troponin I değerlerinin ortalaması her zaman için ayrı ayrı alınarak zamana göre değişimleri hesaplandı (Tablo 4.8). Her 2 grup için Troponin I değerlerinin zaman göre değişim eğrileri birbirine benzerdi (Şekil 4.3). Grup 2 deki troponin değerleri ortalaması Grup 1'e göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Troponin I değerleri postop 1.gün tüm hastalarda pik seviyeye ulaşmış ve daha sonra da düşmüştür.

Tablo 4.8: Troponin değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	t1	t5	t6	t7	t8
Tüm hastalar ortalama	0,25	5,74	7,19	3,57	1,20
Grup 1	0,23	4,42	4,61	2,78	1,19
Grup 2	0,27	7,25	9,54	4,35	1,21

Şekil 4.3: Troponin Değerlerinin zamana göre değişimi



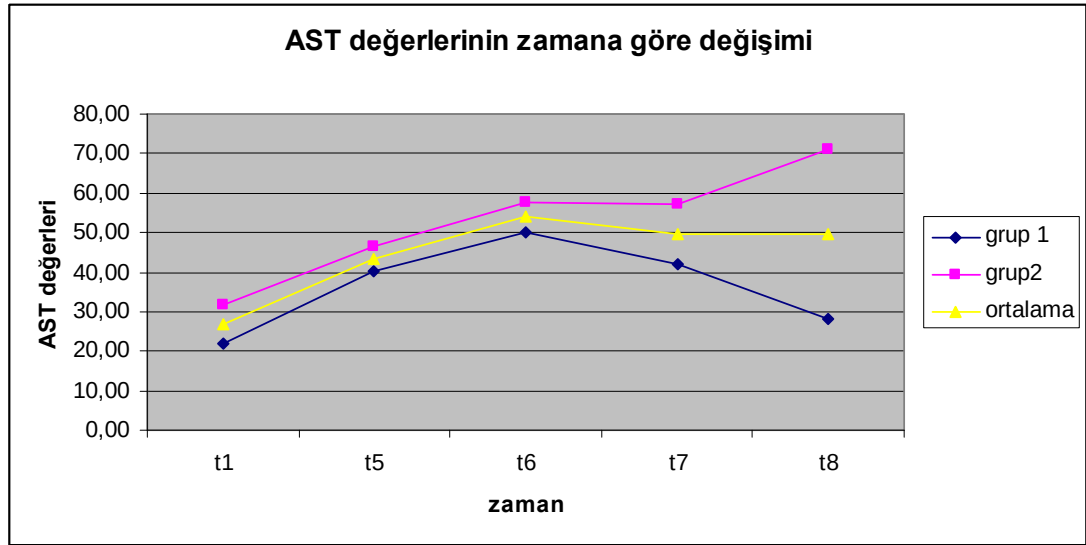
Tablo 4.9: AST değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	16,29	0,250	p>0,05
	Grup 2	14	12,71		
T1 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	14,43	0,250	p>0,05
	Grup 2	14	14,57		
T5 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	14,43	0,046	p>0,05
	Grup 2	14	14,57		
T5 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	16,29	0,926	p>0,05
	Grup 2	14	12,71		

Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün AST değerleri kaydedildi. Bu değerlerden preop ile postop 1. gün, 2. gün değerleri ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca postop 1. saat verileri ile postop 2. ve 5. gün verileri de karşılaştırıldı. AST değerlerinde artış oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.9). Ayrıca AST değerlerinin ortalaması her zaman için ayrı ayrı alınarak zamana göre değişimleri hesaplandı (Tablo 4.10). Her 2 grup için AST değerlerinin zaman göre değişim eğrileri birbirine benzerdir ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. (Şekil 4.4).

Tablo 4.10: AST değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	t1	t5	t6	t7	t8
Tüm hastalar ortalama	26,86	43,39	53,93	49,50	49,71
Grup 1	22,00	40,43	50,00	41,93	28,21
Grup 2	31,71	46,36	57,86	57,07	71,21

Şekil 4.4: AST Değerlerinin zamana göre değişimi**Tablo 4.11:** LDH değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	12,50	1,287	p>0,05
	Grup 2	14	16,50		
T5 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	16,50	1,288	p>0,05
	Grup 2	14	12,50		
T6 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	14,93	0,276	p>0,05
	Grup 2	14	14,07		
T7 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	16,36	1,195	p>0,05
	Grup 2	14	12,64		
T5 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	15,79	0,828	p>0,05
	Grup 2	14	13,21		
T5 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	16,36	1,195	p>0,05
	Grup 2	14	12,64		

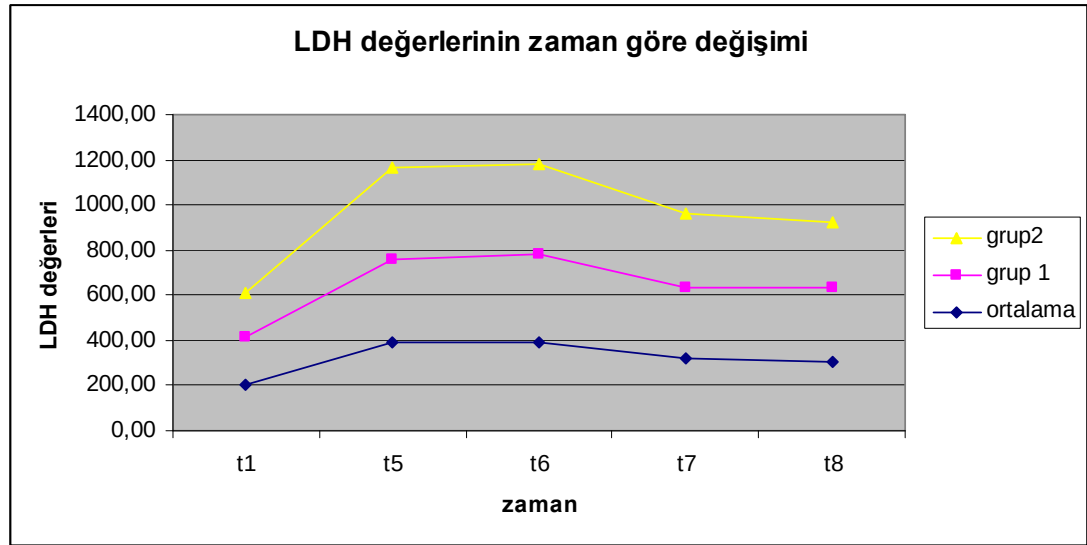
Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün LDH değerleri kaydedildi. Bu değerler ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca postop 1. saat verileri ile postop 2. ve 5. gün verileri de karşılaştırıldı. LDH değerlerinde artış oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

(Tablo 4.11). Ayrıca LDH değerlerinin ortalaması her zaman için ayrı ayrı alınarak zamana göre değişimleri hesaplandı (Tablo 4.12). Her 2 grup için LDH değerlerinin zaman göre değişim eğrileri birbirine benzerdir (Şekil 4.5). Grup 2'deki LDH değerleri ortalaması Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yüksek bulunmuştur. LDH değerleri postop 1. saat pik seviye ulaştıktan sonra Postop 1. gün dahil yüksek kalmış ve daha sonra da düşmüştür.

Tablo 4.12: LDH değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	t1	t5	t6	t7	t8
Tüm hastalar ortalama	203,04	389,29	394,50	320,46	308,32
Grup 1	212,86	370,07	390,36	316,43	324,86
Grup 2	193,21	408,50	398,64	324,50	291,79

Şekil 4.5: LDH Değerlerinin zamana göre değişimi



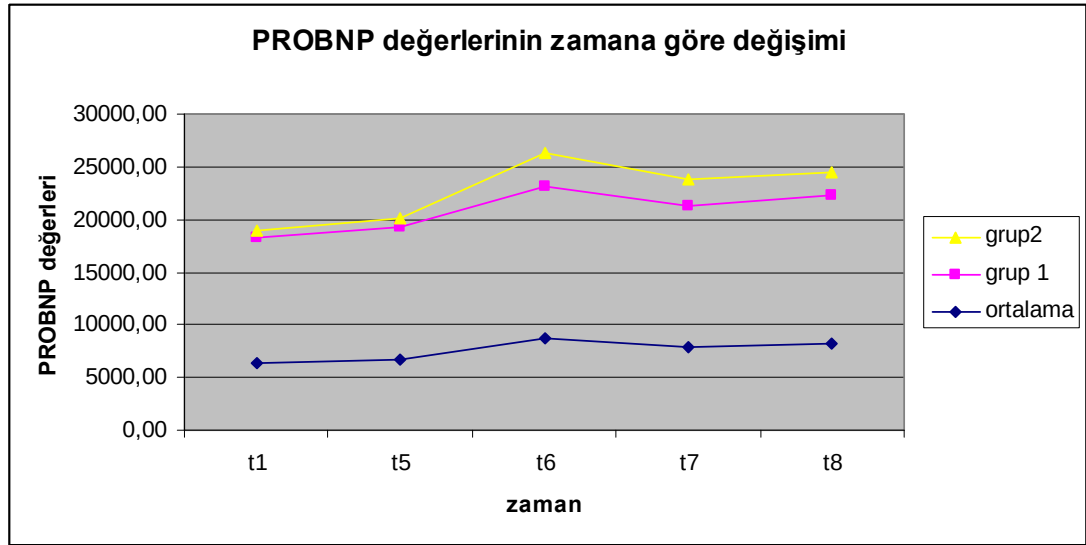
Tablo 4.13: PROBNP değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	13,07	0.920	p>0,05
	Grup 2	14	15,93		
T5 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	13,50	0,645	p>0,05
	Grup 2	14	15,50		
T6 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	14,93	0,276	p>0,05
	Grup 2	14	14,07		
T7 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	13,71	0,506	p>0,05
	Grup 2	14	15,29		
T5 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	15,00	0,322	p>0,05
	Grup 2	14	14,00		
T5 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	12,14	1,519	p>0,05
	Grup 2	14	16,86		

Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün ProBNP değerleri kaydedildi. Bu değerler ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca postop 1. saat verileri ile postop 2. ve 5. gün verileri de karşılaştırıldı. ProBNP değerlerinde artış oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.13). Ayrıca ProBNP değerlerinin ortalaması her zaman için ayrı ayrı alınarak zamana göre değişimleri hesaplandı (Tablo 4.14). Her 2 grup için PROBNP değerlerinin zaman göre değişim eğrileri birbirine benzerdir (Şekil 4.6). 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur. ProBNP değerleri postop gün pik seviye ulaştıktan sonra düşmeye başlamıştır..

Tablo 4.14: ProBNP değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	t1	t5	t6	t7	t8
Tüm hastalar ortalama	6315,28	6729,07	8760,07	7960,25	8159,07
Grup 1	11914,93	12623,14	14440,43	13306,00	14052,71
Grup 2	715,63	835,00	3079,71	2614,50	2265,43

Şekil 4.6: PROBNP Değerlerinin zamana göre değişimi**Tablo 4.15:** CRP değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	15,71	0,790	p>0,05
	Grup 2	14	13,29		
T5 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	12,71	1,149	p>0,05
	Grup 2	14	16,29		
T6 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	11,93	1,655	p>0,05
	Grup 2	14	17,07		
T7 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	16,36	1,196	p>0,05
	Grup 2	14	12,64		
T5 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	10,29	2,713	p>0,05
	Grup 2	14	18,71		
T5 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	12,29	1,425	p>0,05
	Grup 2	14	16,71		

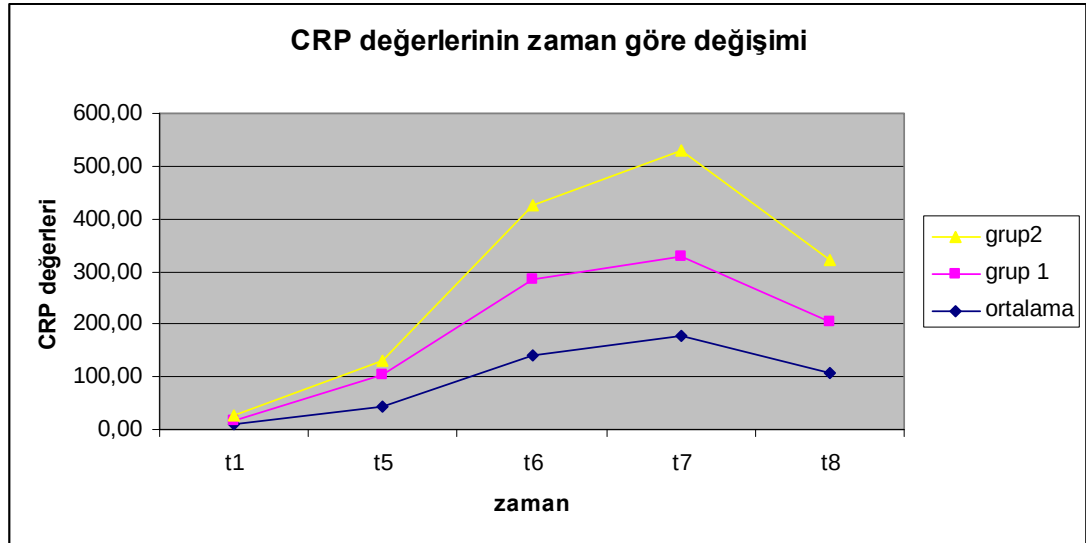
Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün CRP değerleri kaydedildi. Bu değerler ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca postop 1. saat verileri ile postop 2. ve 5. gün verileri de karşılaştırıldı. CRP değerlerinde artış oranı açısından her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi.

(Tablo 4.15). Ayrıca CRP değerlerinin ortalaması her zaman için ayrı ayrı alınarak zamana göre değişimleri hesaplandı (Tablo 4.16). Her 2 grup için CRP değerlerinin zaman göre değişim eğrileri birbirine benzerdir (Şekil 4.7). Grup 2 deki CRP değerleri ortalaması Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. CRP değerleri postop 2. gün pik seviye ulaştıktan sonra düşmüştür.

Tablo 4.16: CRP değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	t1	t5	t6	t7	t8
Tüm hastalar ortalama	8,54	43,76	141,46	176,00	107,20
Grup 1	9,87	61,78	142,70	151,65	96,33
Grup 2	7,21	25,73	140,21	200,36	118,07

Şekil 4.7: CRP değerlerinin zamana göre değişimi



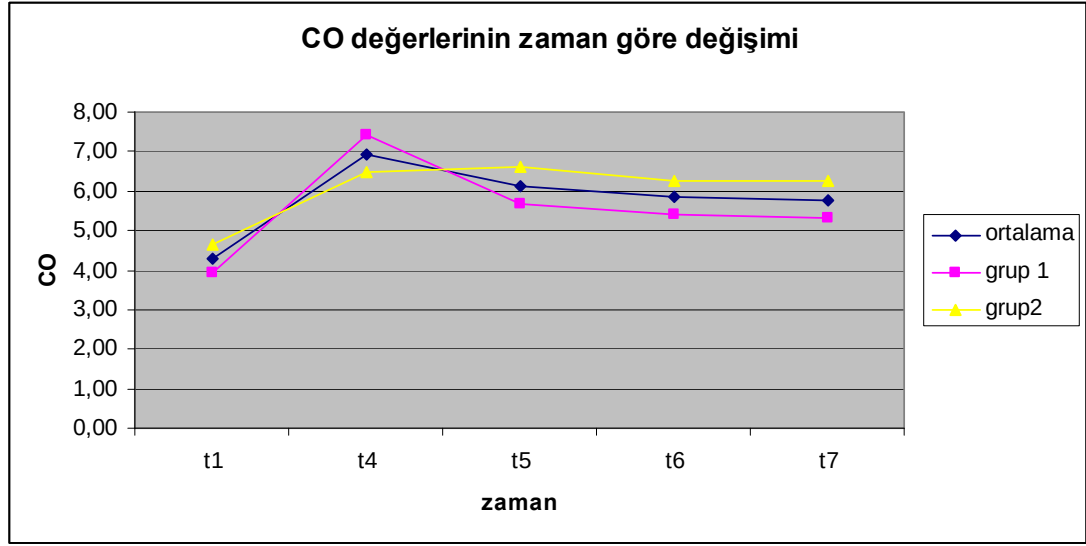
Tablo 4.17: CO değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T4 arası değişim	Grup 1	14	19,36	3,127	p<0,05
	Grup 2	14	9,64		
T4 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	9,57	3,173	p<0,05
	Grup 2	14	19,43		
T6 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	14,21	0,184	p>0,05
	Grup 2	14	14,79		
T7 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	15,43	0,550	p>0,05
	Grup 2	14	13,57		
T4 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	9,57	3,173	p<0,05
	Grup 2	14	19,43		
T4 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	9,07	3,475	p<0,05
	Grup 2	14	14,93		

Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, intraoperatif (dekanülasyondan hemen sonra) postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün CO değerleri kaydedildi. Bu değerler ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca intraoperatif (dekanülasyondan hemen sonra) verileri ile postop 1. ve 2. gün verileri de karşılaştırıldı. CO değerlerinde artış oranı açısından her iki grup arasında t1-t4, t4-t5, t4-t6 ve t4-t7 zamanları arası artış miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.17). Ayrıca CO değerlerinin ortalaması her zaman için ayrı ayrı alınarak zamana göre değişimleri hesaplandı (Tablo 4.18). Her 2 grup için CO değerlerinin zaman göre değişim eğrileri birbirine benzerdir (Şekil 4.8). Grup 2 deki CO değerleri ortalaması Grup 1'e göre yüksek olsada istatistiksel olarak anlamlı değildir. CO değerleri, intraoperatif (dekanülasyondan hemen sonra) pik seviye ulaştıktan sonra düşmüştür.

Tablo 4.18: CO değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	t1	t4	t5	t6	t7
Tüm hastalar ortalama	4,29	6,95	6,14	5,84	5,78
Grup 1	3,94	7,41	5,66	5,39	5,31
Grup 2	4,65	6,48	6,61	6,28	6,26

Şekil 4.8: CO değerlerinin zamana göre değişimi**Tablo 4.19:** CI değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T4 arası değişim	Grup 1	14	19,36	3,127	p<0,05
	Grup 2	14	9,64		
T4 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	9,57	3,173	p<0,05
	Grup 2	14	19,43		
T6 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	14,21	0,184	p>0,05
	Grup 2	14	14,79		
T7 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	15,43	0,550	p>0,05
	Grup 2	14	13,57		
T4 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	9,57	3,173	p<0,05
	Grup 2	14	19,43		
T4 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	9,07	3,475	p<0,05
	Grup 2	14	14,93		

Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, intraoperatif (dekanülasyondan hemen sonra) postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün CI değerleri kaydedildi.. CI değerleri ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca intraoperatif (dekanülasyondan hemen sonra) verileri ile postop 1. ve 2. gün verileri de karşılaştırıldı. CO değerlerinde artış

oranı açısından her iki grup arasında t1-t4, t4-t5, t4-t6 ve t4-t7 zamanları arası artış miktarı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (Tablo 4.17). Ayrıca CI değerlerinin ortalaması her zaman için ayrı ayrı alınarak zamana göre değişimleri hesaplandı (Tablo 4.18). Her 2 grup için CI değerlerinin zaman göre değişim eğrileri birbirine benzerdir (Şekil 4.8). Grup 2 deki CI değerleri ortalaması Grup 1'e göre istatistiksel olarak anlamlı olmasada yüksek bulunmuştur. CI değerleri, intraoperatif (dekanülyasyondan hemen sonra)pik seviye ulaştıktan sonra düşmüştür.

Tablo 4.20: Laktat değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar		n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T4 ile T1 arası değişim	Grup 1	14	15,57	0,690	p>0,05
	Grup 2	14	13,43		
T4 ile T5 arası değişim	Grup 1	14	10,43	2,625	p<0,05
	Grup 2	14	18,57		
T5 ile T6 arası değişim	Grup 1	14	14,96	0,300	p>0,05
	Grup 2	14	14,04		
T6 ile T7 arası değişim	Grup 1	14	16,11	1,040	p>0,05
	Grup 2	14	12,89		
T6 ile T4 arası değişim	Grup 1	14	13,32	2,280	p>0,05
	Grup 2	14	15,68		
T7 ile T4 arası değişim	Grup 1	14	12,71	1,151	p>0,05
	Grup 2	14	16,29		
T8 ile T4 arası değişim	Grup 1	14	13,32	0,759	p>0,05
	Grup 2	14	15,68		

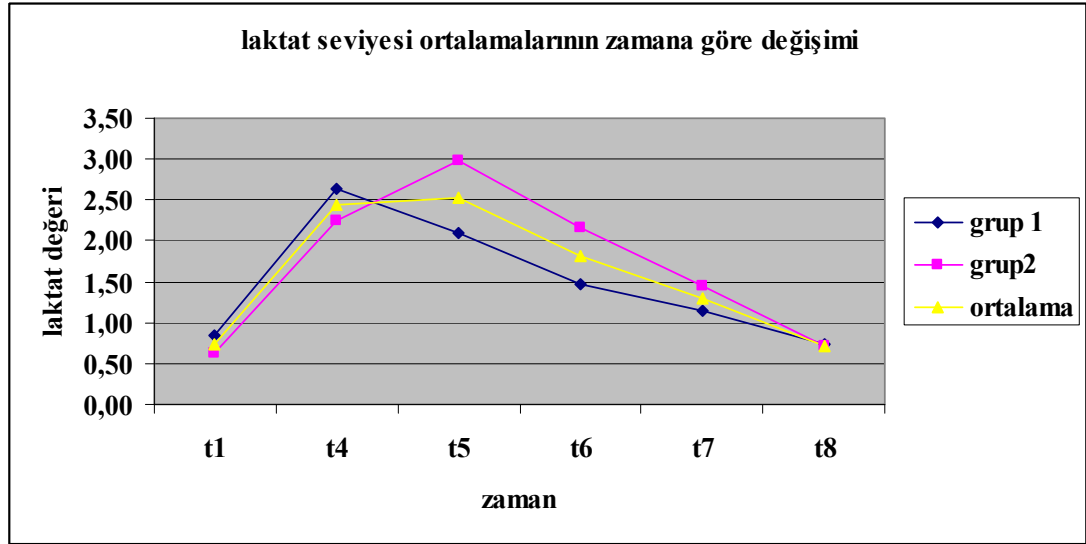
Grup 1 ve 2 deki hastaların preop, dekanüsyon sonrası postop 1. saat, postop 1. gün, postop 2. gün ve postop 5. gün laktat değerleri ardışık olarak karşılaştırıldı. Ayrıca postop 1. saat verileri ile postop 2. ve 5. gün verileri de karşılaştırıldı. Dekanüsyon sonrası ile postop 1. saat laktat düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı fark tespit edilirken diğer karşılaştırmalarda her iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmedi. Her 2 grup için laktat değerlerinin zaman göre değişim eğrileri birbirine

benzerdir. Grup 2 de laktat seviyeleri daha yüksek seyrettiği görülmüş olmasına rağmen istatistiksel olarak değerler arasında anlamlı fark yoktur. Laktat değerleri postop 1. saat tüm hastalarda pik seviyeye ulaşmış ve daha sonra da düşmüştür.

Tablo 4.21: Laktat değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	t1	t4	t5	t6	t7	t8
Tüm hastalar ortalama	0,74	2,45	2,54	1,81	1,29	0,72
Grup 1	0,85	2,64	2,09	1,47	1,14	0,73
Grup 2	0,62	2,25	2,99	2,15	1,44	0,72

Şekil 4.9: Laktat Değerlerinin zamana göre değişimi



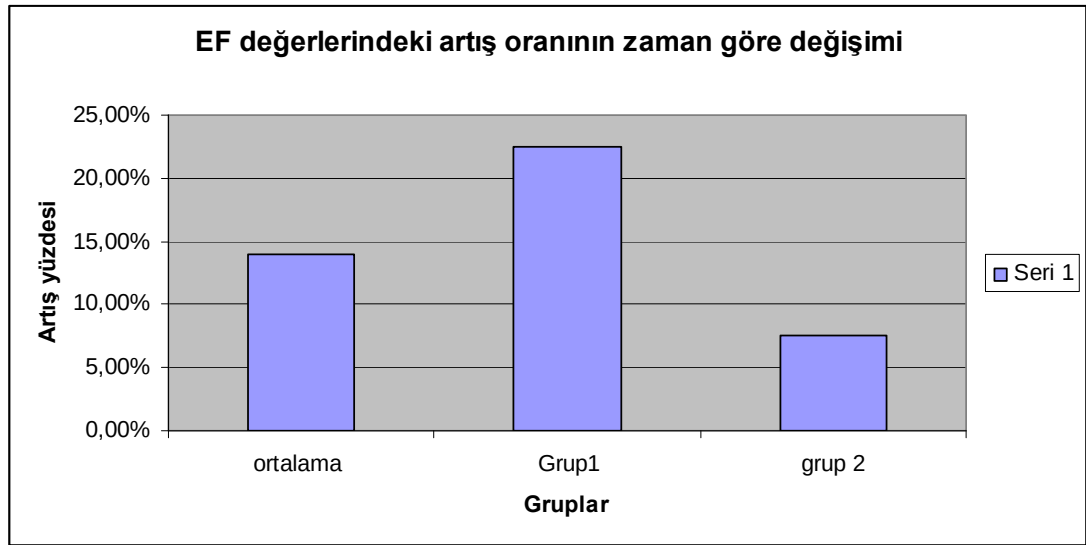
Tablo 4.22: EF değerleri için Mann Whitney U testi sonuçları

Gruplar	n	Puan sıralama ortalaması	Z değeri (Düzeltilmiş)	Sonuç
T1 ile T8 arası değişim	Grup 1	14	19,21	p<0,05
	Grup 2	14	9,79	

Preop ve postop 7. günlerde yapılan EF ölçümleri açısından anlamlı fark tespit edildi. Grup 1'deki hastalar ile grup 2'deki hastalar arasında preop ve postop 7. gün yapılan EKO'lar da Grup 1'deki artış oranının istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.

Tablo 4.23: EF değerlerinin ortalamasının zamana göre değişimi

	Preop EF	Postop EF	Artış (%)
Tüm hastalar ortalama	48,31	55,86	14,06
Grup 1	47,20	57,58	22,42
Grup 2	49,42	54,15	7,58

Şekil 4.10: EF Değerlerinin zamana göre değişimi

Postop inotrop ihtiyacı açısından gruplar karşılaştırıldığında yine istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Gruplara göre kullanılan inotropolar ve hasta sayısı Tablo 4. 24 de gösterilmiştir.

Tablo 4.24: Hastalara kullanılan inotropolar

	Dopamin kullanılan hasta sayısı	Dopamin + Adrenalin kullanılan hasta sayısı
Grup 1	1	2
Grup 2	2	4

5. TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinde; kalp hareketlerini durdurmak, kansız bir ameliyat sahası elde etmek ve bu işlem sırasında miyokardın zarar görmesini engellemek istenmektedir. Miyokardiyal korumada amaç; iskemiye maruz kalmış miyokard hücrelerinde iskemik değişiklikleri azaltmak, irreversibl hasar meydana gelmesini engellemektir. Günümüzde KPB sırasında miyokardiyal koruma için kardiyopleji solüsyonları (kan veya kristalloid) ve hipotermi (sistemik ve topikal) yaygın olarak kullanılmaktadır. Kardiyoplejik solüsyonlar %75-85, hipotermi %20-25, kardiyopleji ve hipotermi kombinasyonu %95 oranında miyokardiyal enerji ihtiyacını azaltmaktadır (1). Miyokard hücrelerine dışarıdan enerji desteği sağlamak amacıyla ATP, glukoz, glutamat, aspartat ve arginin gibi substratlar kardiyopleji solüsyonuna eklenmektedir (108). Suleiman ve ark.'larının (42) yaptığı deneysel çalışmada; soğuk kristalloid kardiyopleji ile oluşturulan miyokardiyal iskemik arrest sonrasında, miyosit içinde glutamat ve aspartat düzeylerinde belirgin düşme saptamışlardır. Aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisi ile ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Olumlu etkisinin bulunmadığını bildiren çalışmalar olduğu gibi, (109, 110) yararlı olduğunu belirten yayınlar da mevcuttur (111, 112).

Michael ve ark.'ları (113) domuz yavrusu miyokardında oluşturulan iskemik arrest sonrasında kros-klemp kaldırılmadan 4 dk. önce glutamat ve aspartat içeren ılık kardiyoplejik reperfüzasyon kullanılmış ve reperfüzyon hasarında azalma ve miyokardiyal fonksiyonlarda düzelme saptamışlardır. Bizim çalışmamızda da benzer olarak hastaların preop CO ve CI hesaplamaları ile postop değerleri karşılaştırıldığında 2 grup arasında artış açısından anlamlı fark tespit edilmiştir. ($p<0,05$) CO ve CI değerleri dekanülyasyondan hemen sonra en yüksek değerlere ulaşmış ve sonrasında düşmüştür. Fakat preop değerlerden yüksek olarak kalmıştır.

California Üniversitesinde (112) 2000 yılında yapılan bir çalışmada, glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş ılık kan kardiyoplejisi ile glutamat aspartat ilavesi olmayan kan kardiyoplejisini karşılaştırmışlar ve erken postoperatif dönemde

glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş ılık kan kardiyoplejisi verilen grupta sol ventrikül fonksiyonlarında geçici bir düzelme olduğunu saptamışlardır. Yine 1999 yılında ülkemizde Dişçigil ve ark.'larının (5) yaptığı çalışmada; aspartat ve glutamatla zenginleştirilmiş ılık kan kardiyoplejisinin kullanımını redo, sol ventrikülü kötü ve kros-klemp süreleri uzun olan hastalara önermişlerdir. Bizim çalışmamızda sıcak indüksiyon sırasında ve terminal sıcak kardiyopleji sırasında kardiyoplejiye glutamat ve aspartat eklendi. Hasta gruplarımız açık kalp cerrahisi sırasında KPB'ye giren CABG, MVR ve AVR yapılan hastalardan seçildi.

Kardiyopulmoner baypas sırasında kardiyopleji solüsyonları aort kökünden antegrad, koroner sinusten retrograd veya distal anastomoz yapılan greftler yoluyla verilmektedir (114). Antegrad yöntemle verilen kardiyopleji solüsyonu tüm miyokarda dağılır. Ancak yaygın proksimal koroner arter lezyonu olan hastalarda retrograd yöntem daha etkilidir (14). Retrograd verilişte kanülün koroner sinüsten geri çıkması, sinus yırtılmaları ve bununla ilgili kanamalar bilinen komplikasyonlardır. Bizim çalışmamızda hastaların hepsine antegrad ve retrograd kombine kardiyopleji uygulanmıştır.

Wallace ve ark.'larının (112) 67 hasta, Dişçigil ve ark.'larının (5) 20 hasta üzerinde yaptıkları çalışmalarda ılık kardiyopleji içerisine 13 mmol glutamat ve 13mmol aspartat ilave edilmiştir. Pisarenko ve ark.'ları (115) ise izole sıçan kalbinde yaptıkları çalışmada kardiyopleji solüsyonuna 20mmol glutamat ve 20mmol aspartat eklemişlerdir. Bizim çalışmamızda piyasada mevcut bulunan, 30mmol glutamat ve 30mmol aspartat ihtiva eden hazır formlarından 15mmol'ü sıcak indüksiyona diğer 15mmol'ü terminal sıcak kardiyoplejiye ilave edilmiştir.

Açık kalp ameliyatı sırasında genellikle aorta klemp edilerek koroner kan akımı geçici olarak durdurulur. Böylece hareketsiz, gevşemiş kalpte, intrakardiyak deformitelerin düzeltilmesi ve koroner anastomozların yapılabilmesi kolaylaşmaktadır. Aort kros-klemp süresinin uzaması miyokardın iskemiye maruziyetini artıracaktır. Pompa çıkışı ısınma sırasında uzun süren ventrikül fibrilasyonu hem subendokardiyal perfüzyonu bozar, hem de miyokardiyal oksijen

tüketimini artırır (108). Ayrıca kros-klemp süresi ve pompa çıkışı uygulanan defibrilasyon işlemi de CK-MB ve CnTI başta olmak üzere miyokardiyal iskemik enzimlerin yükselmesine neden olmaktadır. Çalışmamızda, kros-klemp süresi ve defibrile edilen hasta sayıları (hiçbir hastaya defibrilasyon gerekmemiştir) yönünden iki grup arasında istatistiksel bir farklılık yoktu ($p>0.05$).

Kardiyak debinin ≤ 2.0 lt/dk/m² olması düşük kardiyak output sendromu olarak tanımlanır (108). Tedavisinde öncelikle inotropik ilaçlar kullanılır. Kardiyopulmoner baypas'tan çıkışta inotropik ilaçlara rağmen düşük kalp debisinin devam etmesi durumunda İABP uygulanır. Bu uygulama (İABP), kalbin önündeki yükü azaltıp koroner perfüzyonu arttırarak kardiyak fonksiyonu düzeltir. Çalışmamızda kardiyopleji solüsyonuna glutamat ve aspartat ilave edilen 1. grupta miyokardiyal performansta bir iyileşme, dolayısıyla pompa çıkışı ve postoperatif dönemde pozitif inotropik destek ve bir azalma olduğunu gördük. Glutamat aspartatlı kardiyopleji kullanılan 1. grupta 1 hastaya dopamin, 2 hastaya dopamin + adrenalin desteği gerekirken; glutamat aspartat kullanılmayan 2. grupta 2 hastaya dopamin + adrenalin, 4 hastaya da dopamin desteği gerekmiştir. Bu da istatistiksel olarak anlamlı olarak tespit edilmiştir ($p<0,05$). Ayrıca hastaların preop EF değerleri ile postop EF değerleri arasındaki fark % olarak hesaplandığında 2 grup arasında anlamlı fark tespit edilmiştir. Grup 1 deki kardiyak fonksiyon düzelmesinin daha iyi olduğu görülmüştür.

Bilinen iskemik kardiyak enzimler kreatin kinaz, CK-MB, CnTI, AST ve laktat dehidrokinazdır (112, 116). Kardiyak troponin I'nın 9 ng/ml'den, CK-MB'in ise 10-13 U/L'den yüksek olması miyokard infarktüsü tanısı için anlamlıdır (116, 117). Kardiyak troponin I, 12-16 saat içinde yükselir, 24-36 saat içinde pik yapar ve 10-14 günde normale döner. Diğer enzim, CK-MB ise semptomların başlamasından 6-10 saat sonra yükselir, 14-36 saat sonra pik yapar ve 48-72 saat sonra normale döner. Bizim çalışmamızda CK MB düzeyleri postop 1. saat, Troponin değerleri postop 1. gün, AST değerleri postop 2. gün pik düzeye ulaşmış ve daha sonra düşmüştür.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

KPB sırasında oluşan miyokardiyal hasarı en aza indirmek, günümüzde araştırılan önemli konulardan biridir. Elektif miyokardiyal iskemik arrest ve reperfüzyon döneminde iyi bir miyokardiyal koruma, miyositlerde iskemik değişikliklerin geciktirilmesi, fonksiyonel bütünlüğünün bozulmaması ve enerji depolarının korunması esasına dayanır.

Çalışmamıza dahil edilen 28 hastadan glutamat aspartat ileve edilmiş kardiyopleji kullanılan 14 hastanın miyokardiyal performansta iyileşme, pompa çıkışı ve postoperatif dönemde pozitif inotropik destek ihtiyacında azalma olduğunu gördük. 2 grup arasında preop ve postop CO, CI ve EF ölçümleri arasındaki fark hesaplandığında istatistiksel olarak anlamlı farkı edilmiştir.

Kardiyak hasar belirteçleri içinde CK, CK MB ve troponin değerlerinin yükselişi açısından her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemişse de glutamat aspartat ilavesi olmayan grupta bu değerlerin diğer gruba göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş ılık kan kardiyopleji kullanımını redo, sol ventrikül fonksiyonları kötü ve aort kros-klemp süreleri uzun olan hastalara miyokardiyal koruma amacıyla öneren çalışmalar vardır (5). Biz çalışmamız sonucunda glutamat ve aspartat ilavesinin sadece kötü ventriküllü hastalarda değil tüm elektif kardiyak cerrahi hastalarında kullanılabileceğini ve bu sayede miyokardiyal korumanın arttırabileceğini düşünüyoruz. Daha fazla sayıda hasta grupları ile yeni çalışmalar yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

7. KAYNAKLAR

1. Bozer Y. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi I. Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara 1985;127-161
2. Suleiman MS, Dihmis WC, Caputo M, Changes in myocardial concentration of glutamate and aspartate during coronary artery surgery. Am J Physiol 1997; 272: 1063-1069.
3. Wallace AW, Ratcliffe MB, Nose PS, et al. Effect of induction and reperfusion with warm substrate-enriched cardioplegia on ventricular function. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1301-1307.
4. Svedjeholm R, Hakanson E, Vanhanen I. Rationale for metabolic support with aminoacid and glucose-insulinpotassium (GIK) in cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1995; 59: 15-22.
5. Dişçigil B, Badak M, Bakalım T Aspartat ve glutamatlı kan kardiyoplejisinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine olan etkisinin miyokardiyal nitrik oksit düzeyleri ile değerlendirilmesi. GKDCD 1999; 7: 291-295.
6. Sarıbülbül O. Kalp Akciğer Makinası – Ekstrakorporeal Dolaşım. Duran E (Editör).Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: 1047-1074.
7. Demirkılıç U. (Editör) Ekstrakorporeal Dolaşım. Eflatun Yayın Evi 2008; 121-142.
8. Paç M., Akçevin A., Aka S., Büket S., Sarıoğlu T., Kalp ve Damar Cerrahisi Özyurt Matbbacılık 2004: 115-116.
9. Kirklin JW Barrat-Boyes BG. Hypothermia Circulatory arrest, cardiopulmonary bypass in cardiac surgery 2nd edition. New York Churchill Livingstone Inc. 1993:62 1232-1296.
10. Us MH, Pekediz A, Özal E, İnan K, Duran E, Öztürk ÖY. Influence of cell-saver use on postoperative hematologic parameters. Koşuyolu Heart Journal 2000; 4: 110-114.
11. Paç M., Akçevin A., Aka S., Büket S., Sarıoğlu T., Kalp ve Damar Cerrahisi Özyurt Matbbacılık 2004:120-122.
12. Mendes H, Mazibuko A, University of Kwazulu – Natal, Cardioplumony Bypass: a primer, 2008:7-8.
13. Clark LC, Proc Soc Exp Biol Med; 1950;74: 268–271.
14. Conti VR. Pulmonary injury after cardiopulmonary bypass. Chest 2001;119:2–4.
15. Ratliff NB, Young Jr WG, Hackel DB et al. Pulmonary injury secondary to extracorporeal circulation. An ultrastructural study. J Thorac Surg 1973; 65:425–432.

16. Ginanaduran TV, Branthwaite MA, Colbeck JF, et al. Lysosomal enzyme release during cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1977;32: 743–748.
17. Asada S, Yamaguchi M. Fine structural change in the lung following cardiopulmonary bypass. Relationship to early postoperative course. *Chest* 1971; 59: 478–483.
18. Macnaughton PD, Braude S, Hunter DN, et al. Changes in lung function and pulmonary capillary permeability after cardiopulmonary bypass. *Crit Care Med* 1992; 20: 1289–1294.
19. Gorin AB, Liebler J. Changes in serum angiotensin-converting enzyme during cardiopulmonary bypass in humans. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:79–84.
20. Smallridge RC, Chernow B, Synder R, et al. Angiotensin converting enzyme activity. A potential marker of tissue hypothyroidism in critical illness. *Arch Intern Med* 1985;145:1829–1832.
21. Knight A, Forsling M, Treasure T, et al. Changes in plasma vasopressin concentration in association with coronary artery surgery or thymectomy. *Br J Anaesth* 1986; 58:1273–1277.
22. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, et al. The role of brain natriuretic peptide in the prediction of cardiac performance in coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2003;30:298–304.
23. Mair P, Mair J, Bleier J, et al. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 1997; 261:57–58.
24. Del Balzo UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82:886.
25. Rahimtoolaa SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211–221.
26. Rahimtoolaa SH. The hibernating myocardium in ischaemia and congestive heart failure. *Eur Heart J* 1993; 14:22–26.
27. Mahran E. Myocardial stunning and hibernation. The Physiology behind the colloquialism. *Circulation* 1990; 82:273–338.
28. Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 1990; 82:723–738.
29. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Hypothermia Circulatory arrest, cardiopulmonary bypass in cardiac surgery 2nd edition. New York Churchill Livingstone Inc. 1993;62:116-120.
30. İkonimidis JS, Yau TM, Weisel RD ve ark. Optimal flow rates for retrograde warm cardioplegia. *J. Thoracic Cardiovascular surg.* 1994;107: 510- 519.
31. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Elective cardiac arrest *Lancet* 1955;2:21-22.

32. Bilal MS, Sarioğlu T, İskemik Miyokard İnjurisi ve İntraoperatif Miyokard Korunmasına Genel Bir Bakış Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi Şubat 1992, Cilt 1, Sayı 2, Sayfa 118-126.
33. Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res.* 2000; 47: 446-456.
34. Jeroudi MO, Hartley CJ, Bolli R. Myocardial reperfusion injury: role of oxygen radicals and potential therapy with antioxidants. *Am J Cardiol.* 1994 10;73:2B-7B.
35. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.1091-1106.
36. Nikas DJ, Ramadan FM, Elefteriades JA. Topical hypothermia: ineffective and deleterious as adjunct to cardioplegia for myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:28-31.
37. Canbaz S, Turgut N, Halici U, Balci K, Ege T, Duran E. Electrophysiological evaluation of phrenic nerve injury during cardiac surgery a prospective, Controlled, clinical study. *BMC Surg* 2004; 14;42.
38. Roberts AJ, Moran JM, Sanders JH ve ark. Clinical evaluation of the relative effectiveness of multidose crystalloid and cold blood potassium cardioplegia in coronary artery bypass graft surgery: a nonrandomized matched-pair analysis. *Ann Thorac Surg.* 1982 May;33(5):421-433.
39. Chawla SK, Najafi H, Javid H ve ark.: Coronary obstruction secondary to direct cannulation. *Ann. Thorac. Surg.*, 1977; 23:135.
40. Chitwood WR Jr, Sink JD, Hill RC, Wechsler AS, Sabiston DC Jr. The effects of hypothermia on myocardial oxygen consumption and transmural coronary blood flow in the potassium-arrested heart. *Ann Surg.* 1979 Jul;190(1):106-116.
41. Cohen G, borger MA, Weisel RD ve ark Intraoperative myocardial protection, Current trends and future perspectives. *Ann Thorac Surg* 1998; 68-195.
42. Suleiman MS, Dihmis WC, Caputo M, et al. Changes in myocardial concentration of glutamate and aspartate during coronary artery surgery. *Am J Physiol* 1997; 272:1063-1069.
43. Shirai T, Rao V, Weisel RD, Ikonmidis JS, Hayashida N, Ivanov J, et all. Antegrade and retrograde cardioplegia: alternate or simultaneous? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112:787-796.
44. Carrier M, Pelletier LC, Searle NR. Does retrograde administration of blood cardioplegia improve myocardial protection during first operation for coronary artery bypass grafting? *Ann Thorac Surg* 1997; 64:1256-1261.

45. Dar MI. Cold crystalloid versus warm blood cardioplegia for coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 11:382-385.
46. Follette DM, Mulder DG, Maloney JVJ Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion and intermittent ischemia. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76:604-619.
47. Rosenkranz ER, Okamoto F, Buckberg GD: Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. III Aspartate enrichment of glutamate blood cardioplegia in energy depleted hearts after ischemic and reperfusion injury. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:428-435.
48. Rousou J A, Engelman RM, Breyer RH ve ark. : The effect of temperature and hematocrit level of oxygenated cardioplegic solutions on myocardial preservation. *J thorac cardiovasc Surg* 1988; 95:625.
49. Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD: Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. *J thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:888.
50. Rosenkranz ER, Vinten – Johansen J, Buckberg GD ve ark.: Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:667.
51. Velez DA, Morris CD, Budde JM, All_Blood (miniplegia) Versus Dilute Cardioplegia in Experimental Surgical Revascularization of Evolving Infarction. *Circulation* 2001; 104 (suppl 1) I-296, I-302.
52. Naylor CD, Lichtenstein SV, Fremes SE: Randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: Myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg.* 1994 Feb; 57(2): 298 – 302.
53. Martin TD, Caver JM, Gott JP: Prospective randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg* 1994 Feb; 57(2):298-302.
54. Muehreke DD, Torchianna DF, Warm heart surgery in patients with cold autoimmune disorders. *Ann. Thorac. Surg* 1993 Feb 55(2) :532 – 523.
55. Hearnberger J, Ziomek S, Tobler G Management of cold agglutininemia with warm heart surgical intervention: a case report. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993 Oct; 106(4):756-757
56. Hayashida N, Ikonomides JS The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 961.

57. Velez DA, Morris CD, Budde JM, ve ark: All Blood (miniplegia) versus dilute cardioplegia in experimental surgical revascularization of evolving infarction. *Circulation* 2001; 104: I-296.
58. Hearse DJ, garlick PB, Humprey SM: Ischemic contracture of the myocardium: Mechanisms and prevention. *Am. J. Cardiol.* 39: 993-977.
59. Corr PB, Gross RW, Sobel BE: Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ. Res.* 1984; 55: 135.
60. Jacob T. Bjerrum, Mario J. Perko, Bo Beck Myocardial oxygen tension during surgical revascularization. A clinical comparison between blood cardioplegia and crystalloid cardioplegia *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 2006 (29) 181 – 185.
61. Polat B, Sarioğlu T, Kınöğlu B, Bakay C, Akçevin A, Aytaç A. Açık Kalp Cerrahisinde, Terminal Sıcak Kan Kardiyoplejisinin Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarını Önlemedeki Yeri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1994; 2:221-227.
62. Çatalyürek H, Oto Ö, Hazan E, Metin K, Slistreli E, Açikel U, ve ark. Soğuk Kan Kardiyoplejisi Tekniğinde Hot Shot Sıcak Uygulaması: Her Zaman Gerekli mi? *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1998; 6:457-464.
63. Fontan F, Madonna F, Naftel DC, Kirklin JW, Blackstone EH, Digerness S. The effect of reperfusion pressure on early outcomes after coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Jan;107(1):265-270.
64. Jennings RB, Murry CE, Steenbergen, Reimer KA Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990 82:212.
65. Vivek R, Weisel RD; intraoperative protection of organs. Hypothermia, cardioplegia and cerebroplegia. *Edmunds Cardiac surgery in the adult USA; McGraw Hill* 1997:295 - 318.
66. Katz AM, Reuter H, Cellular calcium and cardiac cell death *Am J. Cardiol* 1979;44-188.
67. Bucberg GD Myocardial protection during adult cardiac operations: Glenn Thorac. *Cardiovascular surgery* 1991; 1471-1478.
68. Sobel BE, cardiac and noncardiac forms of acute circulatory failure (shock) *Heart Disease* 1980;577-578.
69. Rousseau G, Provost P, Latour JG. Sustained myocardial protection by clentiazem (TA-3090) after a 90-minute coronary occlusion and 72 hours of reperfusion in dogs with collateral flow. 1993 Aug; 22(2):264-272.

70. Coghlan JG, Flitter WD, Clutton SM, Panda R, Daly R, Wright G, Ilesley CD, Slater TF. Allopurinol pretreatment improves postoperative recovery and reduces lipid peroxidation in patients undergoing coronary artery bypass grafting *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994 Jan; 107(1):248-256.
71. Yamazaki K, Miwa S, Ueda K, Tanaka S, Toyokuni S, Unimonh O, Nishimura K, Komeda M. Prevention of myocardial reperfusion injury by poly(ADP-ribose) synthetase inhibitor, 3-aminobenzamide, in cardioplegic solution: in vitro study of isolated rat heart model. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004 Aug; 26(2):270-275.
72. Opie LH: Metabolism of the heart in health and disease. *Am Hrurr J* 1968; 76:685.
73. Pozefsky T, Felig P, Tobin JD, Soeldner JS, Cahill GF: Amino acid balance across tissues of the forearm in postabsorptive man. *J Chi hivist I* 1969; 48:2273-2282.
74. Svedjeholm R. Ekroth R. Joachimsson P, Ronquist G, Svensson S, Tyden H: Myocardial uptake of amino acids and other substrates in relation to myocardial oxygen consumption four hours after cardiac operations. *J Tlloruc Curdiowsc Surg* 199 I; 10 I:688-694.
75. Taegtmeier H. Peterson MH. Ragavan VV, Ferguson AG, Lesch M: De novo alanine synthesis in isolated oxygen-deprived rabbit myocardium. *J Biol Chm* 1977; 252:501-518.
76. Gailis L, Benmouyal E: Endogenous alanine, glutamate, aspartate, and glutamine in pei-fused guinea-pig heart. Effect of substrates and cardioactive agents. *Crtn JBiocheni* 1973; SI: I 1-20.
77. Veitch K, Hombroeckx A. Caucheteux D. Pouleur H, Hue L: Global ischaemia induces ii biphasic response of the mitochondrial respiratory chain. *Biochnn J* 1992; 28 1:709-807.
78. Berkowitz S, Penile P, Lesch M: Anaerobic amino acid metabolism as a potential energy source in mammalian hearts. *Chi Res I* 1978; 26:29.
79. Mudge GH, Mills RM, Taegtmeier H. Gorlin R, Lesch M: Alterations of myocardial amino acid metabolism in chronic ischemic heart disease. *J Chi Sci Invrshr I* 1976; SX: I 185-1 I92.
80. Thomassen AR, Nielsen TT. Bagger JP, Henningsen P Myocardial exchange of glutamate alanine, and citrate in controls and patients with coronary artery disease. *CIin Sci* 1983; 64:3340.
81. Knapp WH. Helus F, Ostertag H, Tillman H, Kubler W Uptake and turnover of L-(I3N)-glutamate in the normal human heart and in patients with coronary artery disease. *EiirJ NtrclMed* 1982; 7:211-215.

82. Kirkendol PL, Peirson JE, Rohie NW: The cardiac and vascular efectss of sodium glutamate. Clin. Exp Pharm physiol 1980; 7: 617-625.
83. Davis EJ, Bremmer J, Studies with isolated surviving rat hearts interdependence of free amino acid and citric acid – cycle intermediates European Journal Biochem 1973;38;86-97.
84. Sarıbülbül O. Kalp Akciğer Makinası – Ekstrakorporeal Dolaşım. Duran E (Editör).Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: 1047-1074.
85. Ozcan V, Beşoğlu Y, Tünerir B, Dernek S, Erden T, Ozdemir C, ve ark. The effect of glutamate and aspartate on myocardial protection at cardiopulmonary bypass. Anadolu Kardiyol Derg 2004; 4:114-119.
86. Colagrande L, Formica F, Porta F, Martino A, Sangalli F, Avalli L, et all. Reduced cytokines release and myocardial damage in coronary artery bypass patients due to Larginine cardioplegia supplementation. Ann Thorac Surg 2006; 81:1256-1261.
87. Ladue JS, Wroblewski F, Karmen A. Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction. Science 1954; 120 (3117): 497-499.
88. Spieckermann PG, Nordbeck H, Preusse CJ. From heart to plasma. In: Hearse DJ (ed). Enzymes in Cardiology. John Wiley and Sons, Ireland, 1979: 81-95.
89. Batsakis JG, Capps RD, Briere RO. Clinical experience with a new assay for LDH and LDH isoenzyme activities. Mich Med 1967; 66: 182-186.
90. Lott JA, Stang JM. Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis. Clin Chem 1980; 26: 1241-1250.
91. Blomberg DJ, Kimber WD, Burke MD. Creatine kinase isoenzymes. Predictive value in the early diagnosis of acute myocardial infarction. Am J Med 1975; 59: 464-469.
92. Sakai K, Gebhard MM, Spieckermann PG. A diminution of enzyme release in the anoxic guinea-pig heart observed after cardoiplegic treatment. Clin Exp Pharmacol Physiol 1976; 3: 195-198.
93. Sakai K, Gebhard MM, Spieckermann PG, Bretschneider HJ. Enzyme release resulting from total ischemia and reperfusion in the isolated, perfused guinea pig heart. J Mol Cell Cardiol 1975; 7: 827-840.
94. Hearse DJ. Cellular damage during myocardial ischemia: metabolic changes leading to enzyme leakage. In: Hearse DJ (ed). Enzymes in Cardiology. John Wiley and Sons, Ireland, 1979: 1-32.
95. Malmberg P. Aspartate aminotransferase activity in dog heart lymph after myocardial infarction. Scand J Clin Lab Invest 1972; 30: 153-158.

96. Malmberg P. Time course of enzyme escape via heart lymph following myocardial infarction in the dog. *Scand J Clin Lab Invest* 1972; 30: 405- 409.
97. Ahmed SA, Williamson JR, Roberts R, Clark RE, Sobel BE. The association of increased plasma MB CPK activity and irreversible ischemic myocardial injury in the dog. *Circulation* 1976; 54:187-192.
98. Wu AHB, Ford L. Release of cardiac troponin in acute coronary syndromes: ischaemia or necrosis? *Clin Chim Acta* 1999; 284: 161-174.
99. Palokodeti V, Maisel A, Brown DL: Diagnosis of Acute Myocardial Infarction In: *Cardiac Intensive Care*. Brown DL, ed. WB Saunders Company, 1998; p: 127-31.
100. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993; 88:750-763.
101. Kierner AK, Furst R, Vollmar AM. Vasoprotective actions of the atrial natriuretic peptide. *Curr Med Chem Cardiovasc Hematol Agents* 2005; 3(1): 11-21.
102. Daly C, Fox K, Henein M. Natriuretic peptides in the diagnosis of heart disease- first amongst equals. *Int J Cardiol* 2002; 84: 107-113.
103. De Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001 Oct; 345(14): 1014-1021.
104. D'souza SP, Yellon DM, Martin C, Schulz R, Heusch G, Onody A, Ferdinandy P, Baxter GF. B-type natriuretic peptide limits infarct size in rat isolated hearts via K-ATP channel opening. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 284(5): H1592-1600.
105. Hutfless R, Kazanegra R, Madani M, Bhalla MA, Tulua-Tata A, Chen A, Clopton P, James C, Chiu A, Maisel AS. Utility of B-type natriuretic peptide in predicting postoperative complications and outcomes in patients undergoing heart surgery. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(10): 1873-1879.
106. Schaap FG, van der Vusse GJ, Glatz JFC. Fatty acid-binding proteins in the heart. *Mol Cell Biochem.* 1998; 180:43-51.
107. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, Kawamura K, Asayama K, Kimura H, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem Lab. Med.* 2000; 38:231-238.
108. Kirklin JW: Myocardial protection during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. In: Kirklin JW, Barret-Boyes BG, editors. *Cardiac Surgery*. New York: John Wiley & Sons; 1986. p.86-112.

109. Özcan V, Besogul Y, Tünerir B ve ark. Kardiyopulmoner baypasta glutamat ve aspartatın myokardial koruma üzerine etkisi. *Anadolu Kardiol Derg* 2004; 4:114-119.
110. Edwards R, Treasure T, Hossein-Nia M, Murday A, Kantidakis GH, Holt DW. A controlled trial of Substrate enhanced, warm reperfusion ("hot shot") versus simple reperfusion. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:334-335.
111. Kimose HH, Helligso P, Randsbaek F, et al. Improved recovery after cold crystalloid cardioplegia using low-dose glutamate enrichment during reperfusion after aortic unclamping: a study in isolated blood-perfused pig hearts. *Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 44:118-125.
112. Wallace AW, Ratcliffe MB, Nose PS, et al. Effect of induction and reperfusion with warm substrate-enriched cardioplegia on ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1301-1307.
113. Michael TK, Bradley SA, Shaikh R, et al. Reducing postischemic reperfusion damage in neonates using a terminal warm substrate-enriched blood cardioplegic perfusate. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 765-770.
114. Edmunds LH. Intraoperative protection of organs: hypothermia, cardioplegia, and cerebroplegia. In: Edmunds LH, editor. *Cardiac Surgery in the Adult*. 2nd edition. New York; McGraw-Hill; 2003. p.413-438.
115. Pisarenko OI, Rosenfeldt FL, Langley L, et al. Differing protection with aspartate and glutamate cardioplegia in the isolated rat heart. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1541-1548.
116. Vermes E, Mesguich M, Houel R, et al. Cardiac troponin I release after open heart surgery: a marker of myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 2087-2090.
117. Eigel P, Van Ingen G, Wagenpfeil S. Predictive value of perioperative cardiac troponin I for adverse outcome in coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001; 20: 544-549.