



T.C.

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ



İKİ FARKLI KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONU KULLANILAN OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Emre ÜSTEL

PERFÜZYON TEKNİKLERİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

2018-İZMİR

TEZ KODU: DEU.HSI.MSc-2016970078



T.C.



DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ
PERFÜZYON TEKNİKLERİ ANABİLİM DALI

İKİ FARKLI KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONU KULLANILAN OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

PERFÜZYON TEKNİKLERİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

Emre ÜSTEL

TEZ DANIŞMANI: Dr.Öğr.Üyesi Tuğra GENÇPINAR

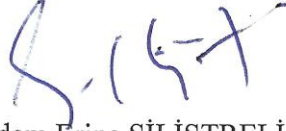
TEZ KODU:DEU.HSI.MSc-2016970078

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Perfüzyon Teknikleri Anabilim Dalı Perfüzyon Teknikleri Yüksek Lisans Programı Öğrencisi Emre Üstel “**İKİ FARKLI KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONU KULLANILAN OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**” konulu Yüksek Lisans Tezini **23.05.2018** tarihinde başarılı olarak tamamlamıştır.

Dr.Öğr.Üyesi Tuğra GENÇPINAR

(DEU Tıp Fakültesi)

BAŞKAN



Prof. Dr. Erdem Erinc SİLİSTRELİ

(DEU Tıp Fakültesi)

ÜYE



Prof. Dr. Ahmet BALTARLI

(PAÜ Tıp Fakültesi)

ÜYE

Doç. Dr. Serdar BAYRAK

(DEU Tıp Fakültesi)

ÜYE

Prof. Dr. İbrahim GÖKŞİN

(PAÜ Tıp Fakültesi)

ÜYE

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TABLO LİSTESİ.....	iii
ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
ÖZET	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1. Eksrakorporeal dolaşım.....	7
2.1.1. Ekstrakorporeal dolaşım ve kardiyoplejinin tarihçesi	7
2.2. Miyokard metabolizması	11
2.2.1. Kalp kası hücrelerinde aksiyon potansiyeli ve kasılma mekanizması.....	11
2.2.2. Miyokardiyal reperfüzyon hasarı	12
2.3. Miyokard koruma yöntemleri	14
2.3.1. Kardiyopleji dışı yöntemler	14
2.3.1.1. Sistemik hipotermi ile birlikte fibrilatuvar arrest uygulaması	14
2.3.2. Kardiyoplejik uygulamalar	14
2.3.2.1. Kristaloid kardiyopleji.....	15
2.3.2.2. Kan kardiyoplejisi	15
2.3.2.3. Del Nido kardiyopleji	16
2.3.3. Kardiyopleji uygulama yöntemleri	17
2.3.3.1. Antegrad kardiyopleji.....	18
2.3.3.2. Retrograd kardiyopleji	18
2.3.4. Hipotermi	19

3. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3.1. Araştırmanın Tipi.....	21
3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	21
3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi	21
3.4. Çalışma Materyali	22
3.5. Araştırmanın Değişkenleri	22
3.5.1. Bağımsız değişkenler	22
3.5.2. Bağımlı değişkenler	22
3.6. Veri Toplama Araçları.....	23
3.6.1. Çalışma protokolü	23
3.6.2. Anestezi protokolü.....	23
3.6.3. Cerrahi yöntem	24
3.6.4. Perfüzyon protokolü.....	24
3.6.5. Kardiyopleji solüsyonları.....	25
3.7. Araştırmanın Planı ve Takvimi.....	27
3.8. Verilerin Değerlendirilmesi	27
3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları.....	28
3.10. Etik Kurul Onayı.....	28
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA.....	35
6. SONUÇ	39
7. KAYNAKLAR.....	40
8. EKLER	48
8.1. Etik Kurul Onay Belgesi	48
8.2. Özgeçmiş.....	49
8.3. Kurum İzin Belgesi.....	50

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Miyokard koruma yöntemlerinin gelişim süreci.....	10
Tablo 2: Hipoterminin fizyolojik sonuçlarının pozitif ve negatif etkileri.....	20
Tablo 3: Kardiyopulmoner baypasta kullanılan kardiyopleji solüsyonlarının içerikleri.....	26
Tablo 4: Hastaların demografik ve operasyon özelliklerinin değerlendirildiği tablo....	30
Tablo 5: Hastaların operasyon sonrası inotrop, pacemaker ve defibrilasyon ihtiyaçlarının ve kronik hastalıklarının değerlendirildiği tablo.....	31
Tablo 6: Hastaların kardiyak ve renal fonksiyonlarının değerlendirildiği tablo.....	32



ŞEKİL VE GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1: Kalp kası hücrelerinde depolarizasyon ve repolarizasyon.....12

Şekil 2: Miyokard hücresinin iskemi ve reperfüzyona verdiği hücresel yanıt.....13

Şekil 3: Kardiyopleji solüsyonunun dolaşım şeması.....19

Grafik 1:Hastaların LVEF değişimleri açısından karşılaştırıldığı grafik.....33

Grafik 2:Hastaların postoperatif kan üre değişimlerinin karşılaştırıldığı grafik.....34

Grafik 3: Hastaların postoperatif kan kreatinin değişimlerinin karşılaştırıldığı grafik...34



KISALTMALAR

KPB : Kardiyopulmoner baypas

AKK: Aortik kros klemp

DM : Diabetes mellitus

HT: Hipertansiyon

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

BFT: Böbrek fonksiyon testleri

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

SOR: Serbest oksijen radikalleri

ATP: Adenozin trifosfat

CPD: Sitrat-fosfat-dekstroz

EKD: Ekstrakorporeal dolaşım

ASD: Atrial septal defekt

VSD: Ventrikül septal defekt

ACT: Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı

VYA: Vücut yüzey alanı

ABH: Akut böbrek hasarı

ABY: Akut böbrek yetmezliği

m²: Metrekare

dk:Dakika

ml:Mililitre

K : Potasyum

Na : Sodyum

Ca:Kalsiyum

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım süresinde bilgi ve deneyimleri ile bana destek veren tez danışman hocam Sayın Dr. Öğr. Üyesi Tuğra GENÇPINAR'a ve Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Perfüzyon Teknikleri Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Erdem Erinç SİLİSTRELİ' ye,

Birlikte çalışmaktan çok büyük onur duyduğum, mesleğim ve yaşamım adına birçok kazanımlar elde ettiğim, kliniğimiz şefi hocam Sayın Prof.Dr.Ahmet BALTALARLI'ya ve hocam Sayın Op.Dr.Merih YILMAZ'a

Yüksek lisansa başlamamda çok büyük desteği olan ve kendisinden çok şey öğrendiğim Uzm.Perfüzyonist Nuran DERELİ'ye, beraber yüksek lisans yaptığımız perfüzyonist arkadaşlarım Şeyhmus ve Merve'ye ve DEÜ Kalp ve Damar Kliniği perfüzyonistlerine,

Tez çalışmama destek veren hemşire, anestezi ve personel çalışma arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca her türlü desteği veren, en değerli varlığım olan sevgili anneme, babama, kardeşime, eşim Özlem ÜSTEL'e ve canım kızlarım Defne ve Deren'e verdikleri destek ve gösterdikleri sabırdan dolayı teşekkürü borç bilirim.

İKİ FARKLI KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONU KULLANILAN OLGULARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ

Emre ÜSTEL, DEU Sağlık Bilimleri Enstitüsü, emreustel@hotmail.com

ÖZET

Giriş:

Miyokard koruma yöntemleri açık kalp cerrahisinin temel konularından birisidir. İskemi-reperfüzyon hasarına ikincil olarak ortaya çıkan kardiyak fonksiyon bozukluğu postoperatif morbidite ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir. Bu çalışmamızda ekstrakorporeal dolaşım sırasında uygulanan kardiyopleji yöntemleri olan modifiye Del Nido kardiyoplejisi ile tam kan kardiyoplejisi uygulamalarının kardiyak ve renal fonksiyonlar üzerine olan etkilerinin değerlendirilmesini amaçladık.

Materyal ve metod:

Çalışmamız Özel Denizli Cerrahi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2015-Ocak 2017 tarihleri arasında açık kalp cerrahisi uygulanmış toplam 100 hastada yapılmıştır. Hasta grupları retrospektif veri analizlerine dayalı olarak taranmıştır. Bilgiler hastaların ameliyattaki perfüzyonist kayıtlarından, ameliyat notlarından ve yoğun bakım hasta takip formlarından elde edilmiştir. Bu veriler Özel Denizli Cerrahi Hastanesi arşiv kayıtlarından ve veritabanından temin edilmiştir. Bu hastalar içerisinde 30 yaş ve üstü erişkin hastalar, elektif şartlarda ilk kez açık kalp ameliyatı olan hastalar ve aort kros klemp süresi 60 dakika ve üstü olan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma grupları “Modifiye Del Nido Kardiyopleji solüsyonu” kullanılan (Grup I) ve “Tam Kan Kardiyopleji solüsyonu” kullanılan (Grup II) hastalar olmak üzere 50’er hastadan oluşan eşit sayıda iki gruba ayrıldı.

Bulgular:

Hastalar kullanılan kardiyopleji solüsyonu tipine göre modifiye Del Nido kardiyoplejisi (Grup I) (n=50) ve tam kan kardiyoplejisi (Grup II) (n=50) grubu olarak eşit sayıda iki gruba ayrıldı. Araştırma kriterlerine uygun olarak seçilen 100 hasta, 56 (%56)’sı erkek ve 44 (%44)’ü kadın şeklinde basit randomize olarak seçilmiştir. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması $59,79 \pm 11,43$ olarak saptandı. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.3$).

Hastaların ortalama kardiyopulmoner baypas(KPB) ve aortik kros klemp(AKK) süreleri sırası ile 153,50 (94 / 347) dakikave 95 (61/290) dakika olarak saptandı. İki grup arasında ortalama KPB ve AKK süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.598$ ve $p=0.414$). Hastaların postoperatif ortalama pH değeri $7,39 \pm 0,03$ olarak saptandı. Hastalar baz açığı değerleri açısından değerlendirildiğinde ise tüm hastaların ortalama baz açığı $-1,22 \pm 1,63$ olarak saptandı. İki grup arasında pH ve baz açığı değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,057$ ve $p=0,212$). İki grup arasında Diabetes mellitus(DM) ve hipertansiyon(HT) tanıları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.541$ ve $p=0.548$). İki grup arasında postoperatif dönemde inotrop kullanımı, pacemaker ve defibrilasyon ihtiyacı gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.803$, $p=0.356$ ve $p=0.269$). Hastalar pre-op ve post-op LVEF değişimlerine göre değerlendirildiğinde ise Grup I'deki LVEF değişimi Grup II'ye göre anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Hastalar ayrıca böbrek fonksiyon testlerindeki değişim açısından üre ve kreatinin değerlerindeki değişimler açısından değerlendirildi. İki grupta da post-op dönemde üre değerlerinde anlamlı artış olduğu saptandı ($p<0,001$). Grup II'deki üre artışının Grup I'den istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı ($p<0,001$). Grup II'deki post-op hastalardaki kreatinin artışının Grup I'den istatistiksel açıdan anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$).

Sonuç:

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisinde “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanımı, “tam kan kardiyopleji solüsyonuna” benzer klinik sonuçlara sahiptir. Bununla birlikte “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu”, postoperatif dönemde “tam kan kardiyopleji solüsyonuna” göre daha iyi renal ve kardiyak koruyucu etkilere sahip olduğu görülmektedir. Bu konuda daha geniş katılımlı randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Anahtar kelimeler:Kardiyopulmoner baypas, miyokard koruma, kan kardiyoplejisi, modifiye Del Nido kardiyopleji.

RETROSPECTIVE EVALUATION OF CASES USING DIFFERENT CARDIOPLEGIA SOLUTIONS

Emre USTEL, DEU Sağlık Bilimleri Enstitüsü, emreustel@hotmail.com

ABSTRACT

Introduction:

Myocardial protection methods are one of the basic issues of open heart surgery. Cardiac dysfunction, which occurs secondarily to ischemia-reperfusion injury, is directly related to the postoperative morbidity and mortality. This study aims to evaluate the effects of the modified Del Nido cardioplegia and whole blood cardioplegia, the cardioplegia methods applied during the extracorporeal circulation, on the cardiac and renal functions.

Materials and methods:

The study was carried out on a total of 100 patients who underwent open heart surgery between January 2015 and January 2017 in the Cardiovascular Surgery Clinic of Private Denizli Cerrahi Hastanesi. The patient groups were screened based on retrospective data analysis. The information was obtained from the perfusionist records of the patients in the surgery, operation notes and intensive care patient follow-up forms. This data was obtained from the archive records and database of Private Denizli Cerrahi Hastanesi. Among these patients, adult patients aged 30 years and over, patients who underwent open heart surgery under elective conditions, and patients with aortic cross-clamp time of 60 minutes or more were included in the study. The patients were divided into two groups, each comprising an equal number of 50 patients, as those who were administered the “Modified Del Nido cardioplegia solution” (Group I) and those who were administered the “Complete Blood Cardioplegia solution” (Group II).

Findings:

The patients were divided into two equal groups as modified Del Nido cardioplegia (Group I) (n=50) and whole blood cardioplegia (Group II) (n=50) according to the type of cardioplegia solution used. A total of 100 patients, 56 (56%) male and 44 (44%) female, were selected as simply randomized patients according to the research criteria. The mean age of the patients in the study was determined to be 59.79 ± 11.43 . There was no significant difference

between the two groups in terms of mean ages ($p=0.3$). The mean cardiopulmonary bypass (CPB) and aortic cross-clamp (ACC) durations of the patients were 153.50 (94/347) minutes and 95 (61/290) minutes respectively. There was no significant difference between the two groups in terms of the mean CPB and ACC times ($p=0.598$ and $p=0.414$, respectively). The mean postoperative pH value of the patients was 7.39 ± 0.03 . When the patients were evaluated in terms of their base deficit values, the mean base deficit mean of all patients was determined to be -1.22 ± 1.63 . There was no statistically significant difference between the two groups in terms of pH and base deficit values ($p=0.057$ and $p=0.212$, respectively). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of diabetes mellitus (DM) and hypertension (HT) ($p=0.541$ and $p=0.548$, respectively). There was no statistically significant difference between the two groups in terms of postoperative inotropic use, and the development of pacemaker and defibrillation requirement ($p=0.803$, $p=0.356$, and $p=0.269$, respectively). When the patients were evaluated according to pre-op and post-op LVEF changes, the LVEF change in Group I was significantly higher than Group II ($p<0.001$). Patients were also evaluated for changes in urea and creatinine values in terms of changes in the renal function tests. There was a significant increase in the urea values of both groups in the postoperative period ($p<0.001$). The urea increase in Group II was found to be statistically significantly higher than that of Group I ($p<0.001$). The creatinine increase in Group II in the postoperative period was statistically significantly higher than that of group I ($p<0.001$).

Conclusion:

In conclusion, the uses of “modified Del Nido cardioplegia solution” and “whole blood cardioplegia solution” have similar clinical outcomes in open heart surgery. However, the “modified Del Nido cardioplegia solution” seems to have better renal and cardiac protective effects in the postoperative period compared to the “whole blood cardioplegia solution”. There is a need for more extensive randomized prospective studies on this subject.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, myocardial protection, blood cardioplegia, modified Del Nido cardioplegia.

1. GİRİŞ ve AMAC

Açık kalp ameliyatlarının etkin bir şekilde yapılabilmesi için, asendan aortaya kros klemp konulması ile kalbi durdurup, ortamda hareketi ve ortamın kanlı olmasını azaltmak gerekir. Kalbin çalışmadığı bu dönemde dolaşım, kardiyopulmoner baypas (KPB) ve ekstrakorporael dolaşım (vücut dışı dolaşım) yöntemleri ile sağlanır. Aortaya klempin konulup kalbin yeterli şekilde beslenemediği sürede miyokardın fonksiyonlarının etkilenmemesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Miyokardiyal korumada öncelikle kalp uzun süre diyastolik arrest halinde tutulmalıdır. Bu şekilde miyokardın ihtiyacı olan gerekli elektrolitler ve oksijen karşılanmakta, böylece iskemiye karşı korunma sağlanmaktadır.

Kalbin miyokard dokusunu korumak ve diyastolik arrest sağlamak için kullanılan solüsyonlara “kardiyopleji solüsyonları” denir. Kardiyopleji, uzun yıllardan beri miyokardiyal korumanın temel taşıdır. Kardiyopleji solüsyonlarının hazırlanmasında kullanılan elektrolitlerin farklılık göstermesi sonucunda çeşitlilik artmıştır(1,2). Miyokard dokusunu koruma yöntemleri kalp cerrahisinin temel ilgili olduğu konularından birisidir. Açık kalp ameliyatı geçirmiş hastaların postoperatif dönemdeki hemodinamik durumları, morbidite ve mortalite oranları, perioperatif dönemde uygulanan miyokard dokusunu koruma yöntemleri ile doğrudan ilişkilidir(3). Kardiyoplejik solüsyonlar, kardiyak girişimlerde miyokardiyal hasar gelişiminin azaltılmasındaki en temel bileşenlerdir(4). Uygun kardiyoplejik solüsyonların kullanımı, iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesi ve ortadan kaldırılmasında önemli bir yere sahiptir(5). Kliniğimizde açık kalp cerrahisinde “tam kan kardiyopleji solüsyonu” kullanırken son iki yılda “Del Nido kardiyopleji solüsyonu” ve “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılmaktadır. Del Nido kardiyopleji solüsyonu, her ne kadar son yirmi yıldır konjenital kalp cerrahisinde rutin olarak kullanılmakta olsa da, erişkin hastalardaki kullanımı son yıllarda yaygınlaşmıştır. Klasik kardiyopleji solüsyonlarından farklı olarak, tek doz Del Nido kardiyopleji solüsyonunun sağladığı uzun süreli miyokardiyal koruma sayesinde erişkin kalp cerrahisi merkezlerinde yeni fenomen haline gelmiştir. Bununla birlikte açık kalp cerrahisinin yapıldığı büyük merkezlerde “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanımı artmış ve diğer kliniklere örnek olmuştur. Bu kardiyopleji solüsyonlarının konvansiyonel kardiyopleji solüsyonları ile karşılaştırılıp etkinlikleri araştırılmıştır(6,7,8).

Çalışmamızda, açık kalp cerrahisi ameliyatı yapılmış erişkin hastalarda kullanılan ve içerik olarak farklı iki kardiyopleji solüsyonu olan “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” ile “tam kan kardiyopleji solüsyonunun” miyokard üzerine olan etkileri açısından birbirine üstünlüğü olup olmadığı araştırılmıştır. Ayrıca hastaların postoperatif dönemdeki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), böbrek fonksiyon testleri (BFT) gibi parametrelerine olan etkileri, aort kros klemp (AKK) sonrası pacemaker ve defibrilasyon gereksinimi, postoperatif inotrop ihtiyacı, yoğun bakımda alınan kan gazı parametrelerindeki (pH, bazaçığı) değişimler değerlendirilmiştir. Böylece nispeten yeni bir yaklaşım olan “modifiye Del Nido Kardiyopleji solüsyonu” uygulamasının, konvansiyel bir yöntem olan “tam kan kardiyopleji solüsyonu” uygulamasına göre sahip olduğu üstünlük ve zayıflıkları ortaya koymada literatüre katkıda bulunarak, deneyimlerimizi diğer klinikler ile paylaşma imkânımız olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ekstrakorporeal dolaşım

Açık kalp cerrahisi ameliyatlarının yapılabilmesi için, cerrahi ortamda kan olmaması ve kalbin hareket etmemesi gerekir. 18. yy'ın sonlarına doğru araştırmacılar, izole organ perfüzyonuna ilgi duymuşlar ve bu nedenle kanın oksijenlenmesi için bir yöntem geliştirmek için çalışmalar yapmışlar. Von Frey ve Gruber döner silindirin iç yüzeyi üzerinde ince bir filmin içine kan akıtıldıkça gaz değişiminin meydana geldiği bir kan pompasını tarif ettiler. 1937 yılında John Gibbon, yapay kalp ve akciğer ile yaşamın devam ettirilebileceğini yaptığı çalışmalar ile göstermiştir(9,10). EKD ile kan, yerçekimiyle veya vakum sistemi yardımıyla rezervuara drene olur. Burada yapay bir akciğer boyunca ilerler ve pompa yoluyla çıkan aortadaki kanül ile arterlere iletilir(11,12,13,14).

KPB sırasında diastolde arrest hale getirilerek operasyon boyunca durdurulmuş olan kalp dokusunda gelişen iskemi-reperfüzyon hasarı, postoperatif dönemde artmış morbidite ve mortalite açısından oldukça önemlidir. Operasyonun başarısının değerlendirilmesinde postoperatif kardiyak fonksiyon bozukluğunun önlenmesinde, kardiyoplejinin uygulama stratejileri önemlidir. Özellikle açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalarda perioperatif dönemde miyokard hasarının önlenmesinde uygun kardiyopleji solüsyonlarının seçimi büyük öneme sahiptir (15,16).

2.1.1. Ekstrakorporeal dolaşımın ve kardiyoplejinin tarihçesi

19.yy ortalarında kanın EKD sırasında oksijenlenmesi ile ilgili çalışmalar başlamıştır. Fakat EKD'ın yapılabilmesine katkı sağlayan iki önemli olay mevcuttur. İlk olarak Werner Frossman tarafından uygulanan x-ray görüntüleme ile kalbe katater gönderilmesi tekniğidir. İkincisi ise 1930 yılında Mc Lean tarafından heparinin bulunmasıdır. Heparin vücut dışı dolaşımın yapılabilmesini mümkün kılmıştır. Bu doğrultuda heparin antagonisti olan protomin aynı yıllar içinde bulunmuştur(17). EKD gelişiminde John Gibbon'ın oksijenatör konusundaki çalışmaları önemli rol oynamıştır (18). Bu çalışmaların paralelinde KPB gelişimi artmış ve bunun sonucunda 1951 yılında Clarence Dennis KPB ile ilk kalp ameliyatı yapmıştır(19). KPB ile ilk başarılı operasyon 1953 yılında Gibbon tarafından yapılan atrial septal defekt(ASD) ameliyatıdır(18).

1955 yılında John Kirklin, Mayo Clinic’ te Gibbon’ın kullandığı kalp akciğer makinasına benzer bir cihaz kullanmış ve başarılı bir VSD ameliyatı gerçekleştirmiştir. Kirklin ve arkadaşları, kalp cerrahisinde, kalp akciğer makinası kullanarak ilk hasta serilerini başarıyla yapmışlardır(20). Lillehei ve ark., insanın dolaşım sistemini kullanarak sistemik kros sirkülasyon yöntemini bulmuş ve başarılı ameliyatlara yapmışlardır. Bu yöntem kısa süre kullanılmış olsa da kalp cerrahisinin gelişmesinde önemli bir basamak olmuştur(21).

Son elli yılda, açık kalp cerrahisi sırasında kalbi korumak için birçok tedavi stratejisi geliştirilmiştir. Bigelow ve ark. tarafından 1950 yılında yayınlanan makalede hipotermiden bahsedilmiş ve bu düşünceden esinlenerek hem kalbi koruma hem de cerrahinin kapsamını genişletmek amaçlanmıştır. Hipotermi tekniğinin, ameliyat esnasında cerraha ekstrakorporeal pompaya başvurmaksızın kansız bir kalp ortamı sağlayabileceği ve KPB sırasında kullanılabileceği önerilmiştir. 1950’ li yıllarda cerrahlar fibrilasyonu önlemek amacıyla potasyum içerikli bir solüsyon geliştirerek kontrollü kardiyak arrest sağlanabileceğini bulmuşlardır(22). Sealy ameliyatlarında geliştirdiği potasyum içerikli solüsyonu kullanmış ve böylece ilk defa “kardiyopleji” terimini ortaya çıkarmıştır(23). Melrose ve ark. normal ve düşük vücut sıcaklığında aort kökünden potasyum sitrat verilerek kalbin güvenli bir şekilde durdurulup tekrar çalıştırılabileceğini bildirmişlerdir. Kısa zamanda birçok merkez potasyum sitratlı arest uygulamasını ameliyatlarına adapte etmişlerdir(24). Bir süre sonra Melrose kardiyopleji solüsyonunun miyokard hasarı ve nekroz oluşturmaları sebebiyle kullanımı azalmıştır . Sonrasında birçok kalp cerrahisi potasyum indüksiyonu ile yapılan arestten normotermik kalp cerrahisine geçmişlerdir. Normotermik kalp cerrahisi, KPB sırasında hastanın aortasına klemp konularak yapılmıyordu. Klinik ve deneysel çalışmalar, aortaya klemp konulmasıyla oluşturulan arrestin normotermik kalp iskemisine neden olduğunu ve bunu metabolik asidoz, hipotansiyon ve düşük kardiyak output ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (25).

Daha sonraki yıllarda açık kalp cerrahisi sırasında kalbi arrest etme yöntemleri üzerine çalışmalar sıklaşmıştır. Bretschneider düşük sodyumlu ve kalsiyum içermeyen kardiyopleji solüsyonu kullanmıştır(26). Hearse ve ark. çeşitli içeriklere sahip kardiyopleji solüsyonlarının geliştirilmesi ve St. Thomas solüsyonunun kullanılması için çalışmalarda bulunmuşlardır. Bu kristaloid kardiyoplejiler, Ringer solüsyonu tabanlı olup içerisinde potasyum, magnezyum, sodyum ve kalsiyum eklenerek hazırlanmıştır(27).

Gay ve Ebert düşük konsantrasyonlu potasyum klorür içeren kardiyopleji solüsyonu ile aynı derecede kimyasal arrest ve aynı miyokardiyal korumayı sağladıklarını bildirmişlerdir(28).

1980 'li yıllardan sonra açık kalp cerrahisi sırasında kalbi korumak için büyük çoğunlukla kardiyoplejik solüsyonlara başvurulmuştur. Araştırmacılar kardiyopleji solüsyonlarının içeriklerini değiştirerek kliniklerine uygun olan solüsyonu bulmaya çalışmışlardır. Bu çalışmaların yanı sıra potasyumca zengin kan kardiyoplejisi çalışmaları hız kazanmıştır (29).

Açık kalp cerrahisi süresinde birçok kalp koruma tekniği ve metodu mümkün iken, hipotermi ve kardiyopleji solüsyonları miyokardiyal korumada köşe taşı olmuştur. Birçok miyokardiyal koruma için çalışmalar yapılmasına rağmen, ideal kalp koruma yöntemi, kardiyopleji solüsyonu ve method henüz bulunamamıştır. Neyse ki şu an mevcut kalp koruma stratejileri, kalp cerrahisinde mortalite oranını düşük tutmayı sağlamıştır(30).

Aşağıdaki tabloda son 50 yılda miyokardiyal koruma için yapılan önemli çalışmalardan kısaca değinilmektedir(31).

Tablo 1.Miyokard koruma yöntemlerinin gelişim süreci(31).

REFERANS	YIL	ÇALIŞMA
Bigelow WG.	1950	Hipotermi çalışmaları
Swan H.	1953	Operasyon esnasında insanda hipotermik arest uygulamasıyla kansız ortam sağladı.
Melrose DG, Bentall HH	1955	Geri dönüşümlü kimyasal arest kavramını bildirdi.
Lillehei CW	1956	Koroner arter kanülasyonu ile hipotermik kristoloid kardiyopleji methodunu bildirdi.
Lam CR	1957	Kardiyopleji terimi ilk defa kullanılmıştır.
Gerbode F,Melrose DG	1958	İnsanda kalbi durdurmak için potasyum kullanıldı.
McFarland JA	1960	Miyokardiyal koruma için Melrose tekniğine karşı aralıklı aort oklüzyon veya koroner arter perfüzyon tekniğini uygulamıştır.
Bretschneider HJ	1964	Kalbi durdurmak için düşük sodyumlu, kalsiyum içermeyen ve prokain içeren kardiyopleji solüsyonu geliştirdi.
Sondergaard KT	1964	Klinik çalışmalarda miyokard koruma için Bretschneider kardiyopleji solüsyonunu kullanmıştır.
Gay WA, Ebert PA	1973	Potasyumlu kardiyopleji ile köpek kalbini 60 dakika boyunca durdurarak hücrel hasar oluşmadığını gösterdiler.
Roe BB	1973	Kardiyopleji yöntemlerinin, hipotermi ve kailler yıkamanın miyokard korumada etkinliğini göstermiştir.
Tyers WA	1974	Hayvanlarda, soğuk kan infüzyonu ile miyokard dokusunu 4 °C de tutarak 90 dakika iskemide kaldığını gösterdi.
Hearse DJ	1975	Farelerde iskemik hasarı reddetmek için preiskemik infüzyonu vurguladı ve St. Thomas No.1 solüsyonunu buldu.
Braimbridge MV	1975	Klinikte ilk defa St. Thomas solüsyonu kullandı.
Effler DB	1976	Oda sıcaklığında basit aortik klempi önerdi
Buckberg GD	1979	Koroner aterlerin içine potasyum infüzyonu için kanı araç olarak kullanımını tanımladı.
Akins CW	1984	Koroner revaskülarizasyon için kardiyoplejisiz hipotermik fibrilatuar arest tekniğinden yararlandı.
Murray CE	1986	Reperfüzyon ve iskeminin kısa süreli periyotları, kalbin uzun süreli iskemik periyoduna dayanmasını mümkün kılacağını bildirmiştir.
Lichtenstein SV, Salerno TA	1991	Sürekli ılık kan kardiyopleji kullanımının klinik yararlarını rapor etti.

2.2. Miyokard Metabolizması

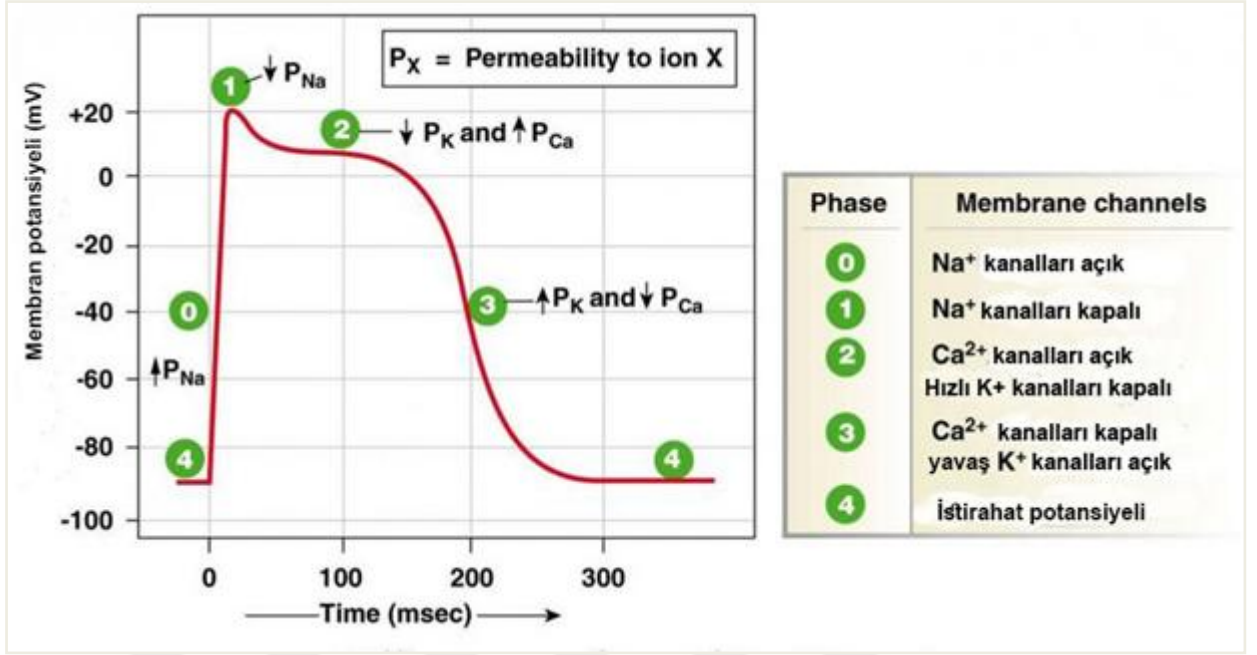
Kalp kasının kasılması ve hücresel aktiviteler için gerekli enerji adenosin trifosfattan(ATP) elde edilir. Glikoliz yoluyla gereken enerji dönüştürülür. Glikoz ile aerobik yolla 36 ATP elde edilirken, anaerobik glikoliz ile 2 ATP elde edilir. Normal durumda, ATP ve sitrat düzeyi glikolizin hızını ayarlar. Miyokard, iskemik dönemde enerjisini glikojenden karşılar. Aerobik metabolizmanın yeterli olmadığı durumlarda, anaerobik metabolizma ile enerji sağlanmaya çalışılır. Anaerobik döngü yoluyla glikoz yıkımı ile laktat düzeyi artar ve bu durum miyokard hipoksisinin belirtisidir(32,33).

2.2.1. Kalp kası hücrelerinde aksiyon potansiyeli ve kasılma mekanizması

Kalp kası her biri özel işlevler üstlenmiş değişik türlerde hücrelerden oluşur. Bir kısmı kalbin otomatik ritmini oluştururken, bir kısmı uyarı iletimini ve bir kısmı da kasılma işlevini yerine getirir. Kalp hücrelerindeki aksiyon potansiyelleri iyon kanallarındaki farklılıklardan dolayı daha uzun sürelidir(34,35)

Kalp hücrelerinin aksiyon potansiyelinin hızlı depolarizasyon evresinde(evre 0) hücre içerisine Na^+ akımı olur. Aksiyon potansiyelinin erken repolarizasyon evresinde (evre 1), Na^+ geçirgenliğinde azalma olmasıyla hücre dışına doğru K^+ akımları olur. Kalp kasının aksiyon potansiyelindeki plato evresinde (evre 2), yavaş Ca^{+2} kanallarından hücre içine Ca^{+2} geçişi olur. Bu içeriye doğru Ca^{+2} akımları ile aynı zamanda hücre dışına doğru K^+ akımı olur. Repolarizasyon evresinde (evre 3), K^+ kanalları aktiftir. İstirahat potansiyeli (evre 4) durumunda depolarizasyon ile kapanıp hiperpolarizasyonla açılan K^+ kanalları etkindir(36,37).

Kalbin kasılması, hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu ile ilgilidir. Depolarizasyon ile zardaki kalsiyum kanallarından Ca^{+2} geçişi ile hücre içindeki Ca^{+2} miktarının artmasıyla sarkoplazmik retikulumdan Ca^{+2} salınımı ile hücre içi Ca^{+2} konsantrasyonu artar. Bu konsantrasyon artışı kasılmayı başlatır. Kalp kasının gevşemesi için, kalsiyum pompası ve Na-Ca yer değiştirmesi ile miyofilamentlerden Ca^{+2} uzaklaştırılır(38, 39).



Şekil 1: Kalp kası hücrelerinde depolarizasyon ve repolarizasyon(40)

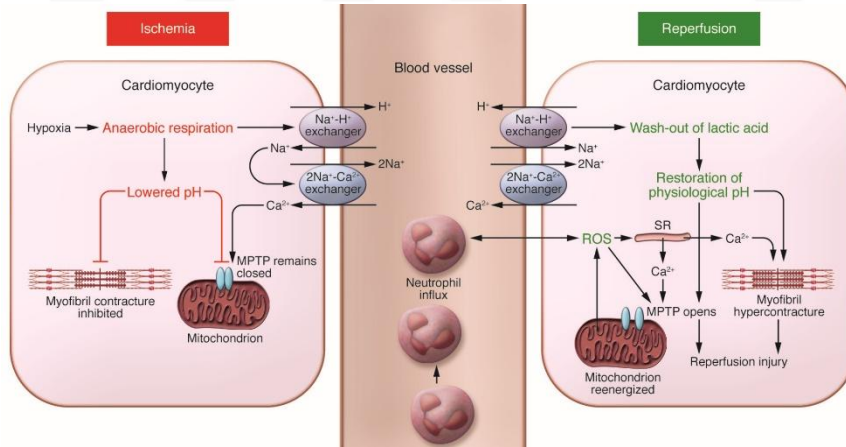
2.2.2. Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarı

Kalbin damarlarında dolaşan kanın yeterli miktarda olmaması, miyokard dokusunun iyi şekilde beslenememesine, oluşan metabolitlerin uzaklaştırılamamasına neden olmaktadır. Bu süreç ile yetersiz oksijen sunumu iskemiye ve hücre kaybına yol açar. Kalp hücrelerinde nekroz gelişimi ise iskemi reperfüzyon evresinde tetiklenen mekanizmaların ortak sonucudur. Serbest oksijen radikalleri de, doku iskemisi sonrası miyokardda oksijen miktarındaki artış ile ortaya çıkar (41). İskemi-reperfüzyon hasarının temel iki bileşeni bulunmaktadır: Ca^{+2} homeostazı ve serbest oksijen radikallerinin (SOR) oluşumu. İskemi süresince intrasölüler Ca^{+2} iyonu, istirahat fazındaki normal sitozolik Ca^{+2} konsantrasyonundan sorumlu olan, sarkolemma ve sarkoplazmik retikulumda bulunan enerji bağımlı Ca^{2+} pompalarının çalışmaması sonucunda artmaktadır. SOR ilişkili endotel disfonksiyonu mikrovasküler hasardan sorumludur. Yine SOR nedeniyle artan inflamatuvar mediatörler ve adezyon molekülleri nötrofil ve trombosit indüksiyonunu yapar. Bu nötrofiller hasarlı endotele doğru reaksiyon gösterirler. Yapılan birçok çalışmada nötrofil aktivasyonu ve infiltrasyon derecesi ilere perfüze dokudaki nekroz ve apoptoz derecesi arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir(42). Bunlara ek olarak, SOR endotel de sentezlenen nitrik oksit salınımını da azaltmaktadır(43).

Hipoksik endotel aktivasyonu sonucunda, miyokardda iskemik bölgelerin reperfüzyon sonrasında kan akımı sağlanamayıp perfüze olamama durumuna “no-reflow” fenomeni adı verilir(44).

Reperfüzyon ile miyokardiyal hücrelerin canlılığı korunmasına rağmen, reperfüze miyokardın metabolik ve fonksiyonel olarak başarıyla iyileşmesi genellikle bir anda olmayabilir. Bu kısa süreli iskemi dönemini saatler ve günlerce kasılma düzensizliği takip eder. İşte bu geridönebilir post iskemik miyokard fonksiyon bozukluğuna “ miyokardiyal stunning” denir. Miyokardiyal stunning , kardiyak girişimler, KPB, stabil olmayan angina ve stresse bağlı olan iskemi sonrasında bile meydana gelebilir. Miyokardiyal stunning, postoperatif dönemde ortaya çıkan düşük kalp debisi sendromuna neden olabilmektedir(45).

Kronik olarak koroner kan akımının azalması sonucu, canlı miyokard dokusunun fonksiyon bozukluğuna “miyokard hibernasyonu” denir. Miyokard hibernasyonu kalıcı duvar hareketi anormallığı, düşük miyokard kan akımı ve etkilen bölgede en azından canlılığın olması ile karakterize edilir. Kan akımı normale döndüğünde veya oksijen talebi azaltıldığında miyokard hibernasyonunun kasılma fonksiyonlarında gelişme görülür. Bu fonksiyon bozukluğu reperfüzyon ile kısmen veya tamamen düzelebilir(46).



Şekil 2: Miyokard hücresinin iskemi ve reperfüzyona verdiği hücresel yanıt(47).

2.3. Miyokard Koruma Yöntemleri

Miyokardiyal koruma, kalp cerrahisi sırasında ve sonrasında oluşan postiskemik miyokard disfonksiyonunu azaltmak veya önlemek için kullanılan stratejileri ve metodları ifade eder. Miyokardı korumak için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bu amaçla kardiyopleji ve kardiyopleji dışı yöntemler kullanılmaktadır. Kardiyopleji dışı yöntemler içinde en sık kullanılan yöntemler ise hipotermi altında fibrilasyon ile aralıklı kross klemp uygulaması ve sistemik hipotermi altında fibrilatuvar arrest uygulamasıdır.

2.3.1. Kardiyopleji Dışı Yöntemler

2.3.1.1. Sistemik hipotermi ile birlikte fibrilatuvar arrest uygulaması

Bu teknik, aortaya klemp konulmasının mümkün olmadığı durumlarda kullanılan kardiyoplejiye alternatif olarak değerlendirilebilecek bir yöntemdir. Bu yöntemde AKK kullanılmaz. Kardiyopleji dışı yöntemlerden biri olan “fibrilasyonlu aralıklı kross klemp” ise açık kalp cerrahisiyle beraber kullanılmaya başlanmış ilk yöntemlerden biri olmakla beraber kısıtlı endikasyonlarla da olsa bazı merkezlerde uygulanmaya halen devam edilmektedir. Bonchek ve Raco’nun on yıl arayla yaptığı iki büyük vaka kontrol çalışmalarında bu yöntemin açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda miyokardı korumada güvenilir bir yöntem olduğunu göstermeye çalışmışlardır. Günümüzde ayrıca “orta dereceli hipotermik perfüzyon (30-32⁰C) ile fibrilasyonlu aralıklı kross klemp” yöntemi de görece daha kısa sürecek açık kardiyak cerrahi girişimlerde kullanılabilmektedir(48,49).

2.3.2. Kardiyoplejik Uygulamalar

Kardiyopleji solüsyonları; farklı oranlar ve farklı içerikleri yardımıyla kalp dokusunda hızlı bir şekilde diyastolik arrest yaparak, hem miyokardı koruyup hem de daha sonrasında gelişebilecek hasraları önlemek amacıyla geliştirilmişlerdir. Kardiyopleji solüsyonları hem kristaloid solüsyonlar hem de kan kardiyoplejisi şeklinde iki ana grupta incelenebilirler(50). Kardiyopleji solüsyonlarının içeriğinin nasıl olması gerektiği hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Kardiyoplejik solüsyonların içerikleri kliniklerin tercihinine göre değişmiş ve çeşitlilik göstermiştir. Kardiyopleji solüsyonlarının elektrolit içerikleri, pH değerleri ve uygun ATP düzeyini korumak amacıyla eklenen maddeler son yıllarda üzerinde önemle çalışılan konu başlıklarını oluşturmaktadır (51,52).

2.3.2.1. Kristaloid Kardiyopleji

Temel olarak intrasellüler ve ekstrasellüler tip olarak 2 grupta incelenir. İntrasellüler tipte sodyum ve kalsiyum konsantrasyonu çok düşüktür veya hiç yoktur. Ekstrasellüler tipte ise sodyum, kalsiyum ve magnezyum oranları daha yüksektir. Her iki tipte de potasyum oranı yaklaşık 20mmol/L'dir, pH'ı hafif alkalidir (53).

Miyokard korunmasında en çok kullanılan yöntemlerin başında kardiyopleji uygulaması gelir. Kardiyopleji ile meydana gelen diyastolik arrest sonucunda miyokard daha az enerji ve oksijen tüketir(54).

Kardiyoplejik solüsyonlar, içerikleri yardımıyla diyastolik arrest sağlamak için etki mekanizmalarında çeşitlilik gösterir. Hızlı sodyum kanallarını inaktive etmek için, membran potansiyelinin aktive olması önlenmelidir. Bunun için ekstrasellüler hiperkalemi oluşturulmalıdır(55). Ayrıca hızlı sodyum kanallarının çalışmasını önlemek için lidokain, prokain ve esmolol gibi ajanlar kullanılır. Kalsiyum kanallarının inhibe edilmesi için de magnezyum, verapamil ve diltizem kullanılır(56).

Ekstrasellüler K^+ konsantrasyonu, kalsiyum kanalları ile doğrudan ilişkilidir. Hücre dışı potasyum konsantrasyonu arttıkça, kalsiyum kanallarının aktive olmasıyla hücre içi kalsiyum konsantrasyonu artar. İntrasellüler Ca^{+2} artışı reperfüzyon hasarında etkili rol oynar. Bu nedenle kardiyoplejik solüsyonlarda ekstrasellüler K^+ yoğunluğu oldukça önemlidir(57).

Kardiyopleji solüsyonlarının miyokard korumada etkili olması için diyastolik aresti hızlı sağlamalı ve böylece miyokard hücrelerinin ATP tüketimi azaltılmalıdır. Bunun yanında reperfüzyon hasarını en aza indirerek hasarın geri döndürülebilir olmasını sağlamalıdır. İçeriğindeki maddelerin toksisitesi olmamalıdır. Kristaloid kardiyoplejiler bu kriterleri büyük ölçüde karşılamaktadır(58).

2.3.2.2. Kan Kardiyoplejisi

Kan kardiyoplejisi için kan, KPB devresinin arteriyel hattından elde edilir, ardından kimyasal bileşimi ve fiziksel özellikleri belirli bir etki elde etmek için çeşitli şekillerde modifiye edilebilir. Kan/kristaloid sıvı oranı genellikle 4:1 oranında hazırlanır. Kristaloid içeriğinin oranının minimal düzeyde tutularak hematokrit seviyesinin yüksek tutulduğu kan kardiyoplejisinin diğer oranlarda hazırlanan solüsyonlara karşı belirli üstünlükleri vardır.

Kan kardiyoplejisi arrest sırasında oksijen sunumu sağlar, kristaloid kardiyoplejiye göre daha az hemodilüsyona neden olur ve tamponlama kapasitesi daha yüksektir (59,60).

Kan kardiyoplejilerinin verilme oranları değiştiği gibi, hastaya verilirken de çeşitlilik gösterir. Kan kardiyoplejileri kliniklerin alışkanlıklarına göre soğuk, sıcak ve ılık olacak şekilde hastaya verilir. Her kardiyoplejinin belirli avantajları olsa da, bunların birbirlerine olan üstünlükleri yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(61,62).

2.3.2.3. Del Nido Kardiyopleji

1990'ların başında, Matte ve Del Nido, Pittsburgh Üniversitesi'nde miyokardiyal koruma için yeni bir kardiyoplejik solüsyon geliştirmişlerdir. Del Nido kardiyopleji solüsyonu, kalsiyum aşırı yüklenmesine ve iskemi reperfüzyonuna özellikle duyarlı olan olgunlaşmamış kardiyomiyositlerin korunmasına yönelik düşünülmüştür. Del Nido kardiyopleji solüsyonu temel olarak; Plasmalyte-A, Isolyte S ve Normasol gibi içerik olarak birbirine benzer dengeli elektrolit solüsyonu içerisine mannitol, magnezyum sülfat, sodyum bikarbonat, potasyum klorür ve lidokain bileşenlerinin eklenmesiyle hazırlanır. Bu solüsyonun içeriğindeki mannitol serbest radikalleri temizler ve miyokardiyal hücrelerdeki şişmeyi azaltır. Magnezyum sülfat, kalsiyum kanal blokeridir ve ventrikül kasılmasını destekler. Sodyum bikarbonat, tampon solüsyonu gibidir, fazla hidrojen iyonlarını temizler ve intrasellüler pH'ı dengede tutar. Lidokain, sodyum (Na⁺) kanal blokörüdür ve hücre içi kalsiyum birikimini önlemek için sodyum akım penceresini azaltır. Del Nido kardiyopleji solüsyonu olgunlaşmamış ve olgun miyokardiyum arasındaki farklar olması nedeniyle başlangıçta pediatrik kalp cerrahisinde, olgunlaşmamış miyokardiyum dokusunda kullanılması amacı ile tasarlanmıştır(63).

Daha sonraki yıllarda Del Nido kardiyoplejisi geliştirilip günümüzde erişkin hastaların kardiyak cerrahi girişimleri sırasında sıklıkla kullanılmaktadır. Bununla birlikte, erişkin hastalarda kullanılan Del Nido kardiyopleji solüsyonu, miyokardın korunmasında yeni bir yol olarak görünmektedir. Günümüzde yetişkin kardiyak cerrahide Del Nido ile konvansiyonel kardiyoplejiyi karşılaştıran kardiyoprotektif etkilerini değerlendiren birçok çalışma mevcuttur (64,65).

Ekstrasellüler kardiyopleji solüsyonları genellikle, aortik kros klemp süreleri kısa olması beklenen ameliyatlarda kullanılıp, her 15-20 dakikada tekrar edilerek miyokard korumasını sağlamak amacıyla hazırlanır. İntrasellüler kardiyopleji solüsyonları ise, özellikle aort cerrahisi ve mininal invaziv girişimleri gibi kros klemp süreleri ve arrest kalma periyodu uzun olacak ameliyatlarda kullanılır. Del Nido kardiyopleji, ekstrasellüler içeriğe sahip olup, uzun süre diyastolik arrest sağlayan eşsiz bir solüsyondur. Del Nido kardiyopleji solüsyonu, yüksek konsantrasyonda potasyum ve sodyum içeren, kalsiyum içermeyen ekstrasellüler kardiyopleji solüsyonudur. İskemik arrest sırasında membranların hiperpolarizasyonu miyokardiyal metabolik gereksinimleri azaltır ve sonuç olarak miyokardiyal korumayı arttırır(66).

Genellikle Del Nido kardiyopleji solüsyonu hazırlama protokolü; 4:1 oranda Del Nido kardiyopleji solüsyonu-kan karışımıdır(6,63). Son yıllarda yapılan çalışmalarda Del Nido kardiyopleji solüsyonun içeriği aynı kalmış fakat uygulanma şekli değiştirilmiş ve buna da “Modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” tanımı yapılmıştır. Modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu hazırlama protokolü; 1:4 oranda Del Nido kardiyopleji solüsyonu-kan karışımıdır. Modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu yeni bir yaklaşım olmasından dolayı literatür bilgisi çok fazla değildir fakat klinikte uygulanması kabul görmektedir. Modifiye Del Nido Kardiyopleji solüsyonu, düşük vücut yüzey alanı(VYA) olan hastalarda Del Nido kardiyopleji solüsyonunun neden olduğu hemodilüsyonu en aza indirir. Kardiyopleji karışımında kanın miktarının artmasıyla, tamponlama kapasitesi ve miyokardiyal oksijen iletimi artar ve bu durum arest halindeki kalp için daha güvenli olmasını sağlar. Ayrıca bu strateji ile kristaloid volüm verilme oranı önemli ölçüde azaltılır(7,67).

2.3.3. Kardiyopleji uygulama yöntemleri

Kardiyopleji çeşitli yollarla verilebilir, ancak hedef miyokarda yeterli ve düzgün bir kardiyoplejik solüsyon dağılımı sağlamaktır. Aort kökü içine potasyum içeren kardiyoplejik solüsyon verilmesi basit bir yöntemdir fakat bu daha da karmaşık olabilir. Özel tasarlanmış mikropoleji sistemleri, vaka boyunca kardiyopleji solüsyonunun akış, basınç, sıcaklık ve hatta bileşiminin değiştirilmesine izin verir. Tüm koşullar ve uygulama ortamları için en iyi kardiyopleji uygulama stratejisi yoktur. Bununla birlikte, mevcut olan kardiyopleji seçenekleri yelpazesi hakkında bilgi sahibi olmak, klinisyenlerin optimal klinik bakım sağlayabilmeleri için yararlıdır(68).

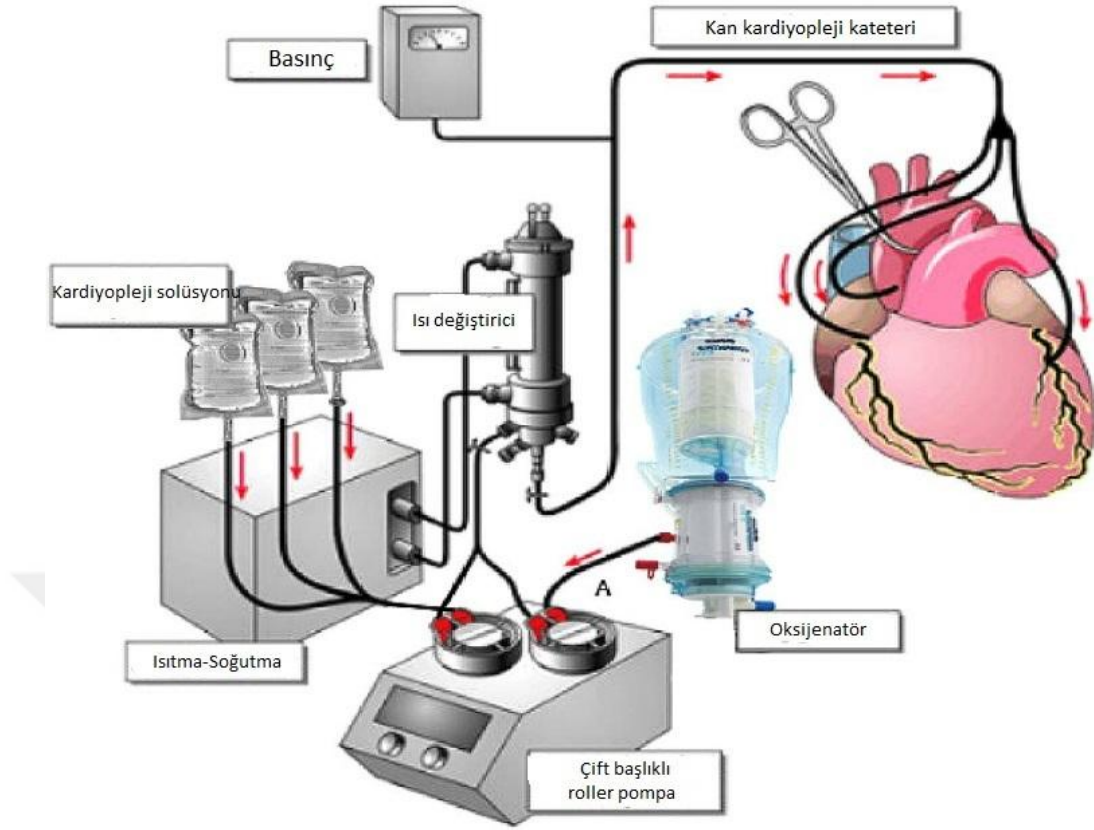
2.3.3.1. Antegrad Kardiyopleji

Antegrad kardiyopleji, aort kökü, koroner ostium ve distal anastomoz sonrası baypas kanalları ile verilebilir. Antegrad kardiyoplejinin çeşitli avantajları vardır. Birincisi, miyokardiyal mikrosirkülasyon yoluyla koroner akımın doğal mekaniğini taklit eder. İkinci olarak, antegrad kardiyopleji verilmesi oldukça basittir. Aort köküne doğru yerleştirilmiş ve bunun için dizayn edilmiş aortik kök kanül vasıtasıyla veya standart bir iğne ile gerçekleştirilebilir. Fakat ileri derecede aort yetmezliği veya asendan aort diseksiyonu gibi ameliyatlarda aort köküne direkt olarak verilmesi mümkün değildir. Bu olgularda aortotomi yapılarak koroner ostiumdan direkt olarak antegrad kardiyoplejinin verilmesi sağlanır.

Koroner arter dolaşımının uygun olmadığı durumlarda antegrad kardiyopleji uygulaması yetersiz olabilir. Ciddi koroner arter hastalığı(KAH) olan hastalarda, antegrad kardiyoplejinin homojen dağılımı zor olabilir. Böyle durumlarda distal anastomoz yapılan baypas greftlerinden antegrad kardiyopleji devamlı şekilde de verilebilir. Antegrad kardiyopleji verilirken basınç 70-80 mmHg civarında olmalı ve belirli sürede verilmelidir. Antegrad kardiyopleji kalbi dolaştıktan sonra sağ atriyuma gelir ve buradan venöz kanül ile uzaklaştırılır(68).

2.3.3.2. Retrograd Kardiyopleji

Sağ atriumun açılmasıyla veya direkt koroner sinüse retrograd kardiyopleji kanülü yerleştirilerek verilir. Retrograd kardiyoplejinin sürekli pasif infüzyon şeklinde verilmesi tercih edilir. Yüksek basınçta verilen retrograd kardiyopleji koroner sinüste hasar, hemoraji ve miyokardial ödem yapar. Retrograd kardiyopleji önce koroner venlere sonra kapiller damarlara, oradan da arterlere geçerek aortaya ulaştırılır. Retrograd kardiyoplejinin belirli avantajları vardır. Öncelikle antegrad kardiyopleji ve aort yetmezliği ile ilişkili sorunları ortadan kaldırır. İkincisi, ciddi koroner arter hastalığı olan vakalarda kardiyoplejinin yeterli dağılımını sağlar. Üçüncü olarak, retrograd kardiyopleji, ameliyatın akışını bozmadan verilebilir(69).



Şekil 3: Kardiyopleji solüsyonunun dolaşım şeması(69)

2.3.4. Hipotermi

Hipotermi, 1950' li yıllarda Bigelow tarafından tanımlanmasıyla miyokardiyal korumanın temel taşı olmuştur. Hipoterminin başlıca kardiyak koruma mekanizması, metabolik hızı düşürürerek miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltmak üstüne kuruludur. Kardiyak arrest ile birlikte hipotermi, derin soğutma (18 °C) sağlandığında miyokardiyal oksijen tüketimini % 97 oranında azaltır. Genel olarak, miyokardiyal oksijen tüketimi ile sıcaklık arasındaki ilişki Van't Hoff yasasına veya Q_{10} etkisine uygundur, bu sayede arrest olan kalpte miyokardiyal oksijen tüketimi her 10 derecelik sıcaklık düşüşünde % 50 azalır. Duran kalpte miyokardiyal oksijen tüketimindeki en büyük azalma 25 °C ile 37 °C arasında gerçekleşir ve sonrasında enerji gereksinimleri nispeten daha az olur. Kardiyopleji verilen soğuk asistolik kalbin bazal metabolik gereksinimlerindeki azalma, belirli bir süre boyunca iskemiye karşı toleransı artırır ve kardiyopleji infüzyonu arasındaki güvenli iskemik zaman penceresini genişletir.

Bu nedenle, 18°C’ de 45 dakikalık iskemi iyi tolere edilirken, 15 dakikalık normotermik iskemi reperfüzyon hasarını tetikler. Elde edilen sıcaklığa orantılı olarak bazal metabolik hızı azaltarak, miyokardiyal hipotermi, elektif iskemide oksijen açığını azaltır ve böylece iskemi ilerlemesini ve buna bağlı olarak postiskemik yaralanmayı geciktirir. Hipoterminin sağladığı koruma derecesi, elde edilen miyokardiyal sıcaklıklar ile ilgilidir(70). Hipoterminin fizyolojik olarak oluşturduğu pozitif ve negatif etkiler vardır ve bunlar aşağıdaki tabloda verilmiştir.(71)

Tablo 2.Hipoterminin fizyolojik sonuçlarının pozitif ve negatif etkileri(71)

POZİTİF ETKİLER	NEGATİF ETKİLER
Metabolik hızı azaltır.	Onarım oranını azaltır.
Oksijen gereksinimlerini azaltır.	İntrasellüler hacmi ve Na ⁺ birikmesini artırır.
Hücre-hücre etkileşimlerini geçici olarak azaltır.	Kasılma oranını azaltır; her atım başına enerji isteğini artırır
Degradatif reaksiyonların hızını azaltır.	Ventriküler fibrilasyonu ve aritmileri indükler.
İskemiye toleransı artırır.	Oksijen ayrışmasını bozar.
Arest için gerekli olan K ⁺ değerini azaltır.	Koroner otonöregülasyonu bozar
Elektriksel aktiviteyi azaltır, kardiyopleji süresini uzatır.	Frenik sinir hasarında potansiyele sahiptir.
Hücre deformasyonunu azaltır.	Eritrositlerin kümelenmesine neden olabilir.
Hücre içi Ca ⁺² birikmesini engeller.	Membran akışkanlığını, membranlar arası taşınımı ve reseptör transdüksiyonunu azaltır.
Nükleer faktör translokasyon oranını azaltır.	Sarkoplazmik retikulumun Ca ⁺² alımını engeller.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Tipi

Araştırmamız, tanımlayıcı retrospektif çalışma niteliğindedir.

3.2. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırmamız, Özel Denizli Cerrahi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğine ait retrospektif veriler ile yapılmıştır. Bu araştırma için gerekli veriler, Özel Denizli Cerrahi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde, 01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2017 yılları arasında açık kalp ameliyatı yapılan, dışlama kriterlerine uygun olarak seçilen erişkin hastaların geriye dönük dosya kayıtlarının arşiv ve veritabanı taraması, Temmuz 2017- Ekim 2017 tarihleri arasında yapılarak temin edilmiştir.

3.3. Araştırmanın Evreni ve Örneklemi

Araştırmamızın evreni, Özel Denizli Cerrahi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2015-Ocak 2017 yılları arasında açık kalp ameliyatı olmuş erişkin hastalardan, örneklemi ise 30 yaş ve üstü erişkin hastalar, elektif şartlarda ilk kez açık kalp ameliyatı olan hastalar ve AKK süresi 60 dakika ve üstü olan hastalardan oluşturulmuştur.

Çalışma dışı bırakılan hasta kriterleri

- Acil koşullarda ameliyata alınan hastalar
- Kemoterapi ve radyoterapi alan hastalar
- Perioperatif farklı cerrahi işlemlerin veya hibrid girişimlerin yapılacağı hastalar
- Dejeneratif musküler ve serebrovasküler hastalıkları olan hastalar
- Daha önce opere edilmiş hastalar
- Morbid obez olgular
- Gebe hastalar
- Revizyon cerrahisi uygulanan hastalar
- Postoperatif dönemde 24 saatten fazla mekanik ventilasyon uygulanan olgular
- Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar

- Karaciğer fonksiyonları bozuk olan hastalar
- Neoplastik hastalıkları olan hastalar

Çalışma kriterlerine uyan 100 hasta, “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grubu ile “tam kan kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grubu olarak ve her iki grupta 50 hasta olacak şekilde ikiye ayrılmıştır. Her iki grup için hasta seçimi basit randomizasyon yöntemiyle olmuştur. Hasta gruplarının demografik verileri, KPB süreleri ve AKK süreleri kaydedilmiştir. Her iki gruba ait preoperatif-postoperatif veriler incelenerek analizleri yapılmıştır.

3.4. Çalışma Materyali

Çalışmamız, Özel Denizli Cerrahi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde Ocak 2015-Ocak 2017 yılları arasında açık kalp ameliyatı olmuş 30 yaş ve üstü erişkin hastalar, elektif şartlarda ilk kez açık kalp ameliyatı olan hastalar ve AKK süresi 60 dakika ve üstü olan hastaların retrospektif verilerine dayanarak yapılmıştır. Hastalara ait preoperatif, intraoperatif ve postoperatif veriler, Özel Denizli Cerrahi Hastanesi veritabanından ve perfüzyonist kayıtları, ameliyat notları ve yoğun bakım hasta takip formlarının bulunduğu arşiv kayıtlarından elde edilmiştir.

3.5. Araştırmanın Değişkenleri

3.5.1. Bağımsız değişkenler

Kilo, boy, yaş, cinsiyet, vücut yüzey alanı, hipertansiyon, diyabet

3.5.2. Bağımlı değişkenlerimiz

Preoperatif-postoperatif ekokardiyografi ölçümleri, ejeksiyon fraksiyonu yüzdesi (LVEF), preoperatif-postoperatif üre ve kreatinin değerleri, AKK süresi, toplam KPB süresi, inotrop ihtiyacı, pacemaker ve defibrilasyon gereksinimidir.

3.6. Veri Toplama Araçları

3.6.1. Çalışma Protokolü

Çalışmamızda, Özel Denizli Cerrahi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde 01 Ocak 2015 – 01 Ocak 2017 yılları arasında açık kalp cerrahisi yapılan erişkin hastalarda kullanılan iki farklı kardiyopleji solüsyonunun, hastaların postoperatif dönemdeki etkileri retrospektif olarak incelenmiştir.

Çalışma hastaları “ modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” grubu ve “tam kan kardiyopleji solüsyonu” grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Her iki grupta çalışılacak hasta sayısı 50 olarak belirlenip toplamda 100 hasta çalışılmıştır. Hasta seçimi yapılırken, 30 yaş ve üstü erişkin hastalar, elektif şartlarda ilk kez açık kalp ameliyatı olan hastalar ve AKK süresi 60 dakika ve üstü olan hastalar araştırmaya dahil edilmiştir. Araştırma verileri, koroner arter baypas, aort kapak ve mitral kapak replasmanı, triküspit ve mitral kapak tamiri, asendan aort anevrizması cerrahisi gibi açık kalp ameliyatlari yapılmış hastalardan alınmıştır.

Çalışılma yapılan her iki grubun hastalarının yaş, cinsiyet, metrekare cinsinden vücut yüzey alanları, Diyabetes Mellitus(DM), hipertansiyon (HT), yapılan ameliyat gibi verileri, AKK ve toplam KPB süreleri kaydedildi. Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif ejeksiyon fraksiyonu yüzdesi, üre ve kreatinin değerleri karşılaştırılarak istatistiksel olarak değerlendirildi. Ayrıca her iki grubun hastalarında intraoperatif ve postoperatif dönemde inotrop ihtiyacı, AKK sonrası pacemaker ve defibrilasyon gereksinimi olup olmadığına bakılıp, yoğun bakımdaki postoperatif dönemde pH ve baz açığı gibi kan gazı parametrelerine bakıldı.

3.6.2. Anestezi Protokolü

Araştırma yapılan tüm hastalarda aynı anestezi ekibi tarafından aynı anestezi protokolü uygulanmıştır. Ameliyat öncesinde intravenöz yolla 0,05 mg/kg midazolam (Demizolam® 5mg/5 ml, Dem İlaç, İstanbul, Türkiye) ile premedikasyon yapıldı. Hastalar 5 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ve pulse oksimetre ile monitörize edildi. İnvasiv arterial basınç monitörizasyonu için radial artere katater takıldı. Hasta monitörizasyonu sonrası anestezi indüksiyonu Isofluran ile yapıldı. Damar yolu ile anestezi indüksiyonu için 4 mg/kg Tiyopental Sodyum (Pentothal®, Abbott, ABD), 0,1 mg/kg midazolam, 10 µg/kg fentanil (Fentanyl® 0.05 mg/ml 10 ml, Johnson&Johnson, İstanbul, Türkiye), 0,1 mg/kg rokuronyum bromür (Curon® 50 mg/5ml, Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye) kullanıldı.

Hastalar kilolarına uygun endotrakeal entübasyon tüpü ile entübe edildikten sonra internal juguler vene 8F santral venöz kateter yerleştirildi. Anestezi idamesi için 0,1mg/kg/saat remifentanil infüzyonu ve 20 dakika aralıklarla 0.025 mg/kg rokuronyum bromür ve 0.04 mg/kg midazolam kullanıldı. Özofagial ısı probu vasıtasıyla vücut sıcaklığı takibi yapıldı. Perikardın açılmasıyla, kardiyopulmoner baypas öncesi 300 U/kg heparin yapıldı ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 480 sn ve üzeri olacak şekilde ayarlandı. KPB sonrasında heparin, protamin ile nötralize edildi. Hastalar, operasyon bitiminde entübe şekilde ve gerekli durumlarda inotrop desteği ile kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesine alındı.

3.6.3. Cerrahi Yöntem

Çalışılma yapılan tüm hastalar, aynı cerrahi ekip tarafından median sternotomi ile ameliyat edildi. Heparin sonrası aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı uygun değere geldiğinde arter ve venöz kanüller için purse dikişleri konuldu. Arter kanül asendan aortaya, iki aşamalı venöz kanül ise sağ atriuma yerleştirildi. Eğer hastalara mitral kapak ve triküspit kapak ameliyatları yapıldıysa kaval venlere ayrı ayrı tek aşamalı venöz kanül yerleştirildi. Arter ve venöz kanüller, hastaların hesaplanan VYA göre seçildi. Kanülasyon sonrası KPB başlatıldı. Operasyonun tamamlanmasıyla KPB sonlandırılıp dekanülasyon yapıldı. Kanama kontrolü yapıp hastaların sternumu kapatıldı.

3.6.4. Perfüzyon Protokolü

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalarda, KPB için aynı roller pompa (Maquet HL20[®], Maquet Gettinge Group, Germany) ve aynı membran oksijenatör (Medtronic Trillium Affinity[®], Medtronic, USA) kullanıldı. Kliniğimizde açık kalp ameliyatı olan tüm yetişkin hastalar için aynı perfüzyon protokolü uygulanmaktadır. Pompanın prime solüsyonu, standart olarak her hasta için 1000 cc Isolyte-S, 3ml/kg %20 mannitol, 30mEq/lit NaHCO₃, 1g sefazol ve 5000 U heparin kullanılarak hazırlandı. KPB başlatılmasıyla, aorta kros klemp konulup, aorta yerleştirilen kanül ile antegrad yolla kardiyopleji solüsyonu verilerek diyastolik kardiyak arrest sağlandı. Hastaların hematokrit düzeyleri %25-30 olacak şekilde ayarlandı. Perfüzyon sırasında düşük hematokrit düzeyi durumunda prime solüsyona eritrosit süspansiyonu eklendi. Pompanın akım hızı en az 2,4 L/m²/dk ile hesaplandı. Hastaların vücut sıcaklığı genellikle 30-32 °C' de tutuldu. Fakat aort anevrizma cerrahisi yapılan hastalar 26-28 °C' ye kadar soğutuldu. KPB sırasında belirli aralıklarla ACT ve kan gazı takipleri yapıldı.

Kan gazları ayarlanırken pH- stat tekniği uygulandı. Sıvı ilavesi gerektiğinde Isolyte S eklendi. AKK kaldırıldıktan sonra eğer ventriküler fibrilasyon olmuşsa kalp defibrile edildi. Perfüzyondan ayrılmadan önce arter basıncı yeterli değilse inotropik ajan infüzyonu başlandı. Bu inotropik ajanlardan ilk tercih dopamin oldu. Eğer kalp hızı ve ritmi uygun değilse external pacemaker konuldu. Hastaların arter basıncı ve kalp ritmi stabil olduğunda, vücut sıcaklıkları ve hemodinamileri uygun hale geldiğinde perfüzyon sonlandırıldı.

3.6.5. Kardiyopleji Solüsyonları

Kliniğimizde açık kalp ameliyatı yapılan erişkin hastalarda son iki yıla kadar tam kan kardiyopleji solüsyonu kullanılırken, daha sonrasında yeni bir kardiyopleji protokolü olan modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu kullanılmaya başlandı. Bu çalışma ile iki farklı kardiyopleji solüsyonunun hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerini ne ölçüde etkilediğini retrospektif verilere dayanarak inceledik. Çalışma yapılan hastalar iki grupta incelendi. Her bir grupta 50 hasta olmakla birlikte, birinci grup modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu verilen hasta grubu, ikinci grup ise tam kan kardiyopleji solüsyonu verilen hasta grubu olarak ayrıldı. Tam kan kardiyopleji solüsyonu verilen hasta grubunda, kardiyoplejinin ilk indüksiyonu AKK sonrasında aort kökünden antegrad yolla soğuk olarak verilmiştir. Tam kan kardiyopleji solüsyonun hazırlanışı 1000 ml kan içerisine 20mEq potasyum klorid (%7,5 KCl), 10 ml sodyum bikarbonat (%8,4 NaHCO₃) ve 10 ml magnezyum sülfat (%15 MgSO₄) olacak şekildedir. İdame dozları ise 800 ml kan içerisine 10 mEq potasyum klorid, 5 ml sodyum bikarbonat ve 5 ml magnezyum sülfat eklenerek her 20 dakikada verilmiştir.

Modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu verilen hasta grubunda da aynı şekilde ilk indüksiyon kardiyopleji aort kökünden antegrad olarak soğuk olarak verilmiştir. Modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu, 1000 ml dengeli elektrolit solüsyonu içerisine (Plasma Lyte-A, Isolyte S ve Normasol) içerisine 40mEq potasyum klorid (%7,5 KCl), 13 ml sodyum bikarbonat (%8,4 NaHCO₃), 14 ml magnezyum sülfat (%15 MgSO₄), 16 ml %20 mannitol ve 6,5 ml %2 lidocain olacak şekilde hazırlanır(7). Kliniğimizde dengeli elektrolit solüsyonu olarak Isolyte S kullanılmaktadır.

Isolyte S solüsyonu 141 mEq/L sodyum, 5 mEq/L potasyum, 3 mEq/L magnezyum, 98 mEq/L klorid, 27 mEq/L asetat ve 23 mEq/L glukonat içerir. Çözeltinin ozmolaritesi 295 mOsm/litre ve pH'sı 7.40' dır.

Del Nido kardiyopleji solüsyonu 1kan:4 kardiyopleji şeklinde verilirken, modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu 4:1(kan:kardiyopleji) şeklinde verilir(7). Modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu verilen hasta grubunda kardiyopleji 20 ml/kg'dan 4:1(kan:kardiyopleji) oranında verilip idame dozları 10 ml/kg' dan 50-60 dakika sonra verilmiştir. Kardiyopleji solüsyonu içerikleri aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Tablo 3.Kardiyopulmoner bypass'ta kullanılan kardiyopleji solüsyonlarının içerikleri

İÇERİK	Modifiye Del Nido Kardiyopleji(7)	Tam Kan Kardiyopleji
	<i>Isolyte S, 1L</i>	Kan, 1L
KCl(mEq/L)	40	20
NaHCO ₃ (mEq/L)	13	10
%15 MgSO ₄ (ml)	14	10
%20 Mannitol(ml)	16	0
%2 Lidocain(ml)	6,5	0
Kan:Kardiyopleji Oranı	4:1	0

3.7. Araştırmanın Planı ve Takvimi

ARAŞTIRMA PLANI	Aylar							
	Ocak-Mart/17	Nisan-Mayıs/17	Haziran-Eylül/17	Ekim-Aralık/17	Ocak/18	Şubat-Mart/18	Nisan-Mayıs/18	Haziran/18
Tez konusu belirleme	X							
Literatür tarama ve derleme yapma	X	X						
Etik kurul başvurusu yapılması		X						
Etik kurul onayı alınması		X						
Enstitüye tez önerisinin sunulması		X						
Enstitüden tezin çalışma onayı			X					
Verilerin arşiv taraması yapılması			X	X				
Hasta verilerinin toplanması			X	X				
İstatistik analizlerinin yapılması				X	X			
Tez yazılması ve teslimi					X	X	X	X
Tez savunmasının yapılması								X

3.8. Verilerin Değerlendirilmesi

Değişkenlerin analizinde SPSS 22.0 (IBM Corporation, Armonk, New York, United States) programı kullanıldı. Tek değişkenli verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi, çok değişkenli normal dağılıma uygunluğu için Mardia; (Dornik and Hansen omnibüs) testi ve varyans homojenliği Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız iki grubun nicel verilere göre birbiriyle karşılaştırılmasında Independent-Samples T testi, Bootstrap sonuçları ile birlikte kullanılırken Mann-Whitney U testi Monte Carlo simülasyon tekniği ile kullanıldı.

Bağımlı nicel değişkenlerin, iki tekrarlı ölçümlerinin birbiriyle karşılaştırılması için Wilcoxon Signed Ranks Testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin birbiriyle karşılaştırılmasında ise Pearson Chi-Square ve Fisher Exact testleri Exact sonuçlarıyla ifade edildi. Nicel değişkenler tablolarda ortalama $\pm$ std.(standart sapma) ve medyan Range(Maximum-Minimum), Kategorik değişkenler ise n(%) olarak gösterildi. Değişkenler %95 güven düzeyinde incelenmiş olup p değeri 0,05 ten küçük anlamlı kabul edildi.

3.9. Araştırmanın Sınırlılıkları

Çalışmamızda iki farklı kardiyopleji solüsyonunun miyokard korumadaki etkinliğini belirli parametreler ile birlikte inceledik. Bu parametrelere dayanarak miyokard korumanın etkinliğini değerlendirmek, daha fazla parametre eklememek araştırmanın sınırlılığı olabilir.

3.10. Etik Kurul Onayı

“İki Farklı Kardiyopleji Solüsyonu Kullanılan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi” konulu araştırmamız, 01.06.2017 tarih, 3300-GOA protokol numarası ve 2017/14-30 karar numarası ile Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurul tarafından kabul edilmiştir.



4. BULGULAR

Çalışmamıza 56 (%56)'sı erkek ve 44 (%44)'ü kadın olmak üzere toplam 100 hasta alındı. Hastalar, “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılanlar (Grup I) ve “Tam kan kardiyopleji solüsyonu” kullanılanlar (Grup II) olmak üzere 50’şer kişilik iki gruba ayrıldı. Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması $59,79 \pm 11,43$ olarak saptandı. Grup I’deki hastaların yaş ortalaması $58,58 \pm 11,56$ iken Grup II’deki hastaların yaş ortalaması ise $61 \pm 11,29$ bulundu. Grup I ‘deki hastaların yaş ortalaması Grup II’den daha az olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p=0,3$) (**Tablo 4**).

Hastalar VYA (m^2) olarak değerlendirildiğinde ise ortalama VYA $1,88 \pm 0,19 m^2$ olarak saptandı. Grup I’deki hastaların ortalama VYA değeri $1,86 \pm 0,17 m^2$ olarak saptanır iken Grup II’deki hastaların ortalama VYA değeri $1,91 \pm 0,21 m^2$ olarak saptandı. İki grup arasında VYA değerleri açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı ($p=0,126$) (**Tablo 4**).

Hastalar AKK süreleri açısından değerlendirildi. Ortalama AKK süresi 95 (61/290) dakika (dk.) olarak saptandı. Grup I’deki hastaların ortalama AKK süresi 98,50 (62/214) dk. saptanır iken Grup II’deki hastaların ortalama AKK süresi ise 95 (61/290) dk. olarak saptandı. Grup I’deki ortalama AKK süresi Grup II’den yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p=0,414$) (**Tablo 4**).

Hastalar ortalama KPB süreleri açısından değerlendirildi. Tüm hastaların ortalama KPB süresi 153,50 (94/347) dk. olarak saptandı. Grup I’deki hastaların ortalama KPB süresi 157 (94 / 280) dk. saptanırken Grup II’de ise 151 (108 / 347) dk. olarak saptandı. Grup I’deki ortalama KPB süresi Grup II’den yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel açıdan anlamlı saptanmadı ($p=0,598$) (**Tablo 4**).

Hastalar postoperatif kan gazı parametreleri olan pH ve baz açığı değerleri açısından karşılaştırıldı. Hastaların postoperatif pH değeri $7,39 \pm 0,03$ olarak saptandı. Grup I’deki hastaların ortalama pH değeri $7,38 \pm 0,03$ saptanırken Grup II’deki hastalarda bu değer $7,39 \pm 0,03$ olarak saptandı. Hastalar baz açığı değerleri açısından değerlendirildiğinde ise tüm hastaların ortalama baz açığı $-1,22 \pm 1,63$ olarak saptandı. Grup I’deki hastaların ortalama baz açığı $1,01 \pm 1,42$ iken Grup II’deki hastaların ortalama baz açığı ise $-1,42 \pm 1,80$ olarak bulundu. İki grup arasında pH ve baz açığı değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla; $p=0,057$ ve $p=0,212$) (**Tablo 4**)

Tablo 4. Hastaların demografik ve operasyon özelliklerinin değerlendirildiği tablo.

	Modifiye Del Nido Kardiyopleji (Grup I)	Tam Kan Kardiyopleji (Grup II)	Toplam	P Değeri
	Ortalama ± SS.	Ortalama ± SS.	Ortalama ± SS.	
Yaş	58,58 ± 11,56	61 ± 11,29	59,79 ± 11,43	0.300
VYA (m2)	1,86 ± 0,17	1,91 ± 0,21	1,88 ± 0,19	0.126
pH	7,38 ± 0,03	7,39 ± 0,03	7,39 ± 0,03	0.057
Baz açığı	-1,01 ± 1,42	-1,42 ± 1,80	-1,22 ± 1,63	0.212
	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	
AKK (dk)	98,50 (62 / 214)	93 (61 / 290)	95 (61 / 290)	0.414
KPB SÜRESİ (dk)	157 (94 / 280)	151 (108 / 347)	153,50 (94 / 347)	0.598
Independent T Test (Bootstrap) - Mann Whitney U Test (Monte Carlo) / SS.:Standart Sapma - Min.:Minimum - Max.:Maximum AKK: Aort Kros Klemp KPB: Kardiyopulmoner Baypas VYA: Vücut yüzey alanı				

Hastalar sahip oldukları kronik hastalıklar açısından değerlendirildi. Grup I'deki hastaların 18 (%36)'inde Diyabetes Mellitus (DM) hastalığı saptanır iken Grup II'deki hastaların 22 (%44)'sinde DM saptandı. Grup I'deki hastaların 24 (%48)'ünde hipertansiyon (HT) tanısı mevcut iken Grup II'deki hastaların 28 (%56)'inde HT tanısı mevcuttu. İki grup arasında DM ve HT tanıları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. (sırasıyla; p=0.541 ve p=0.548) **(Tablo 5).**

Postoperatif dönemde yoğun bakım izleminde inotrop kullanım ihtiyacı, pacemaker ve defibrilasyon kullanım ihtiyaçları açısından değerlendirildi. Grup I'deki hastaların 9 (%18)'unda inotrop ihtiyacı olurken Grup II'deki hastaların 11 (%22)'inde inotrop ihtiyacı olduğu saptandı. Grup I'deki hastaların 10 (%20)'unda postoperatif dönemde pacemaker ihtiyacı olur iken Grup II'deki hastaların 15 (%30)'inde postoperatif dönemde pacemaker ihtiyacı olduğu saptandı. Postoperatif dönemde defibrilasyon ihtiyacı açısından hastalar değerlendirildiğinde ise Grup I'deki hastaların 2 (%4)'sinde defibrilasyon ihtiyacı olur iken Grup II'deki hastaların ise 6 (%6)'sında defibrilasyon ihtiyacı geliştiği saptandı. İki grup arasında postoperatif dönemde inotrop kullanımı, pacemaker ve defibrilasyon ihtiyacı gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; p=0.803, p=0.356 ve p=0.269) **(Tablo 5).**

Tablo 5. Hastaların operasyon sonrası inotrop, pacemaker ve defibrilasyon ihtiyaçlarının ve kronik hastalıklarının değerlendirildiği tablo

		Modifiye Del NidoKardiyopleji (Grup I) (n=50) n(%)	Tam KanKardiyopleji(Grup II) (n=50) n(%)	Total (N=100) N(%)	P Değeri
Cinsiyet					
	Kadın	20 (40)	24 (48)	44 (44)	0.546
	Erkek	30 (60)	26 (52)	56 (56)	
DM					
	Yok	32 (64)	28 (56)	60 (60)	0.541
	Var	18 (36)	22 (44)	40 (40)	
HT					
	Yok	26 (52)	22 (44)	48 (48)	0.548
	Var	24 (48)	28 (56)	52 (52)	
İnotropkullanımı					
	Yok	41 (82)	39 (78)	80 (80)	0.803
	Var	9 (18)	11 (22)	20 (20)	
Pacemaker İhtiyacı					
	Yok	40 (80)	35 (70)	75 (75)	0.356
	Var	10 (20)	15 (30)	25 (25)	
Defibrilasyonİhtiyacı					
	Yok	48 (96)	44 (88)	92 (92)	0.269
	Var	2 (4)	6 (12)	8 (8)	
Pearson Chi Square Test (Exact) - Fisher's Exact Test (Exact) DM: Diyabetes Mellitus HT: Hipertansiyon					

Hastalar preoperatif (pre-op) ve postoperatif (post-op) dönemde kardiyak fonksiyonları (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu: LVEF) ve böbrek fonksiyon testlerindeki değişimler ile birlikte değerlendirildi (**Tablo 6**)

Çalışmaya alınan hastaların preoperatif LVEF değeri % 60 olarak bulundu. Grup I’de yer alan hastaların ortalama pre-op LVEF değeri % 55 olarak bulundu. Grup II’deki hastalarda ise pre-op LVEF değeri % 60 olarak bulundu. İki grup arasında pre-op LVEF değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.058) (**Tablo 6**)

Post-op dönemde değerlendirilen LVEF değerlerine bakıldığında ise iki gruptaki hastaların da ortalama LVEF değeri %60 olarak saptandı. İki grup arasında post-op LVEF değerleri açısından fark saptanmadı (p=0.058) (**Tablo 6**).

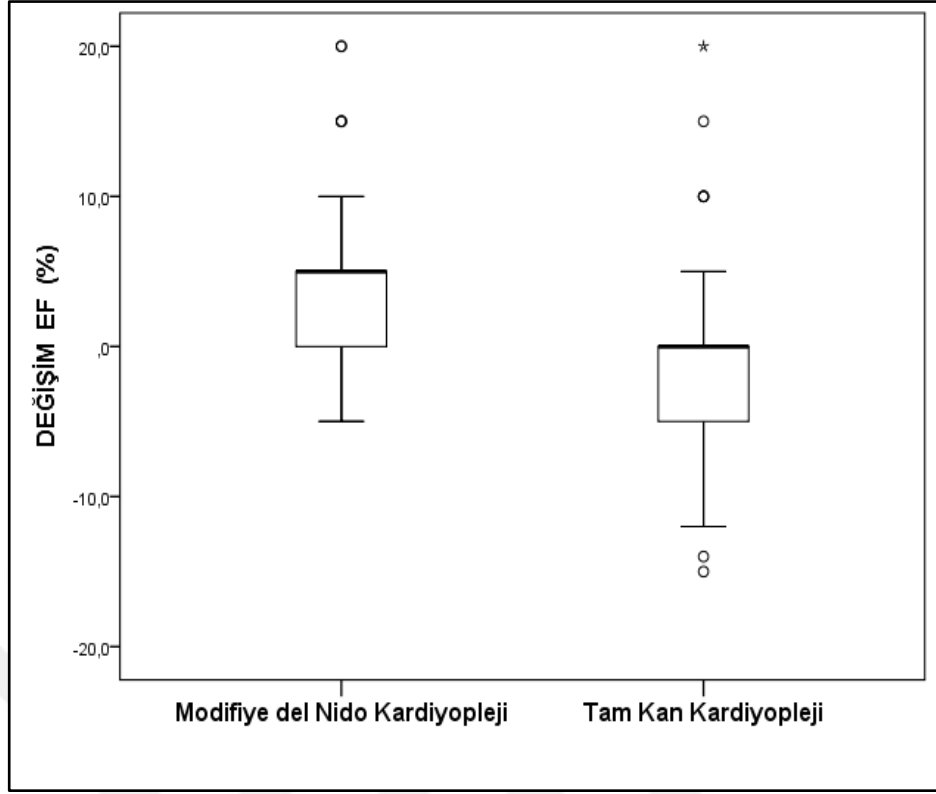
Hastalar pre-op ve post-op LVEF değişimlerine göre değerlendirildiğinde ise Grup I’deki hastalarda LVEF değerindeki artışın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu bulundu (p<0,001). Bu artış Grup II’deki hastalarda izlenmedi (p=0.376). Bununla birlikte LVEF değişimi Grup I’e Grup II’ye göre anlamlı yüksek saptandı (p<0,001) (**Tablo 6**).

Hastalar ayrıca böbrek fonksiyon testlerindeki değişim açısından üre ve kreatinin değerlerindeki değişimler analiz edildi. Grup II’de yer alan hastaların pre-op üre değerlerinin Grup I’e göre hafif yüksek olduğu saptandı ($p=0,038$). İki grupta da post-op dönemde üre değerlerinde anlamlı artış olduğu saptandı ($p<0,001$). Grup II’deki üre artışının Grup I’den istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha fazla olduğu saptandı ($p<0,001$) (**Tablo 5**).

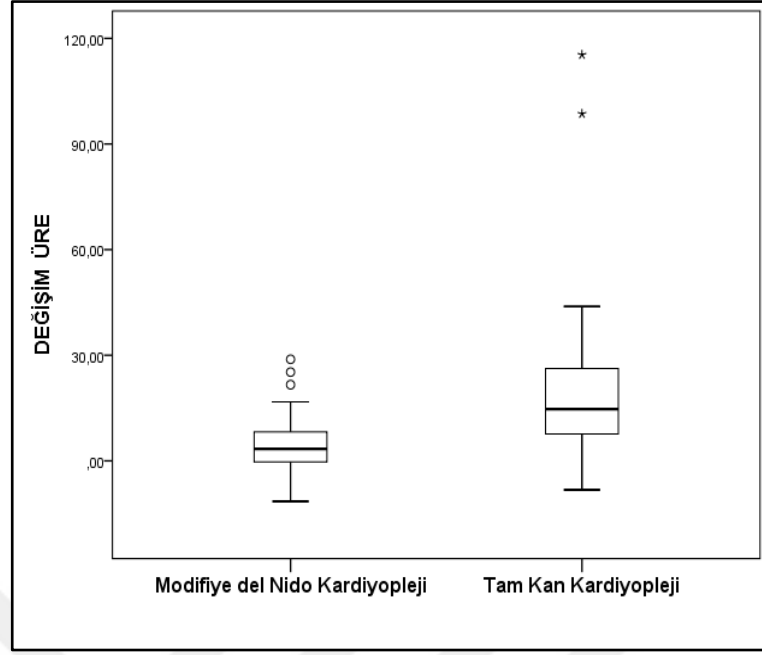
Tablo 6. Hastaların kardiyak ve renal fonksiyonlarının değerlendirildiği tablo.

	Modifiye Del NidoKardiyopleji (Grup I)	Tam KanKardiyopleji (Grup II)	Toplam	P Değeri
	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	Medyan (Min./Max.)	
LVEF (Pre-op) (%)	55 (35 / 70)	60 (20 / 70)	60 (20 / 70)	0.058
LVEF (Post-op) (%)	60 (40 / 70)	60 (30 / 70)	60 (30 / 70)	0.443
LVEF (Değişim) (%)	5 (-5 / 20)	0 (-15 / 20)	0 (-15 / 20)	<0,001
P Değeri (Grup içi)	<0,001	0.376	0.022	
Üre (Pre-op) (mg/dL)	30,56 (18,64 / 43,65)	33,34 (12,43 / 74,34)	32,03 (12,43 / 74,34)	0.038
Üre (Post-op) (mg/dL)	33,40 (22,43 / 61,28)	52,38 (24,52 / 144,94)	37,75 (22,43 / 144,94)	<0,001
Üre (Değişim) (mg/dL)	3,39 (-11,51 / 28,85)	14,70 (-8,22 / 115,33)	8,07 (-11,51 / 115,33)	<0,001
P Değeri (Grup içi)	<0,001	<0,001	<0,001	
Kre (Pre-op) (mg/dL)	0,75 (0,53 / 1,08)	0,79 (0,25 / 1,57)	0,77 (0,25 / 1,57)	0.057
Kre (Post-op) (mg/dL)	0,79 (0,41 / 1,75)	1,02 (0,49 / 4,50)	0,87 (0,41 / 4,50)	<0,001
Kre (Değişim) (mg/dL)	0,05 (-0,28 / 0,93)	0,22 (-0,23 / 3,76)	0,12 (-0,28 / 3,76)	<0,001
P Değeri (Grup içi)	0.058	<0,001	<0,001	
Mann Whitney U Test (Monte Carlo) - Wilcoxon Signed Ranks Test (Monte Carlo) / Min.:Minumum Max.:Maximum				

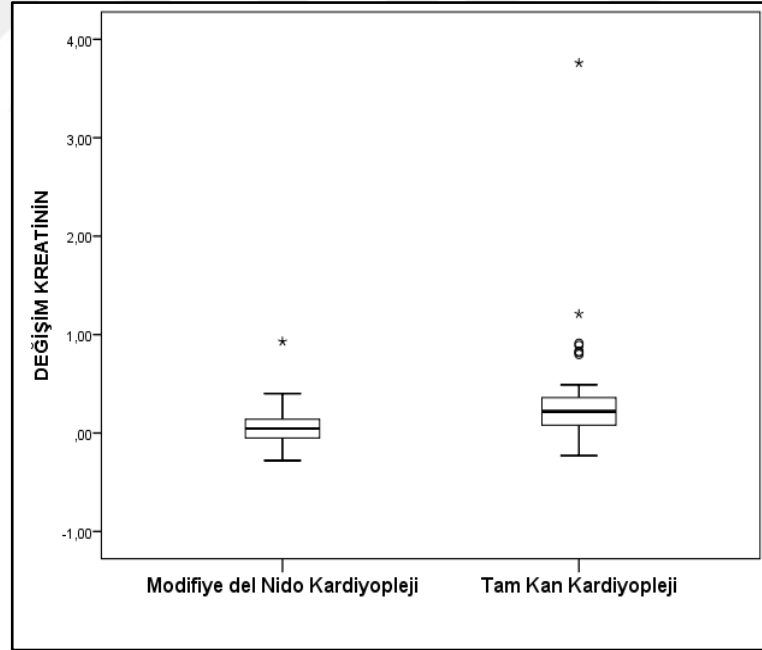
Hastalar kreatinin değerlerindeki değişimler açısından değerlendirildiğinde ise Grup I’deki hastalarda post-op dönemdeki artışın anlamlı olmadığı saptandı ($p=0.058$). Grup II’deki post-op hastalardaki kreatinin artışının istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptandı. Grup II’deki hastalardaki kreatinin artışının Grup I’e oranla istatistiksel açıdan daha fazla olduğu saptandı ($p<0,001$) (**Tablo 6**).



Grafik 1: Hastaların LVEF değişimleri açısından karşılaştırıldığı grafik.



Grafik 2: Hastaların postoperatif kan üre değişimlerinin karşılaştırıldığı grafik.



Grafik 3: Hastaların postoperatif kan kreatinin değişimlerinin karşılaştırıldığı grafik.

5. TARTIŞMA

Kalp-akciğer makinasının icadı, modern anlamda açık kalp cerrahisini mümkün kılmıştır. Perfüzyon ve oksijenasyon işlevlerinin makinaya devredilmesi sonrasında kalp bir süreliğine durdurularak kansız ve hareketsiz bir cerrahi saha elde edilmektedir. Bu süre boyunca miyokard rezervinin uygun şekilde korunması, postoperatif morbidite ve mortalite ile doğrudan ilişkilidir. KPB'nin fizyolojik olarak birçok olumsuz etkisinin olduğu gösterilmiştir(72,73,74). Bununla birlikte postoperatif morbidite, çeşitli risk faktörleri ile ilişkili olmakla birlikte olarak halen sık görülmektedir. Bunun sonucunda açık kalp cerrahisi sonrasında hastaların yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini uzatmakta, tedavi masrafı, ilaç kullanımı ve sağlık personeli iş gücü kaybını artırarak önemli bir toplum sağlığı sorunu olarak karşımıza çıkmaktadır(75,76).

Açık kalp ameliyatı geçirmiş hastaların postoperatif dönemdeki hemodinamik durumları, ameliyat sırasında kullanılan miyokard koruma teknikleri ile doğrudan ilişkilidir. Bu koruma yöntemlerinin önemi, AKK süresi uzadıkça daha da artmaktadır. Bu amaçla çeşitli miyokard koruma yöntemleri tanımlanmıştır. Kardiyopleji kullanımı bu yöntemlerin başında gelir. İdeal bir kardiyopleji solüsyonunun sahip olması beklenen özellikler etkili ve uzun süreli koruma sağlaması, yan etkilerinin olmaması, ucuz ve kolay ulaşılabilir olmasıdır. Günümüzde kullanılan çeşitli kardiyoplejik solüsyonlar henüz ideal olmaktan uzak olup bu konudaki araştırmalar tüm hızıyla devam etmektedir. İdeal kardiyopleji solüsyonunun geliştirilmesi ile kalbin miyokard dokusunun ve fonksiyonel kapasitesinin korunabilmesi mümkün olacaktır. Tüm açık kalp cerrahisi klinikleri kendisine en uygun kardiyopleji protokolünü oluşturur ve bu alandaki yeniliklere paralel olarak çeşitli değişiklikler yaparlar(77). Bu fikirden yola çıkarak kliniğimizde, erişkin açık kalp ameliyatları rutininde “tam kan kardiyopleji” solüsyonu kullanırken, son iki yıldır “modifiye Del Nido kardiyopleji” solüsyonu kullanmaya başladık. Modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu , son yıllarda önemli merkezlerde yaygın olarak kullanılmaya başlanmış ve bununla ilgili çalışmalar bildirilmiştir(7,63). Modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu; içerik olarak Del Nido kardiyopleji solüsyonu ile aynı olup sadece kardiyopleji solüsyonu verilme miktarları farklıdır. Del Nido kardiyopleji; 4:1 oranda (kardiyopleji/kan) hastaya verilirken, modifiye Del Nido kardiyopleji 1:4 oranında (kardiyopleji/kan) hastaya verilir(67).

Çalışmamızda, “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grupları ile “tam kan kardiyopleji solüsyonu”kullanılan hasta gruplarının postoperatif dönemdeki ejeksiyon fraksiyonu, üre, kreatinin gibi parametrelerini, aortik kros klemp sonrası pacemaker ve defibrilasyon gereksinimlerini, postoperatif inotrop ihtiyacını, kan gazındaki pH ve baz açığı parametrelerindeki değişimlereve birbirlerine üstünlüğü olup olmadığını araştırdık. Bu parametrelerden elde edilen sonuçlar ile bu iki kardiyopleji solüsyonunun miyokard korumadaki etkinliği ve miyokard korumanın kalp ve vücut fonksiyonları üzerindeki yansımalarını inceledik.

Del Nido kardiyopleji solüsyonu, ilk olarak pediatrik kalp cerrahisinde kullanılmaya başlansa da, son yıllarda erişkin açık kalp cerrahisinde de kullanımı artmıştır. Özellikle kalsiyum içermemesi ve bir sodyum kanal blokörü olan lidokain içermesi sebebiyle Del Nido kardiyopleji solüsyonunun kullanımı artmıştır. Modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonunda ise; Del Nido kardiyopleji solüsyonunun artılarının yanında daha fazla miktarda kan vardır. Oksijenlenmiş kan, kardiyoplejinin tamponlama kapasitesini artırır ve miyokarda daha fazla oksijen gitmesini sağlar. Bu durumda modifiye Del Nido kardiyoplejiye diğer kardiyoplejilere göre üstünlük katar(78,79).

Çalışmamızda, “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grubunun AKK ve KPB süreleri, “tam kan kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grubuna göre daha uzun çıktı fakat her iki grupta AKK ve KPB süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı. Açık kalp cerrahisinde, uzun AKK ve uzun KPB süreleri miyokard hasarına ve sistemik sorunlara neden olabilir(80). Del Nido kardiyopleji solüsyonunun, aortik kros klemp altında olan kalbi,tek doz verilerek 180 dakika, “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonunun” tek doz verilerek 90 dakika gibi uzun süre miyokardı koruduğu bildirilmiştir(7,79). Tek doz verilen bu kardiyoplejilerin AKK süresini azaltarak etkin şekilde miyokardı koruduğu ve böylece sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon(LVEF) değerini arttırdığını gösteren çalışmalar vardır(81). Bizim çalışmamızda, “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” ve “tam kan kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta gruplarında preoperatif ve postoperatif LVEF değerlerine bakılıp karşılaştırılmış ve analiz sonucunda “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hastalarda ameliyat sonrası LVEF değeri yüksek çıkmıştır. Bu sonuç bize“modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hastaların miyokard korumasının,”tam kan kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hastalara göre daha etkili yapıldığını göstermiştir.

Açık kalp cerrahisi sonrasında hastalarda, akut böbrek hasarı (ABH) ve akut böbrek yetmezliği (ABY) görülebilir ve yüksek mortalite ile ilişkili komplikasyonlardır(82,83). Bununla birlikte KPB süresinin uzaması perioperatif ve postoperatif renal hasar riskini arttırmaktadır. Kandaki üre ve kreatinin değerleri böbrek fonksiyonlarının ne ölçüde çalıştığını gösterir (84). Çalışmamızda, her iki grupta da postoperatif dönemde üre değerlerinde anlamlı artış olduğu saptandı. “Tam kan kardiyoplejisi” uygulanan grubun üre ve kreatinin değerlerindeki artış “modifiye Del Nido kardiyopleji” grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu saptandı. Bu durumda “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hastalarda postoperatif dönemde renal perfüzyonun daha iyi sağlandığı, bunda “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonunun” sol ventrikül fonksiyonlarını iyi korumuş olmasıyla ilişkili olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca “modifiye Del Nido kardiyoplejinin” tek doz verilmesi yeterli olduğundan dolayı düşük kardiyopleji hacmi sağlar. Böylece daha az hemodilüsyon ve daha az postoperatif kan transfüzyonu gereksinimi olmasıyla renal travma olasılığı azalabilir.

KPB sırasında miyokardiyal dokunun iskemi-reperfüzyonun uzaması ve organ hipoperfüzyonu nedeni ile başta laktik asidoz olmak üzere metabolik açıdan asidoza eğilim oluşmaktadır(85). Çalışmamızda her iki gruptaki hastaların perioperatif dönemde ortalama pH ve baz açığı değerleri normal popülasyona benzer şekilde saptandı. İki grup arasında pH ve baz açığı değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı.

İskemiye maruz kalan kalp dokusu inflamatuvar mediyatörlerin salınımına neden olur. Bu durum postoperatif dönemde kötü kardiyak sonlanım ile yakın ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada modifiye St. Thomas kardiyopleji ile Del Nido kardiyopleji solüsyonunun kullanım sonuçlarını değerlendirmişlerdir. Modifiye St. Thomas kardiyopleji solüsyonunun, Del Nido kardiyopleji solüsyonuna oranla daha az inflamatuvar sitokin salınımının olduğunu bulmuşlar ve bunun sonucu modifiye St. Thomas kardiyopleji solüsyonunun daha sık aralıklarla verilmesi nedeni ile kalp dokusunun ısınmasına izin vermemesi sonucuna bağlı olduğunu düşünmüşlerdir (86).

Çalışmamızda, “tam kan kardiyopleji solüsyonunu” her 20 dk’ da bir soğuk olarak verirken, “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonunu” soğuk olarak 50-60 dk’ da bir verdik. Tam kan kardiyopleji solüsyonu daha sıklıkla verildiği için miyokardın ısınmasını engelleyerek inflamatuvar yanıtı azaltabileceğini düşündük. Fakat her iki hasta grubunda belirgin bir inflamatuvar yanıt tespit edilmemiştir.

Ad ve ark. yaptığı prospektif randomize çalışmada “Del Nido kardiyoplejisi” uygulanan hastaların “tam kan kardiyoplejisi” uygulanan hastalara oranla postoperatif dönemde normal ritm sağlanma oranları ve daha az inotrop ihtiyacı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (87). Çalışmamızda “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” uygulanan hastaların %20’sinde ve “tam kan kardiyopleji solüsyonu” uygulanan hastaların ise %30’unda postoperatif erken dönemde pacemaker takılması gerekli olmuştur. Ayrıca istatistiksel açıdan anlamlı bulunmasa da “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” uygulanan hastalarda daha az inotrop, pacemaker ve defibrilasyon ihtiyacı geliştiği görülmektedir.

Sonuç olarak, açık kalp cerrahisi yapılan erişkin hastalarda, “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu”kullanılan hasta grubu; “tam kan kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grubu ile benzer klinik sonuçlara sahiptir. “Modifiye Del Nido kardiyoplejisi” çoklu doz kardiyoplejiye kıyasla, tek dozlu uygulama daha az KPB ve AKK süresi ile ilişkilidir. Tek doz kesintisiz ameliyat prosedürleri için daha yararlıdır ve uzun sürede gelişen iskemi hasarlarını önleyebilmektedir. Ayrıca “modifiye Del Nido kardiyoplejisi”, Del Nido kardiyopleji solüsyonu ile kanın üstün özelliklerini içermesiyle önemini daha da arttırmıştır. Bununla birlikte “modifiye Del Nido kardiyoplejisinin”, postoperatif dönemde “tam kan kardiyoplejisine” göre daha iyi renal ve kardiyak koruyucu etkilere sahip olduğu görülmektedir. Bu konuda daha geniş katılımlı randomize prospektif çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. SONUC

- 1- Çalışmadaki hastaların yaş ortalaması $59,79 \pm 11,43$ olarak saptandı. İki grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p=0.3$).
- 2- Hastaların ortalama KPB ve AKK süreleri sırası ile 153,50 (94 / 347) dk. ve 95 (61/290) dk. saptandı. İki grup arasında ortalama KPB ve AKK süreleri açısından anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.598$ ve $p=0.414$).
- 3- Hastaların postoperatif ortalama pH değeri $7,39 \pm 0,03$ olarak saptandı. Hastaların ortalama baz açığı $-1,22 \pm 1,63$ olarak saptandı. İki grup arasında pH ve baz açığı değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0,057$ ve $p=0,212$).
- 4- İki grup arasında DM ve HT tanıları açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.541$ ve $p=0.548$).
- 5- İki grup arasında postoperatif dönemde inotrop kullanımı, pacemaker ve defibrilasyon ihtiyacı gelişimi açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.803$, $p=0.356$ ve $p=0.269$).
- 6- Her iki gruptaki preoperatif ve postoperatif sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu(LVEF) değişimlerine bakıldığında, “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grubunun (Grup I) LVEF değerleri, “tam kan kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grubuna (Grup II) göre değerlendirildiğinde anlamlı yüksek saptandı ($p<0,001$). Bu doğrultusunda “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonunun” miyokard korumada daha etkili olduğu sonucuna varılmıştır.
- 7- Her iki hasta grubunda preoperatif ve postoperatif üre, kreatinin değerleri karşılaştırılmış, “tam kan kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grubundaki (Grup II) postoperatif dönemdeki üre ve kreatinin değerleri , “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hasta grubuna (Grup I) göre daha yüksek ve istatistiksel açıdan anlamlı olduğu saptanmıştır($p<0,001$). Bu sonuçlarla “modifiye Del Nido kardiyopleji solüsyonu” kullanılan hastalarda renal fonksiyonların daha iyi korunduğu düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Talwar S, Bhoje A, Sreenivas V, Makhija N ve ark. Comparison of del nido and st thomas cardioplegia solutions in pediatric patients: a prospective randomized clinical trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2017;29(3):366–74.
2. Ramani J, Malhotra A, Wadhwa V, Sharma P ve ark. Single dose lidocaine based blood cardioplegia in single valve replacement patients. *Brazilian J Cardiovasc Surg.* 2017;32(2):90–5.
3. Gravlee Glenn P, Davis Richard F, Stammers AH . *Cardiopulmonary bypass: principles and practice*. Third Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.2008;172-189.
4. Vinten-Johansen J. Whole blood cardioplegia: do we still need to dilute? *The Journal of Extracorporeal Technology* 2016;48:9–14.
5. Kim K, Ball C, Grady P, Mick S. Use of del nido cardioplegia for adult cardiac surgery at the cleveland clinic: perfusion implications. *The Journal of Extracorporeal Technology*. 2014;46:317–23.
6. Kuna K, Clifford B, Patrick G, Stephanie Mick. Use of del nido cardioplegia for adult cardiac surgery at the cleveland clinic: perfusion implications. *J Extra Corpor Technol*.2014 Dec;46:317–323.
7. Lamelas J. Minimally invasive aortic valve replacement: the “miami method”.*Ann. Cardiothorac. Surg.*2015;4(1):71-77.
8. Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM ve ark. del nido versus buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015 Feb;149(2):626-34.
9. Weisse AB. Cardiac surgery: a century of progress. *Texas Hear Inst J.* 2011;38(5):486–90.
10. Wagner G, Schlanstein P, Fiehe S, Kaufmann T ve ark. A novel approach in extracorporeal circulation: individual, integrated, and interactive heart-lung assist. *Biomed Tech (Berl)*. 2014 Apr;59(2):125–33.

11. Barry AE, Chaney MA, London MJ. Anesthetic management during cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Anesth Analg*. 2015 Apr;120(4):749–69.
12. Baehner T, Boehm O, Probst C, Poetzsch B ve ark. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Anaesthesist*. 2012 Oct;61(10):846–56.
13. Ng CSH, Wan S, Yim A. Pulsatile extracorporeal circulation - let it be? 2002;8(10):17-20.
14. Rigg L, Searles B, Darling EM. A 2013 survey on pressure monitoring in adult cardiopulmonary bypass circuits: modes and applications. *J Extra Corpor Technol*. 2014 Dec;46(4):287–92.
15. Fischer UM, Klass O, Stock U, Easo J ve ark. Cardioplegic arrest induces apoptosis signal-pathway in myocardial endothelial cells and cardiac myocytes. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Jun;23(6):984–90.
16. Chen RH. The scientific basis for hypocalcemic cardioplegia and reperfusion in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1996 Sep;62(3):910–14.
17. Örer A, Oto Ö. Dünden bugüne kalp cerrahisi.GKDC Dergisi. 1999;7:1-6.
18. Gibbon JHJ. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med*. 1954 Mar;37(3):171-85.
19. Dennis C, Spreng DSJ, Nelson GE, Karlson KE ve ark. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann Surg*. 1951 Oct;134(4):709–21.
20. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE ve ark. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1955 May;30(10):201–6.
21. Lillehei CW: Historical development of cardiopulmonary bypass.Cardiopulm Bypass 1993; 1:26.
22. Bigelow WG, Lindsay WK,Greenwood WF:Hypothermia: Its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governingsurvival in dogs at low body temperatures. *Ann Surg*.1950 Nov;132(5):849-66.

23. Sealey WC, Gallagher JJ, Pritchard ELC, Wallace AG. Surgical treatment of tachyarrhythmias in patients with bundle branch anomaly and a Kent bundle. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978; 75: 847-53.
24. Tyers GF, Todd GJ, Niebauer IM, Manley NJ ve ark. The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (meltzer) cardioplegia. *Surgery.* 1975 Jul;78(1):45-53.
25. Iyengar SR, Ramchand S, Charrette EJ, Lynn RB. An experimental study of subendocardial hemorrhagic necrosis after anoxic cardiac arrest. *Ann Thorac Surg.* 1972 Mar;13(3):214-24.
26. Bretschneider HJ, Hubner G, Knoll D, Lohr B ve ark. Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *J Cardiovasc Surg.* 1975 May;16(3):241-60.
27. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV: Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation.* 1976 Aug; 54(2):193-202.
28. Gay WA Jr, Ebert PA. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery.* 1973 Aug;74(2):284-90.
29. Follette DM, Mulder DG, Maloney JV. Advantages of blood cardioplegia over continuous coronary perfusion or intermittent ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978; 76:604.
30. Cordell AR. Milestones in the development of cardioplegia. *Ann Thorac Surg.* 1995;60(3):793-99.
31. Lawrence HC, Robert MM, Salik J, Robert DL. Cardiac surgery in the adult. Third Edition. Mc Graw Hill. 2008:444-63.
32. Jennings RB, Murry CE, Steenbergen, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990;82:2-12.
33. Barlas S, Tireli E, Dayıoğlu E, Barlas C. Miyokard korunması-II: Miyokard metabolizması ve harabiyeti. *GKD Cer. Derg.* 1994; 2:313-17.

34. Shabrov A V. Contractile myocardial proteins and their enzymatic activity in hypertensive disease and coronary atherosclerosis. *Kardiologiya*. 1975 Mar;15(3):65–71.
35. Sanchez-Quintana D, Doblado-Calatrava M, Cabrera JA, Macias Y ve ark. Anatomical basis for the cardiac interventional electrophysiologist. *Biomed Res Int*. 2015:547-64.
36. Nerbonne JM, Kass RS. Molecular physiology of cardiac repolarization. *Physiol Rev*. 2005 Oct;85(4):1205–53.
37. Bers DM. Cardiac excitation-contraction coupling. *Nature*. 2002 Jan;415(6868):198–205.
38. Katz AM. Physiology of the heart. Fifth Edition. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins. 2010:343-61.
39. Pehlivan F. Biyofizik. İkinci Baskı. Ankara. Hacettepe-Taş, 1997;177-92.
40. Baruscotti M, Bucchi A, DiFrancesco D. Physiology and pharmacology of the cardiac pacemaker (“funny”) current. *Pharmacol Ther*. 2005 Jul;107(1):59-79.
41. Levitsky S. Protecting the myocardial cell during coronary revascularization. The William W. L. Glenn Lecture. *Circulation*. 2006 Jul 4;114:I339-43.
42. Aebert H, Cornelius T, Birnbaum DE, Siegel AV ve ark. Induction of early immediate genes and programmed cell death following cardioplegic arrest in human hearts. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 1997 Aug;12(2):261–7.
43. Turker FS, Dogan A, Ozan G, Kibar K ve ark. Change in free radical and antioxidant enzyme levels in the patients undergoing open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1783728.
44. Rezkalla SH. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002 Feb;105(5):656-62.
45. Hearse DJ. Myocardial protection during ischemia and reperfusion. *Mol Cell Biochem*. 1998 Sep;186(1–2):177–84.
46. Heusch G, Schulz R, Rahimtoola SH: Myocardial hibernation: a delicate balance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005; 288:H984.

47. Hausenloy DJ, Yellon DM. Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target. *J Clin Invest.* 2013 Jan;123(1):92-100.
48. Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE, Lundy EF ve ark. Applicability of noncardioplegic coronary bypass to high-risk patients. selection of patients, technique, and clinical experience in 3000 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992 Feb;103(2):230–7.
49. Raco L, Mills E, Millner RJW. Isolated myocardial revascularization with intermittent aortic cross-clamping: Experience with 800 cases. *Ann Thorac Surg.* 2002;73(5):1436-39.
50. Yamamoto F, Braimbridge M V, Hearse DJ. Calcium and cardioplegia. the optimal calcium content for the st. thomas hospital cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1984 Jun;87(6):908–12.
51. Takemoto N, Kuroda H, Nakamura Y, Ichiba T ve ark. Effects of calcium in continuous cardioplegia on myocardial protection. *Surg Today.* 1996;26(3):179–83.
52. Davidson H, Punni R, Tacy TA. Cardioplegia dose effect on immediate postoperative alterations in coronary artery flow velocities after congenital cardiac surgery. *Pediatr Cardiol.* 2016 Feb;37(2):364–71.
53. Günday M, Bingöl H. Is crystalloid cardioplegia a strong predictor of intra-operative hemodilution? *Journal of Cardiothoracic Surgery.* 2014 Jan;9:23.
54. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther.* 2010 Jul;127(1):41–52.
55. Jynge P, Hearse DJ, Feuvray D, Mahalu W ve ark. The st. thomas’ hospital cardioplegic solution: a characterization in two species. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg Suppl.* 1981;30:1-28.
56. Bignami E, Guarnieri M, Franco A, Gerli C ve ark. Esmolol before cardioplegia and as cardioplegia adjuvant reduces cardiac troponin release after cardiac surgery. a randomized trial. *Perfusion.* 2017 May;32(4):313–20.

57. Edelman JJ, Seco M, Dunne B, Matzelle SJ ve ark. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 2013 Nov;2(6):717–28.
58. Durandy YD. Is there a rationale for short cardioplegia re-dosing intervals? *W J Cardiol*. 2015 Oct;7(10):658-64.
59. Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R ve ark. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 331-338.
60. Yau TM, Weisel RD, Mickle DA, Ivanov J ve ark. Optimal delivery of blood cardioplegia. *Circulation*. 1991 Nov;84:380–8.
61. Nakamura Y, Takemoto N, Kuroda H, Ohgi S. The advantages of normocalcemic continuous warm cardioplegia over low calcemic cardioplegia in myocardial protection. *Surg Today*. 1999;29(9):884–9.
62. Munch F, Purbojo A, Kellermann S, Janssen C ve ark. Improved contractility with tepid modified full blood cardioplegia compared with cold crystalloid cardioplegia in a piglet model. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015 Aug;48(2):236–43.
63. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del nido cardioplegia solution at boston children's hospital. *The J Extra Corpor Technol*. 2012 Sep;44(3):98-103.
64. Ota T, Yerebakan H, Neely RC, Mongero L ve ark. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del nido cardioplegia solution. *Perfusion*. 2016 Jan;31(1):27-33.
65. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, Castillero E ve ark. del nido cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. *J Cardiothorac Surg*. 2014 Oct;9:141.
66. Vistarini N, Laliberte E, Beauchamp P, Bouhout I ve ark. del nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery. *Perfusion*. 2017 Mar;32(2):112–7.

67. Loberman D, Neely RC, Fitzgerald D, Siobhan MC ve ark. Modified delnido cardioplegia in adult cardiac surgery; safety and efficacy. *J Cardiol Curr Res.*2014;1(7):00042.
68. Sydzzyk RT, Stammers AH, Zavadil DP, Deptula JJ ve ark. Evaluation of a new generation cardioplegia administration system. *J Extra Corpor Technol* 1997 Sep;29(3):145-153.
69. Yıllık L, Özsöyler İ, Yakut N, Emrehan B ve ark. Passive infusion: a simple delivery method for retrograde cardioplegia. *Tex Heart Inst J.* 2004;31(4):392-97.
70. Rosenfeldt FL. The relationship between myocardial temperature and recovery after experimental cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;84:656–66.
71. Johnson M, Haddix T, Pohlman T, Verrier ED. Hypothermia reversibly inhibits endothelial cell expression of E-selectin and tissue factor. *J Card Surg* 1995 Jul;10:428-
72. Stammers AH, Tesdahl EA, Mongero LB, Stasko AJ ve ark. Does the type of cardioplegic technique influence hemodilution and transfusion requirements in adult patients undergoing cardiac surgery? *J Extra Corpor Technol.* 2017 Dec;49(4):231–40.
73. Sanfilippo F, Chiarenza F, Cassisi C, Santonocito C ve ark. The effects of on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery on metabolic profiles in the early postoperative period. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2016 Aug;30(4):909–16.
74. Moerman A, Denys W, De Somer F, Wouters PF ve ark. Influence of variations in systemic blood flow and pressure on cerebral and systemic oxygen saturation in cardiopulmonary bypass patients. *Br J Anaesth.* 2013 Oct;111(4):619–26.
75. Cislighi F, Condemi AM, Corona A. Predictors of prolonged mechanical ventilation in a cohort of 5123 cardiac surgical patients. *Eur J Anaesthesiol.* 2009 May;26(5):396-403
76. Almashrafi A, Alsabti H, Mukaddirov M, Balan B ve ark. Factors associated with prolonged length of stay following cardiac surgery in a major referral hospital in Oman: a retrospective observational study. *BMJ Open.* 2016 Jun;6(6):e010764.
77. Sorabella RA, Akashi H ve ark. Myocardial protection using del nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. *J Card Surg.* 2014 Jul;29(4):445–9.

78. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, Chen J ve ark. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion*. 2012;27:98-103.
79. Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, Simon R ve ark. del nido cardioplegia in adult cardiac surgery - scopes and concerns. *Perfusion*. 2016;31(1): 6-14.
80. Nissinen J, Biancari F, Wistbacka JO, Peltola T ve ark. Safe time limits of aortic cross clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery. *Perfusion* 2009;24:297-
81. Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CKR, Khandekar J ve ark. Comparison of del nido cardioplegia and st. thomas hospital solution - two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. *Kardiochir Torakochirurgia Pol* 2016 Dec;13(4):295-99.
82. Thiele RH, Isbell JM, Rosner MH. AKI associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015 Mar;10(3):500-14.
83. Ryden L, Ahnve S, Bell M, Hammar N ve ark. Acute kidney injury following coronary artery bypass grafting: early mortality and postoperative complications. *Scand Cardiovasc J*. 2012 Apr;46(2):114-20.
84. Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, Vural KM ve ark. Acute renal failure following open heart surgery: risk factors and prognosis. *Perfusion*. 2005 Oct;20(6):317-22.
85. Porizka M, Stritesky M, Semrad M, Dobias M ve ark. Standard blood flow rates of cardiopulmonary bypass are adequate in awake on-pump cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011 Apr;39(4):442-50.
86. Gorjipour F, Dehaki MG, Totonchi Z, Hajimiresmaiel SJ ve ark. Inflammatory cytokine response and cardiac troponin I changes in cardiopulmonary bypass using two cardioplegia solutions; del nido and modified st. thomas': a randomized controlled trial. *Perfusion*. 2017 Jul;32(5):394-402.
87. Ad N, Holmes SD, Massimiano PS, Rongione AJ ve ark. The use of del nido cardioplegia in adult cardiac surgery: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Mar; 155(3):1011-18.

8. EKLER

8.1. Etik Kurul Onay Belgesi

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/14-30	Tarih:01.06.2017
	Yard.Doç.Dr.Tuğra Gençpınar'ın sorumlusu olduğu "İki Farklı Kardiyopleji Solüsyonu Kullanılan Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	
ETİK KURUL BİLGİLERİ		
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu	
ETİK KURUL ÜYELERİ		

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?	İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevinc ERASLAN	Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER	Anesteziyoloji	DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU	Patoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D.	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Bilge KARA	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Sefa KIZILDAĞ	Tıbbi Biyoloji ve Genetik	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.M.Aylin ARICI	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐ H ☒	
Prof.Dr.Ayhan ABACI	Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐ H ☒	
Doç.Dr.Murat BEKTAŞ	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği	Erkek	E ☐ H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D.	Erkek	E ☐ H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐ H ☒	

ÖZGEÇMİŞ

ADI SOYADI EMRE ÜSTEL

TC Kimlik No / Pasaport No:	10265103996/S 02067821
Doğum Yılı:	1978
Yazışma Adresi :	Değirmenönü Mah.1474 Sk.B Blok No:3/9 Merkezefendi/DENİZLİ
Telefon :	0 536 7785218
Faks :	
e-posta :	emreustel@hotmail.com

EĞİTİM BİLGİLERİ

Ülke	Üniversite	Fakülte/Enstitü	Öğrenim Alanı	Derece	Mezuniyet Yılı
TR	Pamukkale Üniversitesi	Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Biyofizik	Yüksek Lisans	2006
TR	Hacettepe Üniversitesi	Fen Fakültesi	Biyoloji	Lisans	2002

AKADEMİK/MESLEKTE DENEYİM

Kurum/Kuruluş	Ülke	Şehir	Bölüm/Birim	Görev Türü	Görev Dönemi
Özel Denizli Cerrahi Hastanesi	TR	Denizli	Kalp Damar Cerrahisi	Perfüzyonist	2013-
Özel Aydın Medline Hastanesi	TR	Aydın	Kalp Damar Cerrahisi	Perfüzyonist	2010-2013
Özel Ege Hastanesi	TR	Denizli	Kalp Damar Cerrahisi	Perfüzyonist	2007-2010

8.3. Kurum İzin Belgesi

ÖZEL DENİZLİ
CERRAHİ
HASTANESİ

TARİH: 19.04.2017

İLGİLİ MAKAMA

Hastanemizde görev yapmakta olan Perfüzyonist Emre Üstel'e:
Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Perfüzyon Teknikleri Anabilim Dalı Yüksek Lisans programındaki bitirme tezi için gerekli olan retrospektif planlı araştırmasında kullanmak üzere hastanemiz arşiv ve hasta tıbbi kayıtlarına erişim izni verilmiştir.

ÖZEL DENİZLİ CERRAHİ HASTANE
Hakan SENTÜRK
İşletme Müdürü