

**T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR
CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI**

Tez Yöneticisi
Yrd. Doç. Dr. Volkan YÜKSEL

**İZOLE KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ
OLACAK HASTALARDA HBA1C VE NT-PROBNP
DEĞERLERİNİN POSTOPERATİF SONUÇLAR
ÜZERİNE ETKİLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Büşra ÖZDEMİR

EDİRNE - 2013

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve deneyimimi arttırmamda emeği geçen Prof. Dr. Turan EGE, Prof. Dr. Suat CANBAZ, Prof. Dr. Hasan SUNAR, Prof. Dr. Mütasım SÜNGÜN, Yrd. Doç. Dr. Volkan YÜKSEL, Yrd. Doç. Dr. Serhat HÜSEYİN, Yrd. Doç. Dr. Ahmet Coşkun ÖZDEMİR, Nefroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ, Dermatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Süleyman PİŞKİN, Fizyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Nurettin AYDOĞDU, Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Hakan ERBAŞ, Biyoistatistik uzmanı Ertan KOÇ'a, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda çalışan tüm hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
TİP 2 DİABETES MELLİTUS	4
DİYABETES MELLİTUSUN ATEROGENEZDEKİ ETKİSİ	7
GLİKEHEMOGLOBİNLER	7
NATRIÜRETİK PEPTİDLER VE KARDİOVASKÜLER SİSTEM	9
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	15
BULGULAR.....	17
TARTIŞMA	28
SONUÇLAR	44
ÖZET	48
SUMMARY	49
KAYNAKLAR.....	50
EKLER	

SİMGE VE KISALTMALAR

ADA	: Amerikan Diyabet Birliği
AKS	: Akut Koroner Sendromu
APG	: Açlık Plazma Glukozu
BNP	: Beyin Natriüretik Peptidi
DM	: Diyabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
GHb	: Glikohemoglobin
GIK	: Glukoz İnsülin Potasyum
HbA1c	: Hemoglobin A1c
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IFT	: Bozulmuş Açlık Glukozu
IGT	: Bozulmuş Glukoz Toleransı
KAG	: Koroner Anjiyografi
KABG	: Koroner Arter Bypass Cerrahisi
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LAD	: Sol Anterior Desandan Arter
LİMA	: Sol İnternal Mamaryan Arter
LMCA	: Sol Ana Koroner Arter
LVEDP	: Sol Ventrikül End Diyastolik Basınç
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MODY	: Maturity Onset Diabetes of The Young

NT-proBNP	: N terminal Prohormone of Brain Natriuretic Peptide
NYHA	: New York Heart Association
OGTT	: Oral Glukoz Tolerans Testi
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PG	: Tokluk Glukozu
Pro-BNP	: Prohormone of Brain Natriuretic Peptide
SAP	: Sistolik Arter Basıncı
USAP	: Unstabil Anjina Pektoris
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
YBÜ	: Yoğun Bakım Ünitesi

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner Arter Bypass Cerrahisi (KABG) iskemik kalp hastalığının tedavisinde altın standarttır ve günümüzde en sık uygulanan operasyonlardan biridir. Kalp cerrahisi geçirecek hastaların yaşlarının artması ile beraber komorbid hastalıkların da sayısı artış göstermektedir (1). KABG operasyonunun ABD'deki mortalite oranı %2,7 ve kalp cerrahisinin 30 günlük ortalama mortalite oranı %3,2'dir (1). KABG operasyonunun en sık görülen komplikasyonları ölüm, miyokard infarktüsü (MI), inme, enfeksiyonlar, uzamış mekanik ventilatör desteği ve böbrek yetmezliğidir (2). Komplikasyon riskinin artmış olduğu bu tarz hastaların operasyon öncesi belirlenmesi önemlidir. Böylece hasta için operasyon öncesi hazırlık yapılabilir ve hastaya operasyon riski açısından bilgi verilebilir.

Diyabetes Mellitus, tüm dünyadaki en önemli sağlık problemlerinden birisidir. Diyabetik hastalardaki mortalite ve morbiditenin çoğundan uzun dönem içerisinde gelişen mikro ve makrovasküler komplikasyonlar sorumludur. Bu komplikasyonların gelişmesinin ve ilerlemesinin önlenmesi de glisemik kontrolle direkt ilişkilidir. Hemogloblin A_{1c} (HbA_{1c}) ; diğer ismiyle glikozillenmiş hemogloblin, şeker hastalığında tedavinin etkinliğini ölçmek, kimi zaman da şeker hastalığı tanısı koymak için kullanılan bir kan tahlilidir. Diyabetes Mellitus tedavisinde geçmiş iki-üç aya ait kan şekeri profili hakkında bilgi vermesi sebebiyle son yıllarda kullanımında artış görülmektedir (3). Yüksek HbA_{1c} seviyesine sahip olan hastalarda kalp cerrahisi ve perkütan koroner girişimler sonrasında yan etkilerin yüksek olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (4). Bazı çalışmalar HbA_{1c}'yi kardiyovasküler olaylar için ve ateroskleroz gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul etmektedirler.

N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) kalp yetmezliği tanısı konulmasına ve şiddet derecesinin belirlenmesine yardımcı olan bir kan

tahlilidir. PreproBNP kalp yetmezliğinde gerilmiş miyokardiyuma yanıt olarak ventriküllerden salınmaktadır (5). Daha sonra 132 aminoasit içeren prepro-BNP 108 aminoasit içeren proBNP'ye dönüşür. ProBNP proteoliz ile aktif BNP'ye ve 76 aminoasit içeren inaktif N-terminal proBNP'ye ayrışır. BNP ve NT-proBNP ventriküllerin geriliminde artış ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarısıyla miyositlerden ve direkt olarak perimiyokardiyal bölgedeki fibroblastlardan, koroner sinüsler aracılığıyla pulsatil olarak, dolaşıma salgılanır. BNP'nin yarı ömrü kısadır NT-proBNP'nin yarı ömrü ise daha uzundur ve pasif renal atılım ve endoteliyal retikulum sistemi gibi yollarla yavaş ve pasif olarak metabolize olur. Bu peptidler kardiyak hastalıkların tanı, prognoz ve etkinliğini belirlemede kullanılabilmektedirler (6). NT-proBNP plasmada BNP'den daha fazla konsantrasyonda bulunmaktadır, daha stabildir ve bazı yayınlarda daha iyi bir biyomarker olduğu belirtilmektedir.

Literatürde kalp cerrahisi geçirecek hastalarda HbA1c ve NT-proBNP'nin postoperatif sonuçlar üzerine etkilerini araştıran çeşitli çalışmalar mevcuttur. Her iki parametrenin yüksekliğinin olumsuz postoperatif sonuçlar doğurduğu gösterilmektedir (7,8). Fakat her iki parametrenin beraber çalışıldığı bir çalışma mevcut değildir. Bu çalışma izole KABG operasyonu geçirecek diyabetik hastalarda HbA1c ve NT-proBNP parametrelerinin postoperatif sonuçlar üzerine etkilerinin araştırılmasını amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

Kanımızdaki alyuvarlar, görevi oksijen taşımak olan hemoglobin isimli madde içermektedir. Alyuvarlarda bulunan hemoglobin, kan şeketine maruz kaldığında glikozillenme denilen bir reaksiyon gerçekleştirir. Glikozillenme reaksiyonu, kandaki şeker moleküllerinin hemoglobinle birleşerek yapısal olarak farklı bir yapıya dönüşmesidir.

Hemoglobin A_{1c} testi de glikozillenme oranını ölçmeye yarayan bir kan tahlilidir. Tahlil yaptırmadan önceki aylarda kan şekeri değerlerinin yüksek seyretmesi, hemoglobin moleküllerinin glikozillenme oranını da artırarak hemoglobin A_{1c} seviyesini arttırır.

Ortalama alyuvar ömrü 120 gün olduğundan hemoglobin A_{1c} değerleri, tahlil için kan verilmesinden bir ay öncesinden başlayarak geriye doğru iki-üç aylık dönemdeki kan şekeri değerlerinin nasıl seyrettiğine ilişkin bilgi verir. Normal hemoglobin A_{1c} değeri %3 ile %6 aralığındadır. Bugünkü veriler ışığında Diyabetes Mellitus tedavisinde güvenli kabul edilen hedef hemoglobin A_{1c} değerinin %6,5 ve altında olmasıdır (4).

Hemoglobin A_{1c} testinin yüksek çıkması Diyabetis Mellitus'un çeşitli komplikasyonları ile ilişkilidir.

N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (NT-proBNP) kalp yetmezliği tanısı konulmasına ve şiddet derecesini belirlenmesine yardımcı olan bir kan tahlilidir. NT-proBNP ventriküllerin geriliminde artma ile beraber ve çeşitli nörohormonal faktörlerin uyarılmasıyla miyositlerden ve direkt olarak perimiyokardiyal bölgedeki fibroblastlardan, koroner sinüsler aracılığıyla pulsatil olarak dolaşıma katılır. BNP'nin yarı ömrü kısadır NT-proBNP'nin yarı ömrü ise daha uzundur. NT-proBNP pasif renal atılım ve endotelial retikulum sistemi gibi yollarla yavaş ve pasif olarak metabolize olur. NT-proBNP

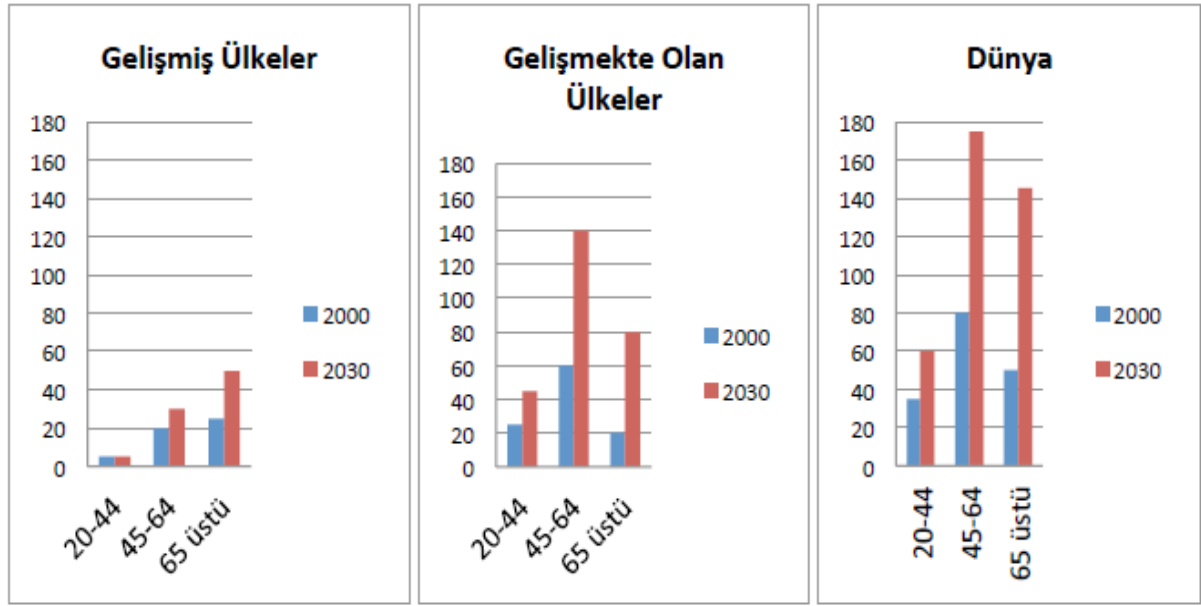
kardiyak hastalıkların tanı, prognoz ve etkinliğini belirlemede kullanılır. NT-proBNP plazmada BNP'den daha fazla konsantrasyonda ve daha stabil olması dolayısıyla daha iyi bir biyomarker olarak kabul edilmektedir (9).

TİP 2 DİABETES MELLİTUS

Diyabetes Mellitus (DM) insan vücudunda insülin yokluğu, eksikliği veya periferik etkisizliği sonucu ortaya çıkan, karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmasında bozukluklar ile seyreden kronik hiperglisemik bir metabolizma hastalığıdır.

Epidemiyoloji

DM tüm toplum ve ırklarda görülen bir hastalıktır. Özellikle yüksek refah seviyesine sahip ülkelerde sıklığı giderek artmaktadır. Ülkemizde de 1999 yılında yapılan ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization - WHO) tarafından desteklenen bir çalışma olan Türkiye Diyabet Epidemiyoloji Projesi'nde (TURDEP) 20 yaş ve üzeri bireylerde %7,2 oranında diyabet saptanmıştır (10). Son yapılan tahminler, 2000 yılı itibarıyla dünyada 171 milyon diyabetli hastanın yaşadığı ve bu sayının 2030 yılında 366 milyon olacağı yönündedir (Şekil 1). Geçtiğimiz yüzyılın son çeyreğinde dünyada ve ülkemizde diyabetli sayısının artması ve önümüzdeki çeyrek yüzyıl için öngörülen artışlar “diyabet epidemisi” tanısını haklı kılmaktadır. Bu epidemi hem gelişmiş ülkeleri hem de gelişmekte olan ülkeleri vurmuştur (11). Giderek artan obezite, beslenme alışkanlığı, fiziksel inaktivite ve popülasyondaki yaş ortalaması artışı gibi faktörlerin tamamının hastalığın insidansındaki bu hızlı artışa katkısı vardır. Diyabetli olmayan yaşlılarına kıyasla diyabetiklerde kardiyovasküler olay riski 2-4 kat daha yüksektir. Birçok ülkede diyabet ölümüne neden olan hastalıklar arasında 5. sıradadır (4,12).



Şekil 1. Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler ve dünyadaki Tip 2 diyabetlilerin yıllara ve yaş gruplarına göre tahmini dağılımı.

Tanı Kriterleri

Amerikan Diyabet Birliği (ADA) 1997, 2004 ve 2011 yıllarında diyabet tanı kriterlerinde değişiklik yaparak diyabetle ilgili tanı kriterlerini değiştirmiş ve yeni tanımlamalar getirmiştir (12) (Tablo 1).

Tablo 1. DM Tanı Kriterleri. ADA 2011 (*)

	Aşık DM	İzole IFG(**)	İzole IGT	IFG + IGT	DM Riski Yüksek
APG (≥8 st açlıkta)	≥126 mg/dl	100-125 mg/dl	<100 mg/dl	100-125 mg/dl	-
OGTT 2.stPG (75 g glukoz)	≥200 mg/dl	<140 mg/dl	140-199 mg/dl	140-199 mg/dl	-
Rastgele PG	≥200 mg/dl + Diyabet semptomları	-			-

A1C(***)	≥ 6.5 (≥ 48 mmol/mol)	-			%5,7-6,4 (39-46 mmol/mol)
-----------------	--	---	--	--	---------------------------------

(*)Glisemi venöz plazmada glukoz oksidaz yöntemi ile 'mg/dl' olarak ölçülür. (**)2006 yılı WHO/IDF Raporunda normal APG kesim noktasının 110 mg/dl ve IFG 110-125 mg/dl olarak korunması benimsenmiştir. (***)Standardize metotlarla ölçülmelidir. DM: Diyabetes mellitus, APG: Açlık plazma glukozu, 2.st PG: 2. saat plazma glukozu, OGTT: Oral glukoz tolerans testi, A1C: Glikozillenmiş hemoglobin A1c, IFG: Bozulmuş açlık glukozu (impaired fasting glucose), IGT: Bozulmuş glukoz toleransı (impaired glucose tolerance), WHO: Dünya Sağlık Örgütü, IDF: Uluslararası Diyabet Federasyonu.

2011 yılında yayınlanan Diyabet Tanı Kılavuzunda Diyabet tanı kriterlerine HbA1c > % 6,5 kriteri de eklenmiştir. HbA1c değerinin “National Glycohemoglobin Standardization Program” (NGSP) tarafından onaylanmış bir laboratuarda çalışılmış olması gerekliliği ifadesi eklenmiştir (12).

Patofizyoloji

Tip 2 DM toplumda en sık görülen diyabetes mellitus tipidir (%90-95). Son yıllarda tip 2 DM patogenezi ile ilgili olarak yapılan çalışmaların çoğu insülin direnci ve olayda dokuların (karaciğer, kas, yağ) rolleri, bozulmuş insülin sekresyonu ve genetik faktörler üzerine yoğunlaşmıştır (13). Genetik faktörler tip 2 DM oluşumunda kuvvetle etkilidir. Tip 2 diyabetli hastaların 2. derece akrabalarında hastalık riski, diyabetli olmayanlara göre 5-10 kat daha yüksektir. Ancak mekanizma komplekstir ve tam aydınlatılamamıştır. Pankreas beta hücresi ile kas ve yağ dokusu metabolizmasında yer alan molekülleri ilgilendiren genler, diyabetes mellitus oluşturabilecek genlerdir (14). Beta hücresinde monogenetik defektlerle ilişkili diyabet formları arasında MODY (Maturity Onset Diabetes of The Young) ve mitokondriyal diyabet yer almaktadır. MODY; sıklıkla erken yaşta (genellikle 25 yaş öncesi) başlayan orta derecede hiperglisemi ile karakterizedir. İnsülin etkisinde, ya hiç bozukluk yoktur ya da minimal bozukluklar vardır. Bunun yanında insülin sekresyon bozukluğu mevcuttur. Hastalarda ve diğer aile bireylerinde de diyabet öyküsü vardır. Otoantikorlar negatiftir (10). Mitokondriyal diyabette DNA nokta mutasyonları gösterilmiştir. Bunlarda insuline bağımlı olmayan diyabetes mellitus yanında; sağırılık, miyopati, tiroid disfonksiyonu, hiperkalsemi ve büyüme hormonu eksikliği bulunur (10). İnsülinin etkisindeki genetik defektlerden kaynaklanan diyabette, insulin reseptörlerindeki mutasyonların yanında akontozis nigrikans, kadınlarda virilizasyon ve büyük kistik overler bulunabilir (10).

Klinik bulgular

Poliüri, halsizlik, polidipsi, kandida enfeksiyonları, polifaji, bulanık görme, kilo kaybı, vulvovajinit gibi hiperglisemi semptomları mevcuttur. Osmotik diürez sonucu meydana gelen dehidratasyon ve hiperosmolarite, susuzluk ve polidipsiye neden olur. Bazen görülen kandida vaginiti veya balaniti plazma glukoz yoğunluğu düşürülmeden antibiyotik tedavisine yanıt vermez. Devamlı hiperglisemik olan diyabetik hastalarda halsizlik de yaygın görülen bir yakınmadır.

Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları

Komplikasyonlar akut ve kronik olarak iki grupta sınıflandırılabilir (Tablo 2).

Tablo 2. Diyabetes Mellitus Komplikasyonları

Akut Komplikasyonlar	Kronik Komplikasyonlar
Diyabetik Ketoasidoz Hiperosmolar Nonketotik Koma Laktik Asidoz Hipoglisemi	Makrovasküler: Kalp Hastalığı Periferik Arter Hastalığı Serebrovasküler Hastalıklar Mikrovasküler: Nefropati Nöropati Retinopati

DIYABETES MELLİTUSUN ATEROGENEZDEKİ ETKİSİ

Tip 1 ve tip 2 DM aterogenezinde rol oynayan çeşitli kardiyovasküler risk faktörlerinin artışı ve uzamış hiperglisemidir. Hiperglisemi aterogenezin gelişmesi ile ilgili olabilecek uzun ömürlü proteinlerin non-enzimatik glikasyonuna sebep olabilir. Lipoprotein yapısı ve fonksiyonunda diyabete bağlı diğer ufak değişiklikler de, lipoproteinleri daha aterojenik hale getirebilir ve diyabete has artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunabilir (10).

GLİKEPROTEİNLER

Uzun dönem kan glukozunun izlenmesinde ve glisemik kontrolün değerlendirilmesinde glikeprotein konsantrasyonları oldukça yararlı olup, kan glukoz ölçümlerine ek olarak yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bunlar glikehemoglobinler; Hemoglobin A1c ve fruktozaminidir. Serum fruktozamin düzeyi 2-3 haftalık glukoz

kontrolünü yansıtırken, HbA1c 2-3 aylık bir periyodu içine almaktadır. Bu bakımdan daha çok tercih edilmektedir. Glikozilasyon, proteinlerin amino grubuna bir glukoz rezidüsünün non enzimatik olarak eklenmesi ile gerçekleşir. Proteinlerin amino grupları glukozun karbonil grubu ile kararsız aldiminleri (schiff bazı) oluşturur. Oluşan bu ürün Amadori reaksiyonu ile kararlı ketoaminlere (fruktozamin, HbA1c) dönüşür (15,16) .

Glikehemoglobinler

Yetişkinlerde total hemoglobinin %97 sini oluşturan HbA (HbA1) 2 alfa ve 2 beta olmak üzere 4 polipeptit zincirinden oluşur. HbA1'in kromatografik analizi sonucu ortaya çıkan ve HbA1a, HbA1b ve HbA1c olarak isimlendirilen minor hemoglobinlerden glikehemoglobinler diye söz edilir. HbA1c; glikeproteinin %80 ini oluşturmaktadır.

Glikasyon, beta zincirinde olduğu gibi, aynı zamanda lizin kalıntıları veya alfa zinciri gibi başka yerlerde de oluşabilir (15,16). Glikehemoglobin (GHb) oluşum oranı kandaki glukoz konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Ancak plazma glukoz konsantrasyonunun zamana bağlı olarak GHb oluşumuna katkısı değişmektedir. Son dönemlerdeki glukoz değerleri önceki değerlere göre daha fazla katkıda bulunur. Şöyle ki; son bir aydaki plazma glukoz düzeylerinin HbA1c oluşumuna katkısı %50 olmasına rağmen, daha önceki (60-120 gün) günlerdeki plazma glukoz konsantrasyonlarının HbA1c oluşumuna katkısı sadece %25'tir. Kan glukozundaki ani değişiklik başlangıçtaki ilk iki ayda HbA1c düzeyinde hızlı bir değişmeye neden olur (15). HbA1c' nin yorumlanması eritrosit ömrünün normal (120 gün) olmasına bağlıdır. Hemolitik hastalık veya eritrosit ömrünü kısaltan hastalıklar GHb düzeyinde önemli ölçüde azalmaya neden olur. GHb oluşum hızı kandaki glukoz konsantrasyonu ile doğrudan ilişkili olduğundan total kanda ölçülen GHb düzeyleri önceki 6-8 hafta süresindeki toplu glukoz düzeylerini temsil eder. Bu durum serum glukoz kontrolünün değerlendirilmesinde çok önemli yararlar sağlamaktadır. Çünkü GHb düzeyleri egzersiz ve beslenmeden ve gün içi veya günden güne olan glukoz konsantrasyonlarındaki oynamalardan etkilenmez. HbA1c, özellikle diyabetli vakalarda uzun dönemde kan glukozunun değerlendirilmesi ve komplikasyonların gelişimindeki riskin belirlenmesinde kullanılan indeks bir parametredir. HbA1c düzeyi ile diyabetteki komplikasyon riski arasında doğrudan bir ilişki olduğunu vurgulanmaktadır (15). HbA1c düzeyindeki %10'luk azalma komplikasyon riskinde %45 oranında bir azalmaya neden olmaktadır. Bu nedenle DM tedavisinde primer temel hedefin normale yakın kan glukoz düzeyi ile birlikte HbA1c düzeyinin en azından %7 mg/dL'nin altında tutulması olmalıdır (15). HbA1c'nin

saptanmasında kullanılan farklı biyokimyasal metotlardan hangisi tercih edilirse edilsin sonuçlar total hemoglobin değerin yüzdesi olarak belirtilir (15,17).

Klinik Kullanım Önerileri

Hemoglobin A1c düzeylerinin tedavi hedeflerine ulaşılan hastalarda yılda iki kez kontrol edilmesi önerilmektedir. Tedavi hedeflerine ulaşamayan veya tedavi değişikliği yapılan hastalarda ise HbA1c'nin üç ayda bir bakılması uygun olarak değerlendirilmektedir. Tedavi yönlendirmesi için ihtiyaç duyulduğu durumlarda da Hemoglobin A1c'nin bakılması önerilmektedir (18).

NATRIÜRETİK PEPTİDLER VE KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

İlk olarak 1988 yılında keşfedilen natriüretik peptidlerin, kardiyak boşluklardan hemodinamik parametrelerle ilişkili olarak salındığının bulunması, kardiyovasküler alanda pek çok patoloji ile olan ilişkisinin araştırılmasına yol açmıştır. Yapısal olarak birbirine benzeyen 4 üyeden oluşan natriüretik peptid ailesinden ilk ikisi olan BNP ve ANP, peptid yapısında hormonlar olup kardiyovasküler sistemle yakın ilişkidedir. Atriyal ve ventriküler duvar stresindeki artışa yanıt olarak kardiyak miyositlerden sentezlenip salınır. ANP, atriyumdaki depolanmış granüllerden direkt olarak kana karışırken BNP, çoğunlukla ventrikülden üretilerek salınır. BNP, ilk olarak 134 aminoasitli pre-proBNP olarak üretilir, daha sonra 26 aminoasitin (aa) kopmasıyla pro-BNP'ye dönüşür. Prohormon halindeki BNP'nin ilk 76 aa'lık kısmı N-terminal proBNP (NT-proBNP)'yi, geri kalan 77–108. aa'lık kısmı da BNP'yi oluşturur. BNP ve ANP, fizyolojik olarak aktif, N-terminal fragmanları ise inaktif formlardır.

NT-proBNP'nin yarılanma ömrü 2-3 saat, BNP'nin yarılanma ömrü ise yaklaşık 22 dakikadır. Bu süreçler, hemodinamik değişikliklerin NT-proBNP ile her 12 saatte bir, BNP ile ise her 60 dakikada bir değerlendirilebilmesine olanak sağlar (19,20). BNP, yarılanma ömrünün daha kısa olması nedeniyle hemodinamik durumu daha net gösterir ve NT-pro BNP'ye oranla renal fonksiyonlardan daha az etkilenir.

BNP ve onun fragmanı olan NT-proBNP, diğer natriüretik peptidlere göre daha sensitif ve spesifiktir (21), plazma seviyeleri hemodinamik değişikliklerden etkilenir ve özellikle kardiyak dekompanse durumu birebir yansıttığı bilinmektedir.

Natriüretik peptidlerin hemodinamik ve nörohümorale etkileri vardır. BNP, glomerül filtrasyon hızı ve glomerüler kan akımını bozmaksızın, direkt renal sistem üzerine olan etkisiyle natriürez ve diürezi arttırır. Anjiyotensin II, Norepinefrin ve Endotelin gibi kalp

yetersizliğinin patogenezinde aktif rol oynayan vazoaaktif ajanları baskılayarak antimitojenik ve antiproliferatif özellik gösterirler (22).

Sistemik venöz ve arteriyel vazodilatasyon yapan BNP, kardiyak fonksiyonlar üzerine de olumlu etkiler yapar; vazodilatör özelliğiyle ön yük ve arka yükü azaltır, koroner vazodilatasyon yaparak koroner kan akımını artırır. Kalp hızını ve miyokardiyal oksijen tüketimini değiştirmez (22).

BNP ve NT-proBNP serum değerleri sadece kardiyak kökenli olaylarda artmaz, pulmoner hipertansiyon, akut pulmoner emboli ve pulmoner hastalıklar, renal ve hepatik yetersizlik, serebrovasküler olaylar ve hipertiroidite de artabilir. Natriüretik peptidlerin, hemodinamik değişikliklerden etkilenmesi ve primer salınım yerlerinin atriyum ve ventrikül miyokardı olması nedeniyle, özellikle kardiyovasküler hastalıklarla olan ilişkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Kalp Yetersizliği ve Natriüretik Peptidler

Natriüretik peptidler ile kalp yetersizliği arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda varılan genel sonuç BNP ve NT-proBNP'nin kalp yetersizliği için majör ve bağımsız bir prediktör olmasının yanı sıra, akut kalp yetersizliğinin saptanmasında ekokardiyografik olarak değerlendirilen sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundan (LVEF) üstün ve bağımsız olduğudur (23). Ayrıca invazif pulmoner arter kateterizasyonu ile elde edilen sol ventrikül diyastol sonu basıncı (LVEDP) değerleri ile BNP ölçümlerinin yakın ilişkide olması, kalp yetersizliğinin derecesinin saptanmasındaki önemini vurgulamaktadır.

Mukoyama ve arkadaşları, BNP serum düzeylerinin kalp yetersizliği olan hastalarda New York Kalp Cemiyeti (NYHA) sınıfı ile orantılı olarak arttığını göstermiştir (24). "The ProBNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department" (PRIDE) çalışmasında ise akut kalp yetersizliğinin dışlanmasında %99 oranında prediktif bir değere ulaşılmıştır.

İskemik Kalp Hastalıkları ve Natriüretik Peptidler

Kalp yetersizliğinde olduğu gibi, miyokard iskemisi esnasında da natriüretik peptitlerin serum düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (25). Miyokardda geçici bir iskeminin oluşturulduğu koroner balon anjiyoplasti sonrasında BNP değerlerinde artış saptanmıştır. İskemi ve BNP salınımı arasındaki ilişki, miyokard iskemisi nedeniyle erken dönemde gelişen ventriküler komplekans bozukluğu, yani diyastolik disfonksiyon ile açıklanabilir. İskemik miyokardda aniden gelişen diyastolik fonksiyon bozukluğu, kalp yetersizliğinde olduğu gibi LV dolum basınçlarını; dolayısıyla miyokard duvar gerilimini arttırarak natriüretik peptid salınımını uyarmaktadır.

İskemik olayın ventrikül disfonksiyonu üzerinden serum BNP salınımını arttırmasının yanısıra henüz kesinlik kazanmamış bir mekanizma ile direkt BNP salınımına neden olduğu deneysel çalışmalarla kanıtlanmış, miyokardiyal hipoksinin de tek başına BNP salınımını tetikleyebileceği öne sürülmüştür (26).

İskemi esnasında ortaya çıkan serum BNP değerlerindeki artış, iskemik yükün şiddeti ve süresi ile yakın ilişkilidir. Nitekim Marumoto ve ekibinin yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığı olan kişilerde egzersiz sonrası sintigrafi ile saptanan iskemik zonun büyüklüğü ile serum BNP değerlerindeki artış ile yakın ilişkili olarak bulunmuştur (27).

Akut Koroner Sendromlar ve Natriüretik Peptidler

Akut koroner sendromda (AKS), akut gelişen koroner darlık (plak rüptür/trombozu, enflamasyona sekonder vazokonstriksiyon vb.) nedeniyle koroner akım aniden kesilir. Hızlı gelişen ve miyokardı hazırlıksız yakalayan bir süreç olması nedeniyle natriüretik peptid serum parametrelerindeki hemodinamik ve miyokard ile ilgili değişiklikler AKS’de daha belirgin olarak ortaya çıkar. Palazzuoli ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada anstabil anjina pectoris (USAP) ve AKS’li hastalarda gözlenen BNP değerlerinin, SAP’lı hastalara oranla daha yüksek olduğu, ancak AKS’li ve USAP’lı hastalar arasında belirgin bir fark saptanamadığı gözlenmiştir (27). Akut iskemik bir atak esnasında miyokard hasarı ve belirgin bir sistolik disfonksiyon gelişmeksizin natriüretik peptidlerin serum düzeyleri artabilir. Akut koroner sendromlarda, natriüretik peptid seviyelerindeki artış ile kısa ve uzun süreli prognoz arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir (28,29).

MI’da BNP’nin erken dönemde hem enfarkte dokudan CK-MB ve Troponin gibi diğer kardiyak markerlerin aksine hem de infarktlı alan çevresindeki iskemik ve canlı dokudan (injury dokusu) salındığı kanıtlanmıştır (30) . MI sonrası gelişen remodelling ve nörohormonal aktivasyonun sol ventrikül işlevinden bağımsız olarak natriüretik peptitlerin salınımını arttırdığı gösterilmiştir. Bu markerlardan özellikle NT-proBNP de gözlenen artış, nörohormonal aktivasyonla daha yakın ilişkilidir (31).

MI’ünde gözlenen BNP serum düzeylerindeki artışın, miyokard hasarının büyüklüğü ve gelişen sol ventrikül disfonksiyonuyla orantılı olduğu saptanmıştır (32).

Stabil Angina Pectoris ve Natriüretik Peptidler

SAP, koroner yapılarda kronik süreçli ve yavaş progrese olan bir daralma sonucunda gelişen klinik durumu belirtir. SAP’lı hastalarda da diğer kardiyak patolojilerde olduğu gibi BNP ve NT-proBNP düzeylerinin arttığı gösterilmiştir. Bu konuyla ilgili ilk çalışmaları yapan

Bibbins ve Domingo, stress ekokardiyografi ile iskeminin indüklenebildiği SAP'lı hastalarda BNP değerlerinin yükseldiğini göstermiştir (33).

SAP'lı hastalarda NT-proBNP değerleri ile koroner hastalık arasındaki ilişkinin araştırıldığı ilk çalışma Weber ve Thorsten tarafından yapılmıştır ve klinik olarak SAP düşünülen hastalardaki ölçülen NT-proBNP serum düzeyleri, egzersiz testi ve miyokard sintigrafisiyle birlikte değerlendirildiğinde Koroner Arter Hastalığı (KAH) için bağımsız bir prediktör olarak bulunmuştur. Bu çalışmada NT-proBNP, egzersiz testiyle kıyaslandığında yüksek spesifite, pozitif prediktif değer (% 83-%84), düşük sensitivite ve negatif prediktivite göstermiştir (%55-%54) (33).

SAP'lı hastalarda BNP ve NT-proBNP düzeyleri, egzersiz testiyle indüklenen iskeminin derecesiyle orantılı olarak yükselir ve bu yükselme sol ventrikül sistolik fonksiyonlarından bağımsızdır (34). Klinik olarak aşikar semptomları olmayan SAP'lı hastalarda ise koroner lezyonların oluşturduğu iskemik yükün şiddetiyle ilişkili olarak bazal BNP ve NT-proBNP düzeyleri yüksektir (35). Bu yüksek natriüretik peptit değerlerinin günlük aktivite esnasında oluşan ve tekrarlanan iskemik epizodların etkisiyle olduğunu öne sürülmüştür (36).

Asemptomatik SAP'lı hastalardaki bazal BNP düzeylerinin uzun dönem sağ kalım ile ilişkisini araştıran ilk çalışma Omland ve ekibi tarafından yapılmış ve yedi yıldan fazla takip edilen hastalar arasında en düşük mortalitenin, en düşük BNP grubunda gerçekleştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada, koroner anjiyografide ciddi KAH saptananlar, sol ventrikül diyastol sonu basıncı yüksek olanlar ve daha önce AMI geçirmiş kişilerde bazal BNP düzeyleri yüksek bulunmuştur (36).

Anjiyografik Bir Prediktör Olarak BNP ve NT-proBNP

Yapılan çalışmalarda bazal BNP değerleriyle KAG'de saptanan koroner hastalığın ciddiyeti arasında sıkı bir ilişki bulunmuştur. Özellikle BNP değerleri ile tutulan damar sayısı, LMCA veya LAD tutulumu arasında belirgin bir korelasyon gözlenmiştir (37,38). Yakın zamanda yayımlanmış bir çalışmada, NT-proBNP düzeylerinin kardiyak iskeminin yaygınlığıyla ilişkili olduğu ve anjiyografik olarak tek damar hastalığı olan veya koroner anatomisi normal saptanan kişilerde NT-proBNP düzeylerinin 100 pg/ml'nin altında olduğu rapor edilmiştir (28).

Koroner arter hastalıklarında cerrahi tedavinin gelişimi, 1910 yılında Alexis Carrel'in köpek inen aortası ile sol koroner arter arasına karotid arter grefti koyması ile başlar. 1946

yılında Kanadalı cerrah Vineberg İTA'yı miyokard içinde açtığı tünele anastomoz etti (5). 1937 yılında Gibbon tarafından icat edilen kalp akciğer makinesi ile birlikte kardiyopulmoner bypass'ın kalp cerrahisinde kullanılmaya başlanması bir dönüm noktası olmuştur (6). 1953 yılında Dr. Gibbon atrial septal defekti kalp akciğer makinesi kullanarak başarılı bir şekilde opere etti. 1958 yılında Longmire, sağ koroner arter endarterektomi sırasında koroner arterin onarılamayacak kadar hasar görmesi üzerine bu bölgeye "bypass" yapmak amacıyla İTA'yı kullandı. 1961 yılında Goetz sağ İTA-sağ koroner arter anastomozunu yaptı. Daha sonra Kolessov sol torakotomi ile sol İTA'yı, sol ön inen artere (LAD) anastomoz etti. 1962'de koroner arteriyografinin ilk kez Cleveland Klinik'te Sones ve Shirley tarafından geliştirilmesi ile KABG operasyonları üzerine olan çalışmalar hızlanmıştır. 1964'de 42 yaşındaki koroner endarterektomi yapılan bir hastaya operasyon esnasında zorunluluktan dolayı SV ile "bypass" yapılmış ve Johnson'ın yaptığı bu anastomoz ilk başarılı koroner "bypass" sayılır. Green 1965 yılında, İTA-LAD anastomozunu uyguladı ve bu çalışma ile bu tip anastomozun insanlarda uygulanabileceğini ve uzun dönem açıklığın mümkün olduğunu gösterdi (1). Takip eden yıllarda İTA greftinin SV greftlerine olan üstünlüğünün gösterilmesiyle beraber arteriyel greftlere olan ilgi artmış ve alternatif arteriyel greftler aranmaya başlanmıştır. Günümüzde çok sayıda merkezde, cerrahın tercihinine göre farklı greft seçimleriyle revaskülarizasyon teknikleri uygulanmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma prospektif ve vaka kontrollü bir çalışmadır. Çalışma, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi biriminde Mart 2013-Eylül 2013 tarihleri arasında yapıldı. Diyabetes Mellitus tanılı isole KABG operasyonu geçirecek toplam 40 adet hasta seçildi. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, hipertansiyon, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, kronik böbrek yetmezliği, preoperatif üre, kreatinin değerleri gibi veriler kaydedildi. Hastalardan preoperatif hazırlık amacıyla gönderilen kanlardan HbA1c testi çalışıldı. Her hastadan bir adet lithium heparinli tüplere kan alındı. Bu kanlar santrifüj edilerek -85 °C’de muhafaza edildi.

HbA1c değerleri sonucuna göre iki gruba ayrıldı. HbA1c değeri $\leq$ 6,5 olan hastalar grup I, HbA1c $>$ 6,5 olan hastalar grup II olarak kabul edildi. Santrifüj edilerek -85 °C’de saklanan kanlardan NT-proBNP (Siemens Diagnostics) testleri çalışıldı.

Hastaların damar anastomoz sayısı, sol internal mamaryan arter (LIMA) kullanılıp kullanılmadığı, kardiyopulmoner bypass süresi, krosklemp süresi gibi peroperatif veriler kaydedildi. Postoperatif dönemde inotropik destek ihtiyacı, entübe kalış süresi, ekstübe oluş saati, yoğun bakımda kalış süresi ($>$ 48 saat), toplam drenaj, postoperatif atrial fibrilasyon (AF) ritmi, nörodisfonksiyon, renal disfonksiyon, revizyon ihtiyacı, hastane mortalitesi, postoperatif pnömoni gelişmesi, yara enfeksiyonu, operasyondan sonra hastanede kalış süresi gibi bilgiler kaydedildi. Tüm verilerle HbA1c ve NT-proBNP değerlerinin sonuçları karşılaştırıldı. Grup I ve grup II arasındaki farklılıklar ve NT-proBNP değeri ile olan bağlantısı değerlendirildi.

Bu çalışma Edirne Klinik Araştırmalar Etik Kurulu onayı (Ek 1) alınarak gerçekleştirilmiş olup onaya ilişkin belgeler (Ek 2) ektedir.

CERRAHİ PROSEDÜR

Hastalara operasyon öncesi premedikasyonda 10 mg morfin hidroklorür (Galen, İstanbul, Türkiye) ve 10 mg diazepam (Deva, İstanbul, Türkiye) intramüsküler olarak uygulandı. Daha sonra anestezinin devamı fentanyl citrate (Fentanyl, Abbott, North Chicago, ABD) saatte 0,5 mg ve pancuronium (Pavulon, Organon, İstanbul, Türkiye) saatte 2 mg dozlarında intravenöz yoldan verilerek elde edildi. Sağ veya sol internal juguler ven yoluyla üç yollu santral ven kateteri (7 F, Sentia, Ayra Medikal, İstanbul, Türkiye) veya pulmoner artere termodilüsyon kateteri yerleştirildi (7,5 F Opticath, Abbott, North Chicago, IL, Amerika Birleşik Devletleri). Genellikle sağ veya sol radial arter bölgesi lidokain (Emla krem, AstraZeneca, Türkiye) ile uyuşturularak arter kanüle edilip (20 G, B-CAT2, Bıçakçılar, İstanbul, Türkiye) invaziv arter basıncı görüntülendi. Operasyon boyunca EKG (genellikle DII derivasyonu), invaziv arter basıncı, uygun kateteri olan olgularda pulmoner arter basıncı, periferik O₂ satürasyonu (SPO₂), santral venöz basınç (SVB), rektal ve özefagus sıcaklığı monitorize edildi.

Median sternotomi sonrasında genellikle sol internal torasik arter pedikülü ile hazırlandıktan sonra asendan aorta ve sağ atrial kanülasyon (kapak hastalarında bikaval kanülasyon) yapıldı. KPB’de roller pompa (Stöckert, Münih, Almanya), membran oksijenatör (D 708 Simplex Adult Fiber Oxygenator, Dideco, Mirandola, İtalya) ile normotermi veya hafif hipotermi (34-36 °C) kullanıldı. Antikoagülasyon, 300 Ü/kg dozunda kullanılan heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye) ile elde edildi. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (APZ) ile antikoagülasyon takip edildi. Ölçümler Hemochron 801 marka cihazla yapıldı. Antikoagülasyonun devamı, APZ değeri 400 sn.’nin üzerinde olacak şekilde gerekli olduğunda ek dozlarda heparin verilerek sağlandı. KPB sırasında perfüzyon hızı dk’da 2,4 L/m²/dk ve üzerinde olacak şekilde pulsatil olmayan akımla sağlandı. Kanülasyonlar sonrası KPB’ye geçirildi. Takiben asendan aortanın klemplenmesi sonrası K⁺’den zengin kan kardiyoplejisinin antegrad verilmesiyle kardiyak arrest sağlandı. Kan kardiyoplejisi 20 dk’lık aralıklarla tekrarlandı. Usulüne uygun olarak koroner bypass yapıldı. KPB’den çıkılmasını takiben heparinin nötralizasyonu 1:1-1.3 oranında protamin hidroklorür (Protamine ICN, Onko, İstanbul, Türkiye) ile yapıldı. Mediastene iki adet silikon kaplı ve toraksa bir adet lateks drenlerin konulması ve standart kanama kontrolünü takiben operasyona son verildi. Bu

drenler drenaj miktarı 100 ml/gün değerinin altına indiğinde çekildi. Bu çalışmamızda standart cerrahi tekniklerde hiçbir değişiklik yapılmadı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorovsimirnov testi ile kontrol edilmiştir. Niceliksel verilerin analizinde bağımsız örneklem t test, Mann-whitney u test kullanılmıştır. Niteliksel verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare koşulları sağlanamadığında fischer test kullanılmıştır. Analizlerde SPSS 21.0 programı kullanılmıştır.

BULGULAR

HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 <$ olan hastaların yaşı, cinsiyet dağılımı, sigara kullanım oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 3)

Tablo 3. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 <$ olan hastaların yaş, cinsiyet dağılımı, sigara kullanım oranı

		HbA1c ≤ 6,5		6,5 < HbA1c		P *
		Ort.±s.s.		Ort.±s.s.		
Yaş		59,50 ± 11,37		64,15 ± 8,80		0,156
Cinsiyet %	Kadın	8	40,0%	5	25,0%	0,311
	Erkek	12	60,0%	15	75,0%	
Sigara Kullanımı %	Yok	9	45,0%	11	55,0%	0,527
	Var	11	55,0%	9	45,0%	
Ki-kare test / Bağımsız örneklem t test						

Ki-kare test / Bağımsız örneklem t test

HbA1c: Hemoglobin A1c:

*: $p < 0,05$ istatistiksel yönden anlamlı fark ; % Ki-kare / Bağımsız örneklem testi

HbA1c $\leq 6,5$ olan grupta üre ve Cr değeri $6,5 <$ HbA1c olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 <$ olan hastaların EF, NTproBNP değeri, damar sayısı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 4, Şekil 2, Şekil 3)

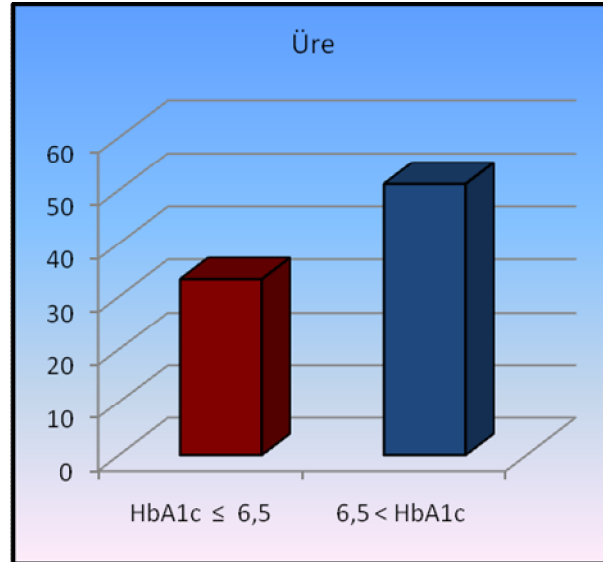
Tablo 4. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 <$ olan hastaların Üre, Cr, EF, NT-proBNP, damar sayısı oranları

	HbA1c $\leq 6,5$ Ort.±s.s.	$6,5 <$ HbA1c Ort.±s.s.	P*
Üre	33,24 $\pm$ 8,36	51,15 $\pm$ 23,88	0,003
Cr	0,84 $\pm$ 0,22	1,26 $\pm$ 0,95	0,020
EF	61,55 $\pm$ 8,52	55,75 $\pm$ 11,71	0,181
NTproBNP	604,35 $\pm$ 1032,11	2776,51 $\pm$ 6009,87	0,051
Damar sayısı	2,55 $\pm$ 0,76	2,80 $\pm$ 1,11	0,530

Mann-whitney u test / Bağımsız örneklem t test

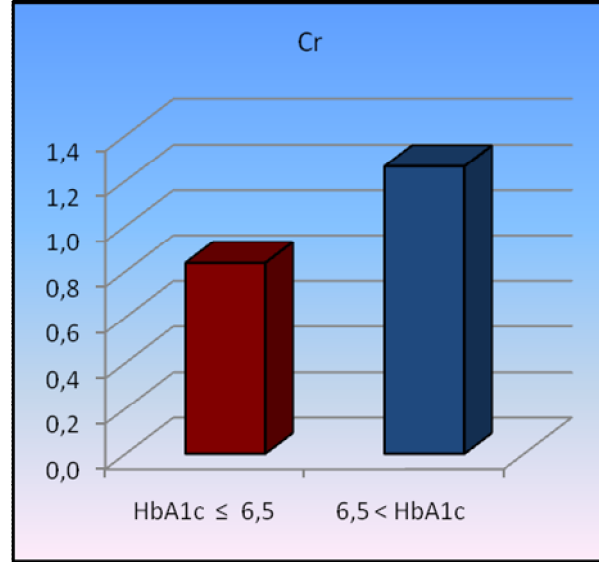
Cr: Kreatinin **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu **NT-proBNP:** N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide
HbA1c: Hemoglobin A1c

* : $p < 0.05$ istatistiksel yönden anlamlı fark



HbA1c: Hemoglobin A1c

Şekil 2. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 <$ olan hastaların üre oranları



HbA1c: Hemoglobin A1c; **Cr:** Kreatinin

Şekil 3. HbA1c değeri ≤ 6,5 ve 6,5 < olan hastaların kreatinin oranı

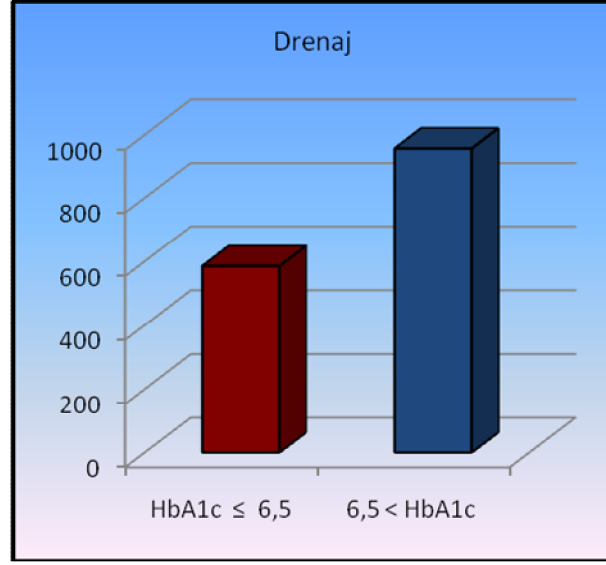
HbA1c ≤ 6,5 olan grupta drenaj değeri ve postop yatış süresi 6,5 < HbA1c olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 5, Şekil 4-5) HbA1c değeri ≤ 6,5 ve 6,5 < olan hastaların aort klemp zamanı, total perfuzyon zamanı, entübasyon süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 5)

Tablo 5. HbA1c değeri ≤ 6,5 ve 6,5 < olan hastaların peroperatif ve postoperatif verilerinin karşılaştırılması

	HbA1c ≤ 6,5 Ort.±s.s.	6,5 < HbA1c Ort.±s.s.	p*
Aort klemp zamanı	68,85 ± 40,75	61,20 ± 25,99	0,483
Total perfuzyon zamanı	123,10 ± 59,05	104,90 ± 38,25	0,255
Entübasyon süresi	8,90 ± 2,34	35,20 ± 71,82	0,062
Extübasyon süresi	4,20 ± 1,54	18,40 ± 52,51	0,054
Drenaj	585,00 ± 134,85	957,50 ± 550,42	0,001
Postop yatış	6,20 ± 0,83	8,65 ± 6,20	0,002

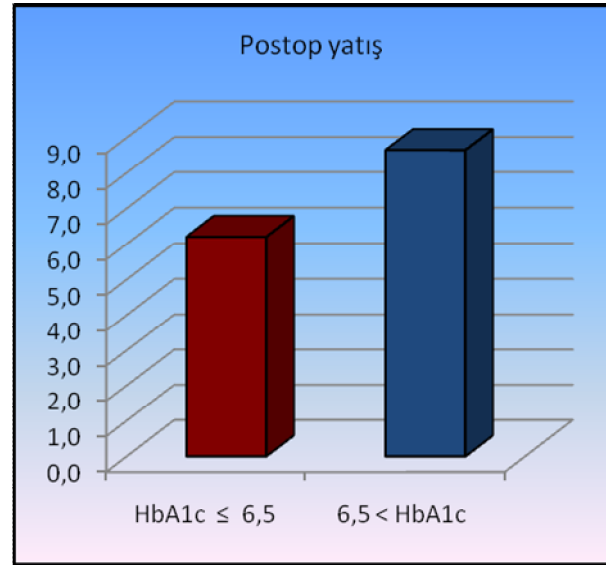
Mann-whitney u test / Bağımsız örneklem t test

HbA1c: Hemoglobin A1c; *: $p < 0,05$ istatistiksel yönden anlamlı fark



HbA1c: Hemoglobin A1c

Şekil 4. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 <$ olan hastaların postoperatif drenaj oranları



HbA1c: Hemoglobin A1c: **Postop:** Postoperatif

Şekil 5. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 <$ olan hastaların postoperatif yatış oranları

HbA1c $\leq 6,5$ olan grupta inotrop oranı $6,5 <$ HbA1c olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 <$ olan grupta hiperlipidemi, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, LMCA Lezyonu görülme oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. (Tablo 6, Şekil 6)

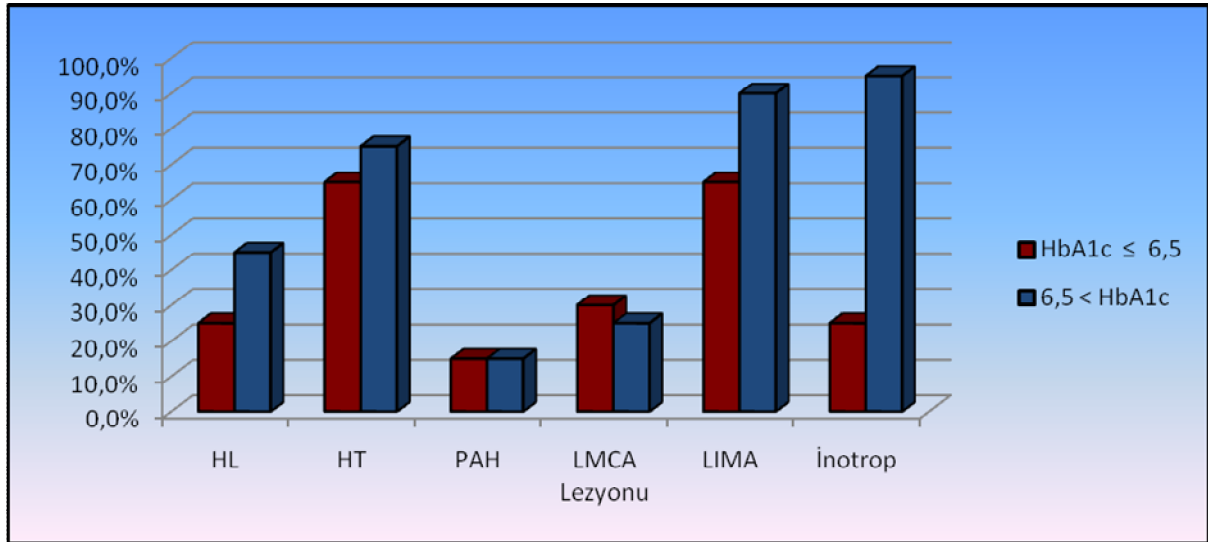
Tablo 6. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 < \text{olan hastaların preoperatif özellikleri, LİMA kullanım oranı ve postoperatif inotrop ihtiyacının karşılaştırılması}$

	HbA1c $\leq 6,5$		6,5 < HbA1c		p*
	n	%	n	%	
HL	5	25,0%	9	45,0%	0,185
HT	13	65,0%	15	75,0%	0,490
PAH	3	15,0%	3	15,0%	1,000
LMCA Lezyonu	6	30,0%	5	25,0%	0,723
LİMA	13	65,0%	18	90,0%	0,058
İnotrop	5	25,0%	19	95,0%	0,000

Ki-kare test

HbA1c: Hemogloblin A1c; **HL:** Hiperlipidemi ; **HT:** Hipertansiyon ; **PAH:** Periferik Arter Hastalığı ; **LMCA:** Sol Ana Koroner Arter; **LİMA:** Sol İnternal Mamaryan Arter **İnotrop:** İnotropik İlaç ihtiyacı

* : p<0.05 istatistiksel yönden anlamlı fark



HL: Hiperlipidemi ; **HT:** Hipertansiyon ; **PAH:** Periferik Arter Hastalığı ; **LMCA:** Sol Ana Koroner Arter; **LİMA:** Sol İnternal Mamaryan Arter **İnotrop:** İnotropik İlaç ihtiyacı

Şekil 6. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 < \text{olan hastaların preoperatif özellikleri, LİMA kullanım oranı ve postoperatif inotrop ihtiyacının karşılaştırılması}$

HbA1c $\leq 6,5$ olan grupta yoğun bakım ünitesinde kalım oranı ve mortalite 6,5 < HbA1c olan gruptan anlamlı (p < 0,05) olarak daha düşüktü. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve 6,5 < olan grupta nörodisfonksiyon oranı, renal disfonksiyon oranı, postop atrial fibrilasyon, postoperatif pnomoni görülme oranı anlamlı (p < 0,05) farklılık göstermemiştir. Her iki grupta revizyon ve yara yeri enfeksiyonu görülmedi. (Tablo 7, Şekil 7)

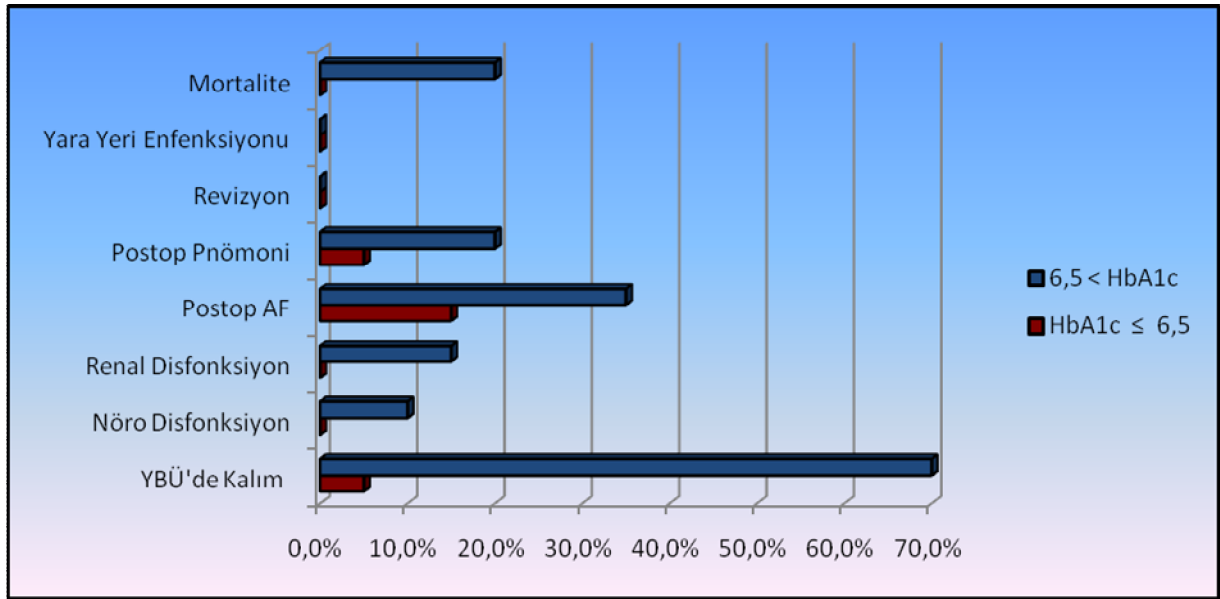
Tablo 7. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 < \text{HbA1c}$ olan hastaların postoperatif özelliklerinin karşılaştırılması

	HbA1c $\leq 6,5$		6,5 < HbA1c		P [*]
	n	%	n	%	
YBÜ'de Kalım	1	5,0%	14	70,0%	0,000
Nöro Disfonksiyon	0	0,0%	2	10,0%	0,487
Renal Disfonksiyon	0	0,0%	3	15,0%	0,231
Postop AF	3	15,0%	7	35,0%	0,144
Postop Pnömoni	1	5,0%	4	20,0%	0,151
Revizyon	0	0,0%	0	0,0%	-
Yara Yeri Enfeksiyonu	0	0,0%	0	0,0%	-
Mortalite	0	0,0%	4	20,0%	0,038

Ki-kare test (Fischer test)

HbA1c: Hemogloblin A1c: **YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi **AF:** Atrial Fibrilasyon

*p<0.05 istatistiksel yönden anlamlı fark



HbA1c: Hemogloblin A1c: **YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi **AF:** Atrial Fibrilasyon

*p<0.05 istatistiksel yönden anlamlı fark

Şekil 7. HbA1c değeri $\leq 6,5$ ve $6,5 < \text{HbA1c}$ olan hastaların postoperatif özelliklerinin karşılaştırılması

NT-proBNP değeri ≤ 125 ve $125 < \text{NT-proBNP}$ olan hastaların cinsiyet dağılımı, sigara kullanım oranı anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. NT-proBNP ≤ 125 olan grupta hastaların yaşı $125 < \text{NT-proBNP}$ olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 8)

Tablo 8. NT-proBNP değeri ≤ 125 ve $125 <$ olan hastaların cinsiyet dağılımı, sigara kullanım oranı

		NTproBNP ≤ 125		125 < NTproBNP		p*
		Ort.±s.s.		Ort.±s.s.		
Yaş		57,00 ± 9,74		64,42 ± 9,82		0,028
Cinsiyet	Kadın	6	42,9%	7	26,9%	0,305
	Erkek	8	57,1%	19	73,1%	
Sigara Kullanımı	Yok	5	35,7%	15	57,7%	0,185
	Var	9	64,3%	11	42,3%	

Ki-kare test / Bağımsız örneklem t test

NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

*p<0.05 istatistiksel yönden anlamlı fark

NT-proBNP değeri ≤ 125 ve $125 <$ olan hastaların üre değeri, HbA1c değeri, damar sayısı anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir. NT-proBNP ≤ 125 olan grupta hastaların Cr değeri 125 < NT-proBNP olan gruptan anlamlı (p < 0,05) olarak daha düşüktü. NT-proBNP ≤ 125 olan grupta hastaların EF değeri 125 < NT-proBNP olan gruptan anlamlı (p < 0,05) olarak daha yüksekti.(Tablo 9, Şekil 8, Şekil 9)

Tablo 9. NT-proBNP değeri ≤ 125 ve $125 <$ olan hastaların üre, kreatinin değeri, ejeksiyon fraksiyonu, HbA1c değeri, damar sayısı oranları

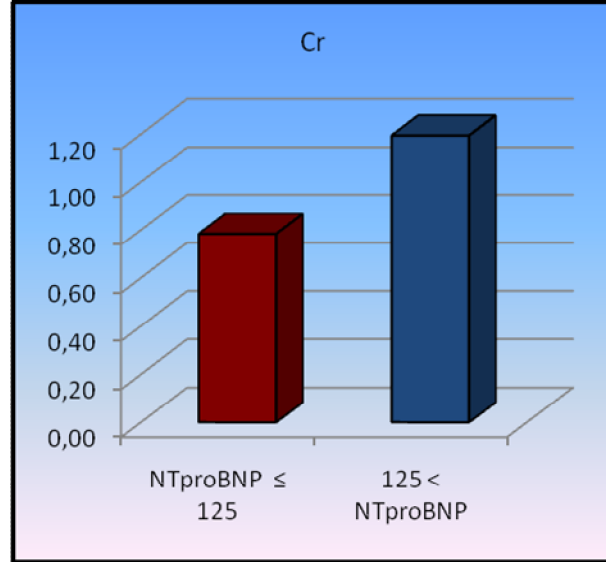
	NTproBNP ≤ 125	125 < NTproBNP	p *
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Üre	34,21 ± 12,23	46,49 ± 21,95	0,061
Cr	0,78 ± 0,16	1,19 ± 0,85	0,004
EF	64,00 ± 8,66	55,77 ± 10,45	0,016
HbA1c	6,39 ± 1,27	7,51 ± 2,04	0,070
Damar sayısı	2,79 ± 0,97	2,62 ± 0,94	0,664

Mann-whitney u test / Bağımsız örneklem t test

NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide ; **Cr:** Kreatinin ; **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu;

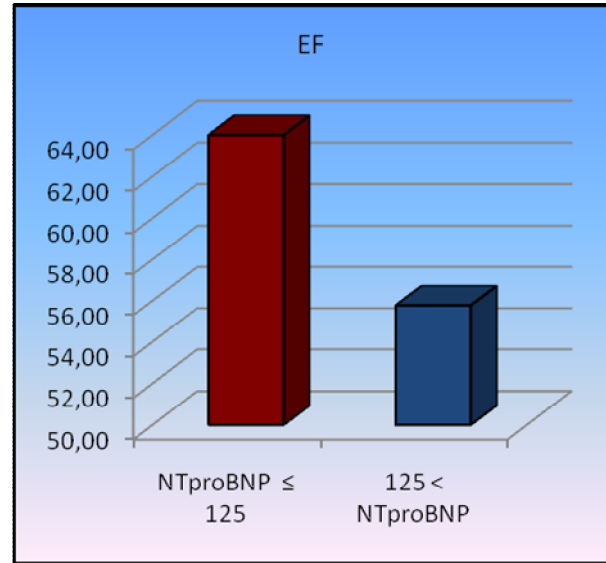
HbA1c: Hemogloblin A1c: **Damar sayısı:** Kullanılan damar sayısı:

*p<0.05 istatistiksel yönden anlamlı fark



NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide ; **Cr:** Kreatinin

Şekil 8. NT-proBNP değeri ≤ 125 ve 125 < olan hastaların kreatinin oranları



NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide ; **EF:** Ejeksiyon Fraksiyonu

Şekil 9. NT-proBNP değeri ≤ 125 ve 125 < olan hastaların üre ejeksiyon fraksiyonu oranları

NT-proBNP değeri ≤ 125 ve 125 < olan hastaların total perfüzyon zamanı, entübasyon süresi, ekstübasyon süresi, drenaj değeri, postoperatif yatış süresi anlamlı ($p > 0,05$) farklılık göstermemiştir. NT-proBNP ≤ 125 olan grupta hastaların aort klemp zamanı 125 < NT-proBNP olan gruptan anlamlı ($p < 0,05$) olarak daha düşüktü. (Tablo 10)

Tablo 10. NT-proBNP değeri ≤ 125 ve $125 <$ olan hastaların peroperatif ve postoperatif verilerinin karşılaştırılması

	NTproBNP ≤ 125	125 < NTproBNP	p*
	Ort.±s.s.	Ort.±s.s.	
Aort klemp zamanı	50,71 ± 16,81	72,73 ± 38,42	0,049
Total perfuzyon zamanı	97,07 ± 27,82	123,12 ± 56,96	0,117
Entubasyon süresi	11,21 ± 8,60	27,88 ± 63,73	0,540
Extubasyon süresi	6,50 ± 6,95	13,88 ± 46,18	0,848
Drenaj	646,43 ± 201,40	838,46 ± 514,84	0,382
Postop yatış	6,50 ± 1,29	7,92 ± 5,53	0,217

Mann-whitney u test / Bağımsız örneklem t test

NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

*: p<0.05 istatistiksel yönden anlamlı fark

NT-proBNP değeri ≤ 125 ve $125 <$ olan hastaların hiperlipidemi, hipertansiyon, periferik arter hastalığı , LMCA lezyonu, LIMA kullanılma oranı anlamlı (p > 0,05) farklılık göstermemiştir. NT-proBNP ≤ 125 olan grupta inotrop kullanım oranı $125 <$ NT-proBNP olan gruptan anlamlı (p < 0,05) olarak daha düşüktü. (Tablo 11, Şekil 10)

Tablo 11. NT-proBNP değeri ≤ 125 ve $125 <$ olan hastaların preoperatif özellikleri, LİMA kullanım oranları ve postoperatif inotrop ihtiyaçlarının karşılaştırılması

	NTproBNP ≤ 125		125 < NTproBNP		p*
	n	%	n	%	
HL	7	50,0%	7	26,9%	0,144
HT	9	64,3%	19	73,1%	0,563
PAH	3	21,4%	3	11,5%	0,403
LMCA Lezyonu	3	21,4%	8	30,8%	0,528
LİMA	13	92,9%	18	69,2%	0,088
İnotrop	5	35,7%	19	73,1%	0,021

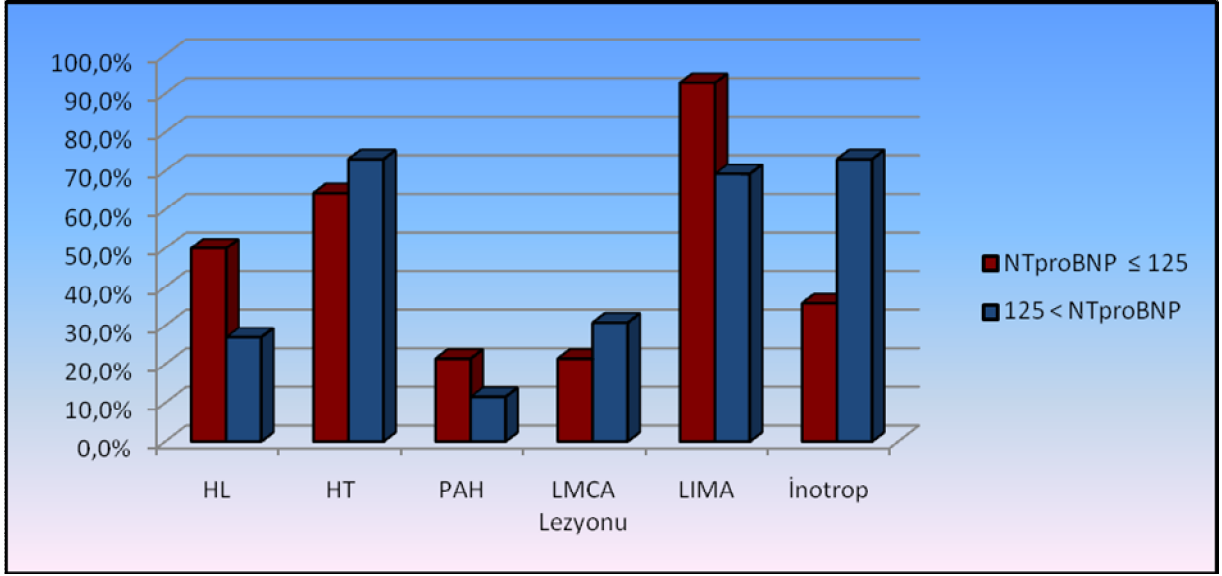
Ki-kare test

NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; **HL:** Hiperlipidemi ; **HT:** Hipertansiyon ;

PAH: Periferik Arter Hastalığı ; **LMCA:** Sol Ana Koroner Arter; **LİMA:** Sol İnternal Mamaryan Arter

İnotrop: İnotropik ilaç ihtiyacı

*: p<0.05 istatistiksel yönden anlamlı fark



NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; **HL:** Hiperlipidemi ; **HT:** Hipertansiyon ; **PAH:** Periferik Arter Hastalığı ; **LMCA:** Sol Ana Koroner Arter; **LİMA:** Sol İnternal Mamaryan Arter
İnotrop: İnotropik İlaç ihtiyacı

*p<0.05 istatistiksel yönden anlamlı fark

Şekil 10. NT-proBNP değeri ≤ 125 ve 125 < olan hastaların preoperatif özellikleri, LİMA kullanım oranları ve postoperatif inotrop ihtiyaçlarının karşılaştırılması

NT-proBNP değeri ≤ 125 ve 125 < olan hastaların yoğun bakım ünitesinde kalım oranı, nörodisfonksiyon görülme oranı, renal disfonksiyon oranı, postoperatif pnömoni oranı, mortalite oranı anlamlı (p>0,05) farklılık göstermemiştir. NT-proBNP ≤ 125 olan grupta postoperatif atrial fibrilasyon görülme oranı 125 < NT-proBNP olan gruptan anlamlı (p < 0,05) olarak daha düşüktü. Her iki grupta revizyon ve yara yeri enfeksiyonu görülmedi. (Tablo 12, Şekil 11)

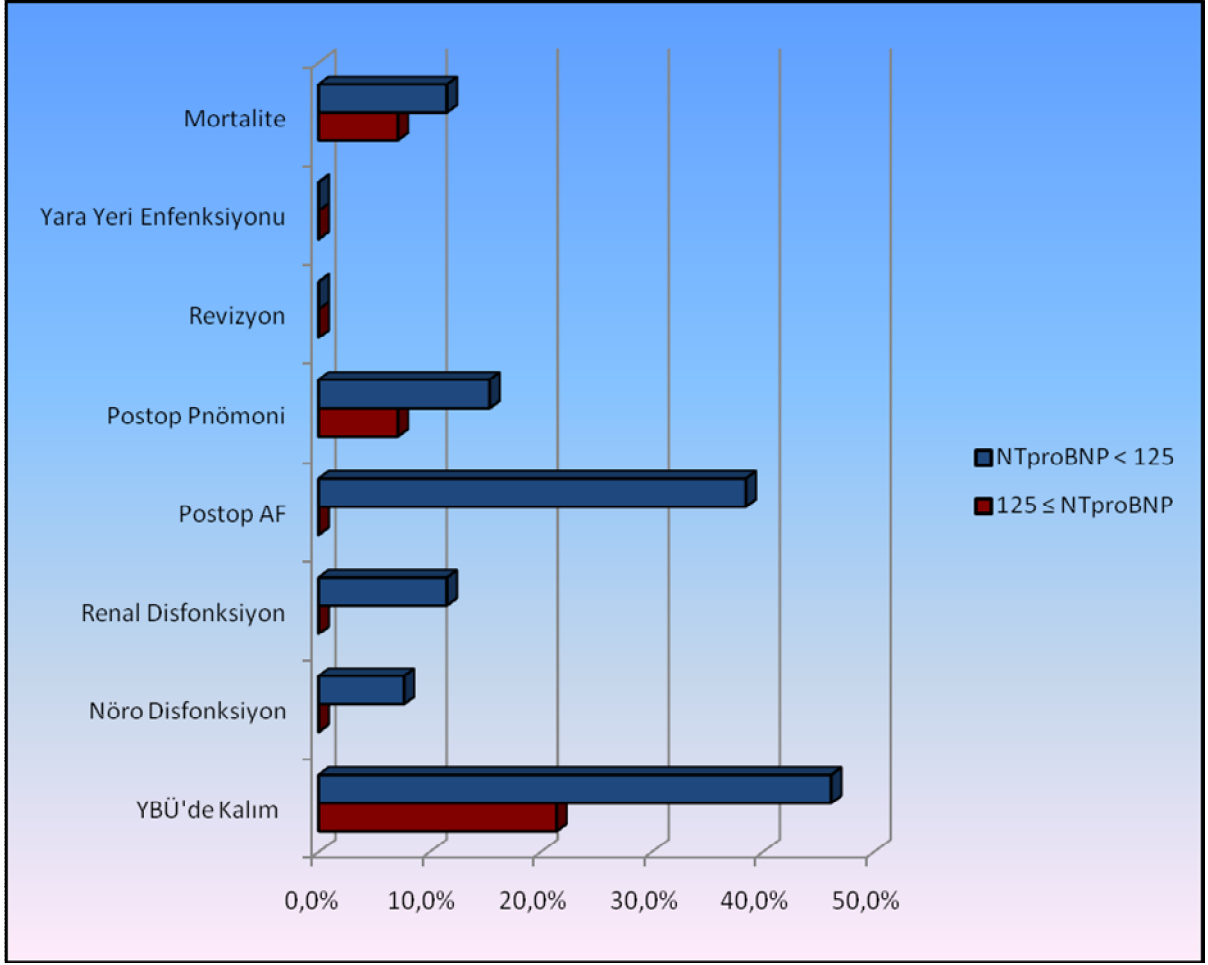
Tablo 12. NT-proBNP değeri ≤ 125 ve 125 < olan hastaların postoperatif özelliklerinin karşılaştırılması

	125 ≤ NTproBNP		NTproBNP < 125		P *
	n	%	n	%	
YBÜ'de Kalım	3	21,4%	12	46,2%	0,123
Nöro Disfonksiyon	0	0,0%	2	7,7%	0,287
Renal Disfonksiyon	0	0,0%	3	11,5%	0,539
Postop AF	0	0,0%	10	38,5%	0,007
Postop Pnömoni	1	7,1%	4	15,4%	0,640
Revizyon	0	0,0%	0	0,0%	-
Yara Yeri Enfeksiyonu	0	0,0%	0	0,0%	-
Mortalite	1	7,1%	3	11,5%	1,000

Ki-kare test (Fischer test)

NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; **YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi **AF:** Atrial Fibrilasyon

*: $p < 0.05$ istatistiksel yönden anlamlı fark



NT-proBNP: N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide; **YBÜ:** Yoğun Bakım Ünitesi **AF:** Atrial Fibrilasyon

Şekil 11. NT-proBNP değeri ≤ 125 ve $125 <$ olan hastaların postoperatif özelliklerinin karşılaştırılması

TARTIŞMA

Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak uygulanan koroner bypass cerrahisinde amaç yaşam kalitesini yükseltmek ve uzun bir hayat sağlamaktır. Diyabetes Mellitus'un yaşam kalitesine olan etkisini inceleyen pek çok çalışma yapılmıştır (Şekil 12).

Tip 2 DM'de en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır (KVH). Diyabet bir KVH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir (19,39). Tip 2 DM'de KVH riski prelinik diyabet döneminden itibaren başlamaktadır.

Diyabetik hastalarda perioperatif risk daha fazladır (19,40). Diyabetik hastaları opere edecek cerrahlar ve anesteziyolojistler diyabetle alakalı risklerden ve diyabetik hastanın cerrahisi ve anestezisi hakkındaki risklerden haberdar olmalılardır.

Diyabetik hastalarda postoperatif miyokard infarktüsü riski artmıştır (19). Daha kötü demografik ve klinik karakteristiğe sahip olmalarına rağmen diyabetik hastalarda koroner arter cerrahisi düşük mortalite ve morbiditeye sahiptir (19,41). Uzun dönem sağ kalma oranları diyabetik olmayan hastalara göre daha düşüktür (42,43). Otonomik nöropatiye bağlı kardiyak arrest gelişebilir.

Diyabetik nefropatisi olan hastalarda postoperatif komplikasyon ve mortalite oranı artmıştır (44,45).

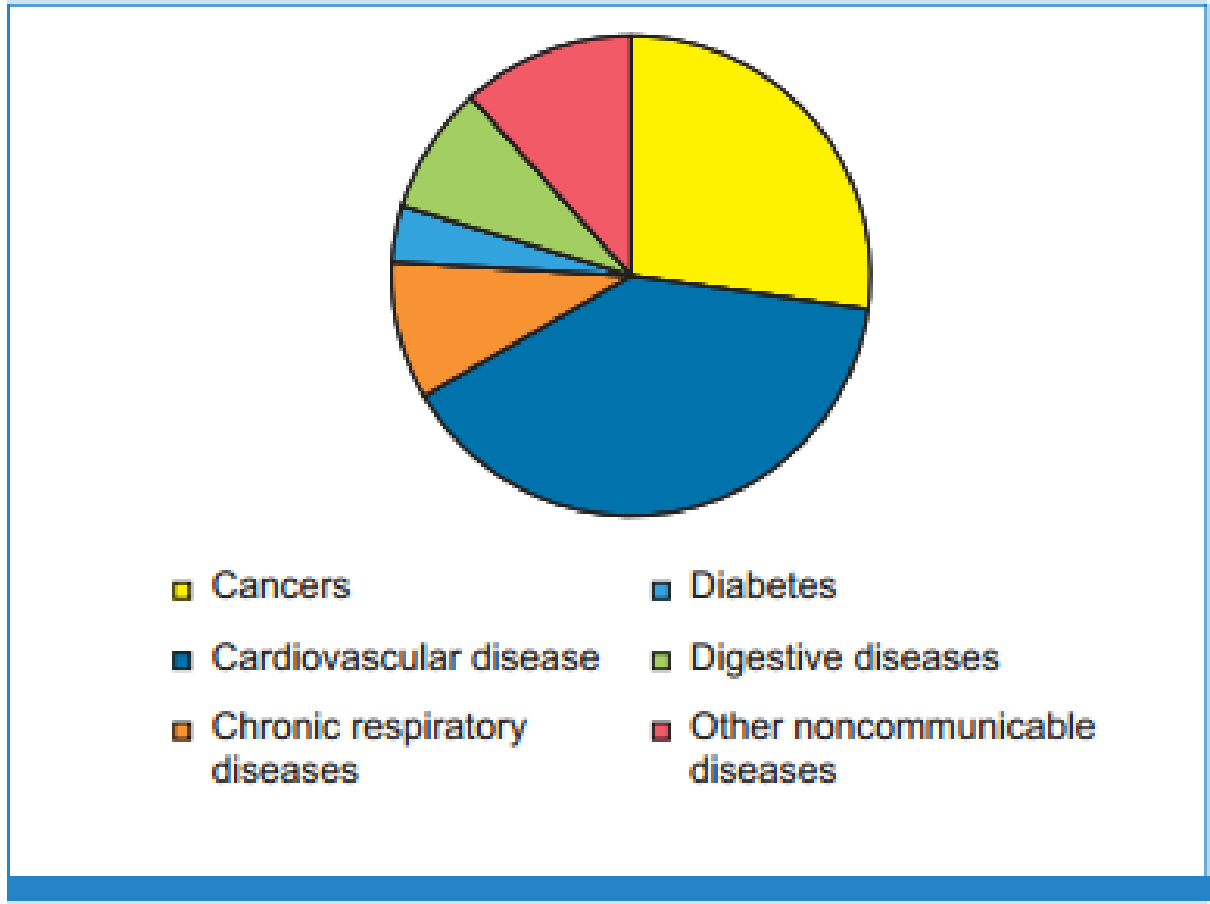
Diyabetik hastalarda postoperatif inme riski ve alt ekstremité problemleri artmıştır (46,47). Postoperatif yara enfeksiyonu ve diğer enfeksiyon riski diyabetik hastalarda daha fazladır (48). Kalp cerrahisi sonrasında diyabetik hastalarda yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede yatış süresi daha uzundur (49,50).

Kardiyopulmoner by-pass sırasında verilen glukozdan zengin solüsyonlar ve inotrop ajanlar ile hipotermi bu hastalarda insülin gereksinimini belirgin olarak yükseltmektedir. Bu hastalarda Glukoz- İnsülin – Potasyum (GIK) solüsyonu ile yeterli kontrol sağlanamayabilir. Glukoz ve insülinin ayrı olarak verilmesi ve kan glukozunun daha sık aralıklar ile kontrol

edilmesi gerekmektedir. İntraoperatif kan glukoz kontrolünün bozulması kalp cerrahisi sonrasında olumsuz sonuçlar doğurmaktadır (51).

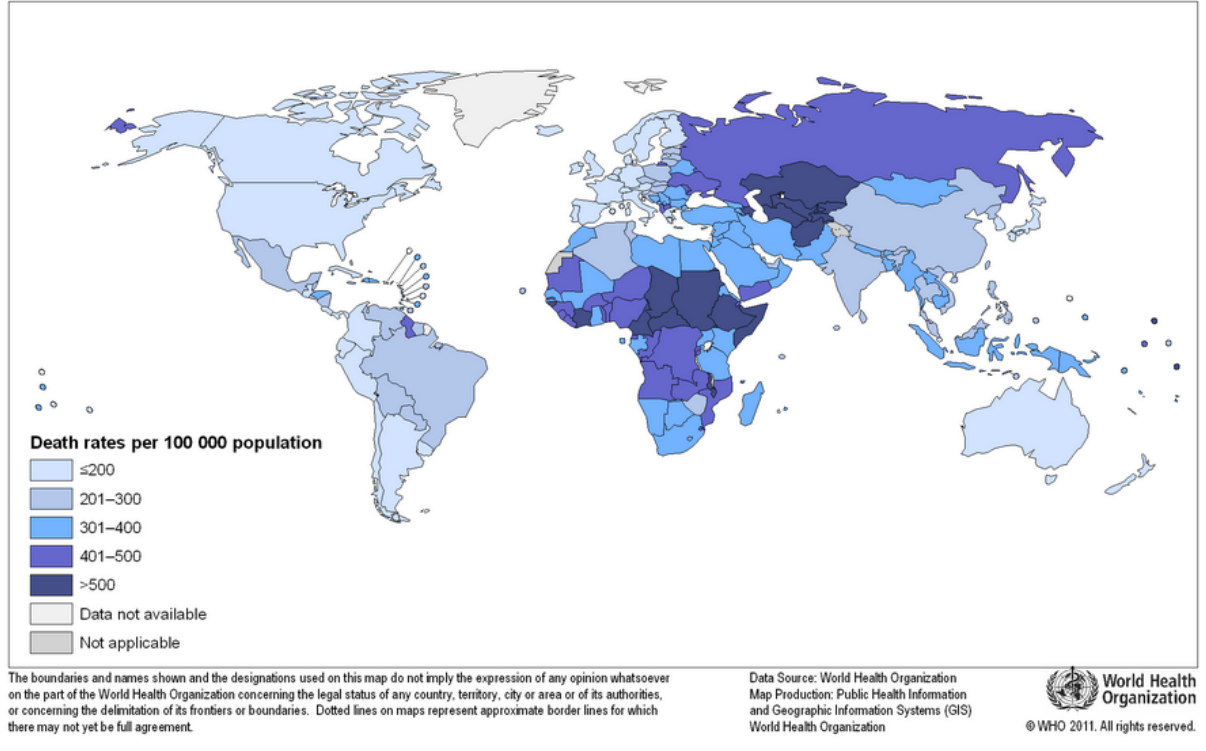
Operasyon sırasında glukoz infüzyon hızı düşük tutulmalı, ancak daha sonra hemen konvansiyel dozlara çıkılmalıdır. Açık kalp ameliyatı sırasında glukoz, insülin ve potasyum kullanılmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, bu şekilde takip edilen hastalarda inotrop ajan gereksiniminin azaldığı, ventilasyon süresinin kısaldığı, atrial fibrilasyon riskinin daha düşük olduğu ve hastanede kalma süresinin kısaldığı bildirilmiştir (51).

Diyabetes Mellitus dünyadaki erişkin nüfusun önde gelen mortalite ve morbidite nedenlerinden birisi olup (Şekil 12-13) koroner bypass cerrahisi uygulanan hastalarda operasyon sırasında ve sonrasında başarıyı etkileyen önemli bir sorundur (19,52,53). American Diyabetes Association (ADA) diyabetik hastalarda uzun dönem glisemik kontrolü takibi için kan HbA1c'yi önermektedir (52). Kanımızdaki alyuvarlar görevi oksijen taşımak olan hemoglobin isimli maddeyi içerirler. Dolaşıma katılan alyuvarların ömrü ortalama 120 gündür. Alyuvarlarda bulunan hemoglobin, kan şekere maruz kaldığında glikozillenme denilen bir reaksiyon gerçekleşir. Alyuvarların ömrü olan 120 gün boyunca, hemoglobinin glikozillenme oranı kan şekeri değerlerine paralel olarak artar. Hemoglobin A_{1c} testi de yukarıda bahsedilen glikozillenme oranını ölçmektedir. Kan şekeri değerleri yüksek seyrettikçe, hemoglobin moleküllerinin glikozillenme oranı da artar ve dolayısıyla hemoglobin A_{1c} seviyesi artar. Dolayısıyla HbA1c kısa dönemli kan şekeri değişikliklerinden etkilenmez ve bize tahlilden önceki 3-4 aya ait kan şekeri profili hakkında fikir verir (3,52). American Diyabetes Association (ADA), diyabetik hastalarda ideal HbA1c seviyesini 6,5 ve altı olarak kabul etmektedirler (Şekil 14).

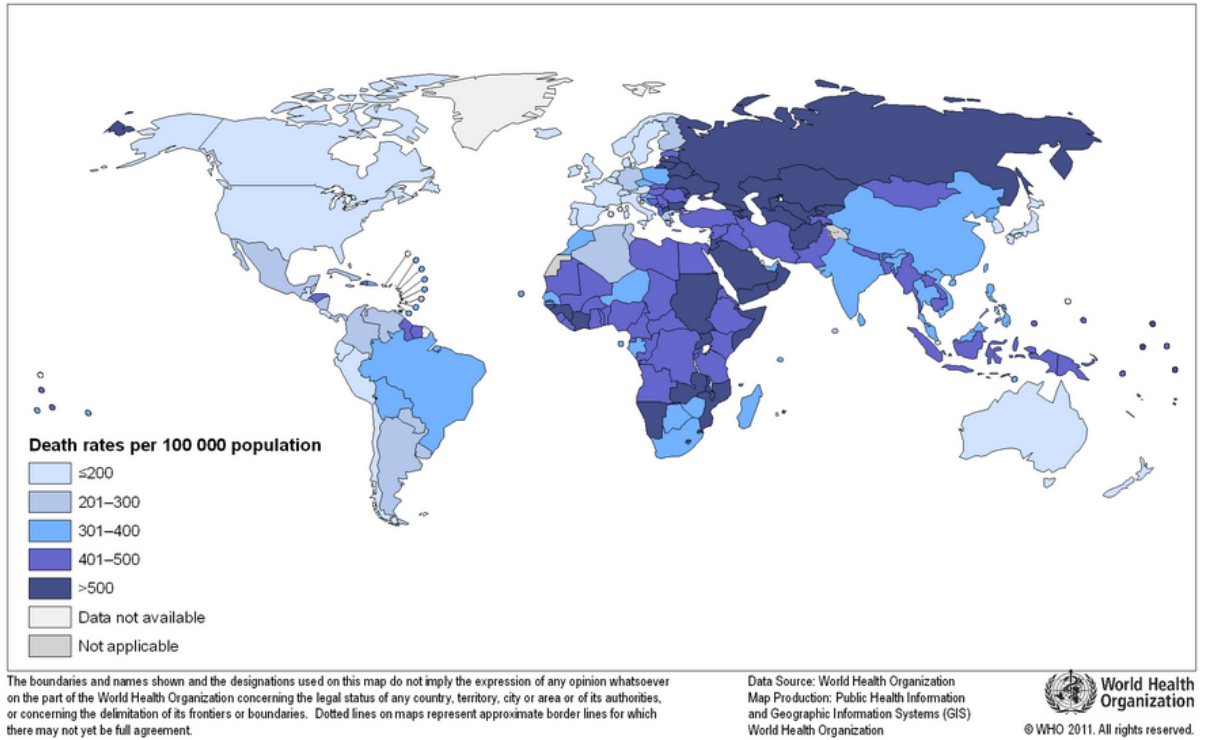


Şekil 12. 70 yaşın altındakilerde koroner arter hastalığı dışındaki ölüm sebepleri (WHO- Dünya sağlık örgütü 2008)

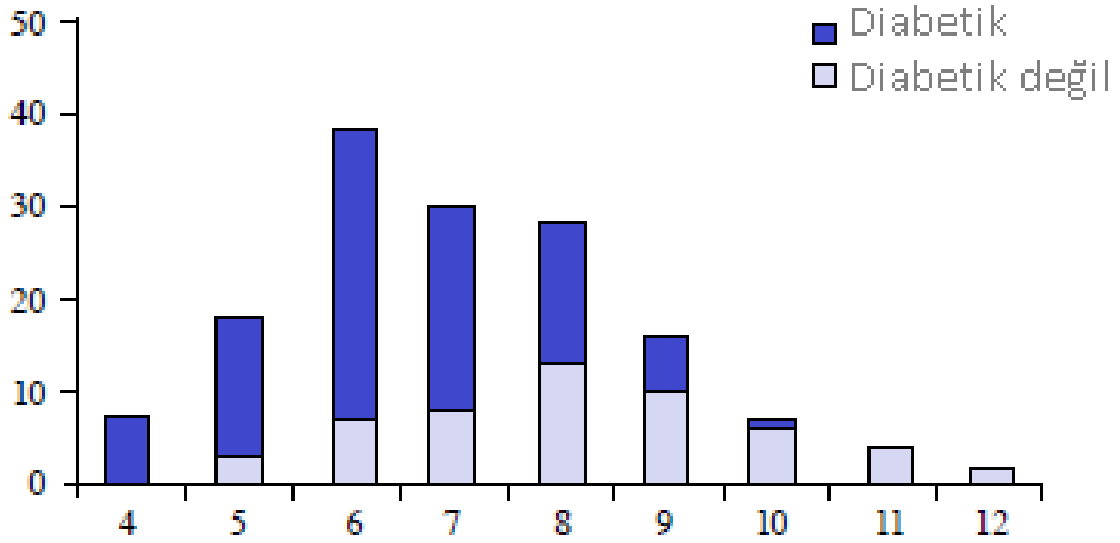
**Cardiovascular diseases and diabetes, death rates per 100 000 population, age standardized
Females, 2008**



**Cardiovascular diseases and diabetes, death rates per 100 000 population, age standardized
Males, 2008**



Şekil 13. Dünya Sağlık Örgütü'nün Kadın ve Erkeklerin Kalp Damar Hastalıkları Ve Diyabet Sebebiyle Ölüm Oranları



x- eksen: HbA1c yüzde değeri ; y-ekseni : Hasta sayısı

Şekil 14. Hastanın diyabetik durumuna göre HbA1c seviyeleri

Çalışmamız diyabet tanısı almış 40 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar diyabeti regüle olan ve olmayan iki gruba ayrılmıştır. Gruplar HbA1c seviyelerine göre ayarlanmıştır. Diyabeti regüle olan hastalar HbA1c değeri 6,5’den küçük veya eşit olan hastalar olarak kabul edilirken, diyabeti regüle olmayan hastalar HbA1c değeri 6,5’den yüksek olanlar olarak kabul edilmiştir. Bu amaçla, $HbA1c \leq 6,5$ (HbA1c değeri 6,5’den küçük veya eşit olan hastalar) ve $6,5 > HbA1c$ (HbA1c değeri 6,5’den yüksek olan hastalar) olmak üzere hastalar iki ayrı gruba ayrıldı. Her iki grup arasında yaş, cinsiyet sigara kullanım öyküsü, preoperatif üre kreatinin değerleri, ejeksiyon fraksiyonu, LMCA lezyonu içermesi gibi özellikler ve hiperlipidemi, hipertansiyon, kronik böbrek yetmezliği ve periferik arter hastalığı gibi komorbiditeler benzer özellik göstermekte idi.

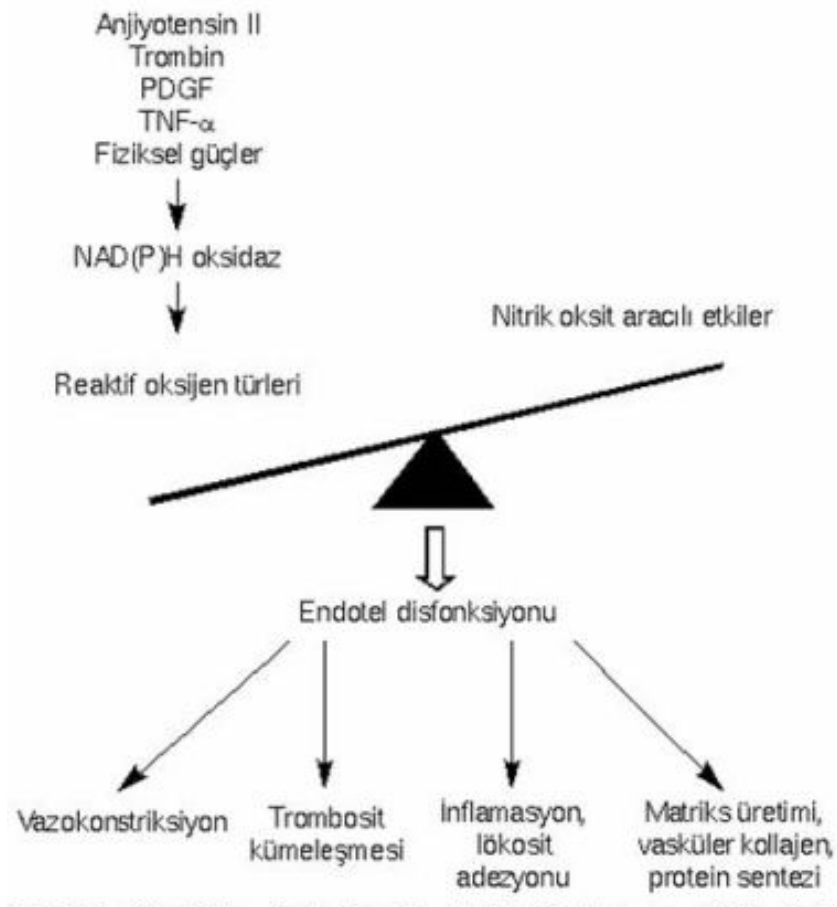
Çalışmamıza dahil edilen 40 diyabetik hastadan preoperatif gönderilen kanlardan üre, kreatinin, HbA1c ve NT-proBNP değerleri çalışıldı. Peroperatif hastaya yapılan bypass damar sayısı, aort klemp zamanı, total perfüzyon zamanı, LIMA kullanımı gibi veriler kaydedildi. Postoperatif dönemde ise entübasyon süresi, ekstübasyon süresi, toplam drenaj, postoperatif yatış süresi, inotrop ihtiyacı, yoğunbakım ünitesinde kalış süresi, nörodisfonksiyon, renal disfonksiyon, postoperatif atrial fibrilasyon, postoperatif pnömoni görülme oranı, revizyon oranı, yara yeri enfeksiyonu ve hastane mortalitesi gibi veriler not edildi.

Çalışmamıza dahil edilen hastalarda üre ve kreatinin oranı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde HbA1c değeri 6,5'dan büyük ($6,5 < \text{HbA1c}$) olan grupta daha yüksek bulunmuştur. Diyabetes Mellitus, akut ve kronik komplikasyonlarla seyreden bir hastalıktır ve kronik dejeneratif komplikasyonlar, en ciddi sağlık sorunlarını oluşturmaktadır (19,54). Uzun süre diyabeti olan olgularda tüm damarlarda bozukluklar gelişmektedir. Değişiklikler vasküler hücreleri ve bunların bazal membranlarını tutar. Bütün mikrovasküler yapılar tutulmuş olmasına karşın, klinik olarak ancak retina, renal glomerüller ve büyük sinirlerde patoloji ortaya çıkar (54). Böbrekler diyabetin başta gelen ve en önemli hedef organlarından biridir. Böbrek yetmezliği, diyabete bağlı ölüm nedenleri arasındadır. Klinik bulguların ve deneysel çalışmaların çoğu, diyabetik komplikasyonların metabolik bozukluklar, özellikle de hiperglisemi sonucu olduğunu işaret ederek hiperglisemi ile uzun süreli diyabetin komplikasyonları arasında bağlantı kurmaktadır.

Diyabetik nefropati insüline bağımlı diyabetik hastaların yaklaşık olarak 1/3 'ünde ortaya çıkar. Kronik diyaliz ve transplantasyon gerektiren son dönem böbrek hastalığına tek başına neden olur (55). Diyabetik nefropati hemodinamik ve metabolik faktörlerin etkileşimiyle oluşur (56). Diyabetik nefropati gelişiminin önemli nedenlerinden biri de hormonal faktörlerdir. Yapılan araştırmalarda Renin Anjiotensin Aldosteron Sistemi ve Büyüme Hormonunun (BH) diyabetik nefropati gelişiminde önemli rol oynadığı gösterilmiştir. Diyabetik nefropatiye bağlı Kronik Böbrek Hastalığında en fazla kullanılan anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) oksidatif stres ve renal koruma üzerine olan etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur. ACEİ ve ARB'lerin gerek sistemik ve gerekse sadece böbrekte olsun, NADPH oksidaz inhibisyonu ile (57,58) O₂ düzeyini düşürerek (59) okside LDL düzeyinde (60) ve ileri glikolizasyon son ürünlerinde (AGE) azalma yaparak oksidatif yükü azalttıkları gösterilmiştir (61,62).

Oksidatif stres; vücuttaki oksidanlar ve antioksidanlar arasındaki dengenin oksidanlar lehine değişmesiyle oluşan çeşitli moleküler değişikliklerin ifadesidir (63). Oksidatif stresin özellikle yaşlanma, diyabet, üremi, kardiyovasküler hastalıklar, malnütrisyon ve kanser gibi durumlarda önemi ortaya konulmuştur (63,64). Angiotensinojen II'nin renal ve kardiyovasküler sistemlerde oksidatif stresini uyardığı gösterilmiştir. Anjiyotensin I (AT 1) reseptörü aracılığı ile damar düz kas hücresi ve glomerüler mezangiyal hücrelerde NADPH yapımı artar. Bu da, yüksek aktiviteye sahip bir oksijen molekülü olan süperoksitin oluşmasına neden olur (64). Proinflamatuvar olan süperoksit lokal doku zedelenmesine yol

açar. Nitrik oksit (NO) ile reaksiyona girerek başka toksik radikallere dönüştür ve NO'nun fonksiyonu bozulur. Güçlü bir vazodilatör olan ve glomerüler hemodinami regülasyonunda önemli rol alan NO'nun antiproliferatif ve antitrombotik etkileri de azalmaktadır. Oksidatif strese ilaveten BH' da, diyabetik mikroanjiyopatinin oluşumunda rol almaktadır. Ayrıca, BH ve IGF'nin diyabetik nefropatide patojenik bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (19,65). Diyabetik nefropatiye bağlı kronik böbrek hastalığında en fazla kullanılan anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) ve anjiyotensin reseptör blokerlerinin (ARB) oksidatif stres ve renal koruma üzerine olan etkileri birçok çalışmaya konu olmuştur (Şekil 15).



Şekil 15. Vasküler fonksiyonda oksidatif stres ve nitrik oksit dengesi

ACEİ ve ARB'lerin gerek sistemik ve gerekse sadece böbrekte olsun, NADPH oksidaz inhibisyonu ile superosit düzeyini düşürerek okside LDL düzeyinde (60) ve ileri glikolizasyon son ürünlerinde (AGE) azalma yaparak oksidatif yükü azalttıkları gösterilmiştir (61).

Üre, kreatinin böbrek fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan laboratuvar testleridir. Bu değerlerin yüksek seyretmesi böbrek fonksiyonlarının zarar gördüğü anlamında

yorumlanmaktadır. Çalışmamızda preoperatif bakılan üre, kreatinin değerlerinin HbA1c değerlerinin > 6,5 (yüksek) olduğu grupta anlamlı olarak yüksek bulunmasının sebebi hipergliseminin mikrovasküler düzeydeki olumsuz kronik sonuçları lehine yorumlanabilir.

Doğan ve ark. (63) 28 adet erişkin Wistar sıçanları ile diyabetik sıçanlarda yaptıkları deneysel çalışmada, glomerullar Bowman mesafesinde daralma, membranlarında kalınlaşma, glukojenik vakuolizasyonu gösteren şeffaf görünümlü tübüller (Armani- Ebstein lezyonları) ve tübül lümeninde dökülmeler olduğunu göstermiştir.

Chan ve ark. (66) 1980 ve 2009 yılları arasında yaptığı meta analiz çalışmasında Asya'daki diyabet sıklığını incelemiş ve böbrek fonksiyon bozukluğu oranında diyabetle birlikte artış olduğunu saptamışlardır.

Kan şekeri değerleri ile ameliyat sonrası komplikasyon görülme oranlarının karşılaştırıldığı 8727 hastayı kapsayan retrospektif çalışmada kan şekeri değerlerinin artmasıyla birlikte miyokard infarktüsü, pulmoner ve renal komplikasyonlar ve mortalitenin arttığı gösterilmiş ve çalışma sonucunda kan şekeri değerinin 200 mg/dL altında tutulması önerilmiştir (66).

Aşırı kanama veya ameliyat sonrası iskemi nedeniyle kullanılan eritrosit süspansiyonunun miktarı erken mortalitenin bağımsız prediktörüdür (67). Hemoglobin(Hb) düzeylerinin ≤ 9 g/dL olduğu durumlarda ameliyat sonrası iskemi gelişebileceğinden, iskemiyi önlenmesi amacıyla Hb düzeyi için basamak değerin 11 g/dL olarak kabul edildiği merkezler vardır (67). Hastanemizin rutin protokolü olarak hematokrit düzeyi %26 olacak şekilde hemodilüsyon uygulanmakta ve hematokrit düzeyinin bunun altına düşmesi durumunda prime volüme perfüzyonist tarafından eritrosit süspansiyonu veya taze donmuş plazma ilave edilmektedir. Kardiyopulmoner bypass sonrası dönemde de Hb düzeyi >10g/dL olacak şekilde kan transfüzyonu yapılmaktadır. Ancak gerek KPB sırasında prime volümde gerekse KPB sonrası dönemde kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarı kan şekeri kontrolünü zorlaştırabilir. Asit-sitrat-dekstroza saklanmış kan ve kan ürünlerinin kullanımı, KPB prime'ına dekstroza içeren sıvıların konulması eksojen insülin gereksinimini artırır. Bu durum diyabetik olmayan hastalarda hafif bir hiperglisemiye neden olurken, diyabetiklerde daha belirgin artışlara yol açabilir (68). Bu nedenle kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarını da kaydettiğimiz çalışmada her iki grupta kullanılan kan ve kan ürünlerinin miktarı benzerdi. Fakat çalışmamızda HbA1c değeri yüksek ($6,5 < \text{HbA1c}$) grupta toplam drenaj oranı istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur.

Kliniğimizde kalp cerrahisi geçirecek hastalar operasyondan bir hafta önce antikoagulan ve antiagregan medikasyondan kesilmektedir. Bu uygulama çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar için gerçekleştirilmiştir. Hastaların hiçbirinde hematolojik hastalık tanısı bulunmamakta idi.

Ege ve ark. (69) 2002 yılında yaptıkları çalışmada KPB sonunda heparinin yeterince nötralize edilememesi durumunda postoperatif dönemde kanama, kardiyak tamponad ve tranfüzyon reaksiyonları gibi komplikasyonların görülebileceğini ortaya atmış ve bu komplikasyonları azaltmak için heparin nötralizasyonunda, hastada o anda mevcut olan miktarının bilinmesi ve bunun protaminle nötralizasyonun sağlanmasını önermişlerdir. Çalışmamızdaki tüm hastalara peroperatif uygulanan heparin, protamin oranları benzer özellik göstermekte idi. Hastaların aort klempe zamanı ve total perfüzyon süreleri arasında anlamlı fark yoktu.

Diyabetli hastalarda platelet, koagülasyon ve fibrinolitik fonksiyon bozukluğu görülmektedir ve bu durum kan şekeri miktarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Çalışmamızda $6,5 < \text{HbA1c}$ grupta drenajın daha fazla görülmesinin sebebi artmış kan glükoz seviyesinin koagülasyon, platelet ve fibrinolitik fonksiyon üzerindeki olumsuz etkilerden kaynaklanmış olabilir. Davi ve ark. (70) 1990'da yaptığı çalışmada diyabetik hastalarda platelet fonksiyonlarının bozulduğunu ortaya atmıştır.

Vague ve ark. (71) yaptıkları çalışmada diyabetik hastalar ve vasküler bozuklukları incelediği çalışmada diyabetik hastalarda fibrinolitik fonksiyon bozukluğu görüldüğünü belirtmiştir.

Oliver ve ark. (72) kan glukoza ve yağ asitlerinin miyokardiyal iskemi ve aritmiler üzerine etkilerini araştırdığı çalışmada platelet, koagülasyon ve fibrinolitik fonksiyon bozukluğu görüldüğünü ileri sürmüştür.

Van den Berghe ve ark.'nın (73) yoğun bakımda sıkı kan şekeri takibi uyguladıkları çoğu kalp ameliyatı geçiren hastalarda platelet, koagülasyon ve fibrinolitik fonksiyon bozukluğu görüldüğünü ve drenajın arttığını belirtmiştir.

Kardiyopulmoner bypass, hem diyabetik hem de diyabetik olmayan hastalarda glukoz ve insülin dengesinde değişikliklere yol açmaktadır. Cerrahi stres ve KPB sırasında stres hormonlarındaki artış hepatik glukoz üretimini artırırken periferik insülin kullanımını ve insülin üretimini azaltarak hiperglisemiye neden olmaktadır. Hipotermik KPB sırasında hepatik glukoz üretiminin azalması ve insülin üretiminin düşük kalması kan şekeri düzeylerinin kısmen sabit kalmasını sağlarken yeniden ısınma döneminde, stres

hormonlarının artışıyla kan şekeri yükselmektedir (68). Stres bağımlı hipergliseminin sağkalıma katkısı olan adaptif bir yanıt olduğu düşünülmele birlikte epidemiyolojik veriler akut hipergliseminin sağ kalımı olumsuz yönde etkilediğini göstermektedir (69). Perioperatif hipergliseminin iskemiyi ve reperfüzyon hasarını artırmak ve iskemik ön koşullandırmayı azaltmak yoluyla morbiditeyi artırdığına ait bulgular vardır (67).

Van den Berghe ve ark.'nın (74) yoğun bakımda sıkı kan şekeri (80-110 mg/dL) kontrolü uyguladıkları çoğu kalp ameliyatı geçiren hastalarda morbidite ve mortalitenin azaldığını bildirmelerine rağmen; bu hastalarda hipoglisemi görülmesi ve hipogliseminin ameliyat sonrası mortaliteyle ilişkili bulunması üzerine, kan şekeri kontrolünde daha esnek düzeylerin seçilmesine gereksinim duyulmuştur.

Ouattara ve ark., (75) açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda 140-180 mg/dL arasında seyreden kan şekeri düzeylerinde ameliyat sonrası morbidite ve mortalitenin belirgin olarak azaldığını göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda hipoglisemiden kaçınmak amacıyla 140-180 mg/dL düzeylerini hedefledik. Hipoglisemi tek başına erken ölüm nedeni olmamakla beraber, yoğun insülin tedavisi uygulanan hastalarda daha sık görülmekte ve mortalite daha yüksek bulunmaktadır. Hastalarda insülin direnci nedeniyle ekzojen insülinin fazla miktarda verilmesinin daha sonra hipoglisemi gelişmesine neden olacağı bildirilmiştir (73). Çalışmamızda, her iki grupta da kan şekeri <70 mg/dL olan hasta olmadı. Bununla beraber, her iki grupta da özellikle KPB süresinin uzadığı hastalarda kan şekeri düzeyi 200 mg/dL üzerine çıkan hastalar bulunmakta idi.

Kliniğimizde kan şekeri değerleri normal sınırları içinde olmayan tüm hastalar perioperatif dönemde Endokrinoloji bölümünün önerileri ile izlenmekte ve ameliyat öncesi kan şekeri regülasyonu sağlandıktan sonra cerrahiye verilmektedir. Son 7-21 günün ortalama kan glukoz konsantrasyonu hakkında fikir veren glikohemoglobin (HbA1c) konsantrasyonunun ölçümü ameliyat öncesi dönemde hastanemiz rutin protokolü içinde bulunmamaktadır.

Tip 1 diyabet insülin sekresyonundaki yetersizlikten kaynaklanırken, tip 2 diyabet insülin direnci nedeniyle meydana gelir ve insülin direnci genellikle insülin salınımındaki defekttten kaynaklanır. Tip 1 diyabetik hastalar için bütün cerrahi girişimler sırasında insülin infüzyonu önerilirken, tip 2 diyabetik hastalara uygulanacak minör cerrahi girişimler sırasında bunun ihmal edilebileceği bilinmektedir. Ancak açık kalp cerrahisi gibi majör cerrahi uygulanacak tip 2 diyabetik tüm hastaların perioperatif kan şekeri regülasyonunda tip 1

diyabetik hastalardan bir farkları yoktur, aynı protokoller kullanılmaktadır (74,76). Dolayısıyla, çalışmamızda diyabetik hastalar tip 1 ve tip 2 olarak ayrılmadı.

Çalışmamızdaki hastaların entübe kalış süreleri ile ekstübasyon süreleri arasında anlamlı fark olmazken; $6,5 < \text{HbA1c}$ olan grupta yoğun bakımda kalış süresi ve postoperatif hastane kalım süresi anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. Bu durum $6,5 < \text{HbA1c}$ gruptaki hastaların genel durumunun daha geç toparlanması ile açıklanabilir.

Her iki grupta nörodisfonksiyon, renal disfonksiyon, postoperatif AF, postoperatif pnömoni gibi morbiditeler araştırılmış, fakat gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Birçok çalışma diyabetin sinir sistemi, renal fonksiyonlar üzerine olumsuz etkilere sahip olduğunu ve postoperatif atrial fibrilasyon, postoperatif pnömoni, yara enfeksiyonunun bu hastalarda görülme olasılığının artış gösterdiğini ortaya koymaktadır (56,68,69,77). Fakat her iki grup da diyabetik hastalardan oluşan grupta $6,5 < \text{HbA1c}$ veya $\text{HbA1c} < 6,5$ arasında fark bulunamamıştır.

Çalışmamızdaki hiçbir hastada revizyon görülmemiştir. Bu durum peroperatif sıkı kanama kontrolü yapılması ve postoperatif dönemde yakın drenaj takibi ile uygun transfüzyon ve medikasyonun yapılması ile açıklanabilir. Hastaların hiçbirinde yara yeri enfeksiyonu görülmemiştir. Bir çok çalışma diyabet ile yara yeri enfeksiyon oranının arttığını ortaya koymuş ve bu riskin kan glukoz oranı ile korele seyrettiğini göstermektedir. Çalışmamızdaki hastaların hiçbirinde yara yeri enfeksiyonunun görülmemesi postoperatif dönemde kan glukoz oranının regülasyonunun uygun bir şekilde sağlanmış olması ve yara yeri bakımının dikkatli bir şekilde yapılmış olması ile açıklanabilir.

McAlister ve ark. (78) diyabet ve koroner arter bypass cerrahisinin incelendiği çalışmada erken dönem mortalite, hastane mortalitesi, yoğun bakımda kalış süresi, hastanede yatış süresini kan şekeri oranı yüksek olan hastalarda daha fazla olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmada preoperatif kan şekeri oranları yüksek seyretmiş hastalarda inotropik ihtiyacın da daha fazla olacağını belirtmiştir. Bu durumu glisemik kontrolün bozulduğu hastalarda kalp kontraktilesinin de bozulacağı ve daha çok damarın etkileneceği şeklinde açıklanmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastalardan $6,5 < \text{HbA1c}$ olan grupta anlamlı olarak inotropik ihtiyaç daha fazla olmuştur. Çalışmamızdaki hastaların ejeksiyon fraksiyonları benzer özellik göstermekte idi. Hiçbir hastada intraaortik balon pompası ihtiyacı olmadı, pacemaker kullanılmadı. Çoğunlukla dopamin ve dobutamin olmak üzere sadece medikal inotropik ajanlar kullanıldı. Yüksek doz inotrop destek kullanımı da eksojen insülin gereksinimini artırmıştır.

Halkos ve ark. (79) koroner arter bypass cerrahisi olan hastalarda preoperatif artmış HbA1c seviyesinin uzun dönem sonuçlarını incelemiştir. Bizim çalışmamıza benzer olarak hastaları HbA1c değeri 7 ve altı olan ve 7'nin üzeri olan iki gruba ayırmıştır. Bu gruplarda diyabet tanısı olan ve diyabet tanısı olmayan hastalar da çalışmaya dahil edilmişlerdir. Diyabetli ve diyabetli olmayan hastaların verileri ayrı gruplarda incelenmiştir. Her iki grupta da HbA1c değeri yüksek olan gruplarda uzun dönem mortalite oranının daha yüksek olduğu ortaya çıkmıştır.

Çalışmamızda HbA1c<6,5 olan grupta mortalite olmadı. Fakat 6,5< HbA1c olan grupta 20 hastadan 4'ünde (%20) mortalite gelişti. Bu hastalardan 1 tanesi postoperatif 9. saatte exitus kabul edilirken; diğer 3 hasta postoperatif ilk 30 gün içerisinde exitus kabul edildi. Çalışmamız 6,5<HbA1c olan grupta mortalite oranının anlamlı olarak yüksek olduğunu ortaya koymuştur.

Literatürde izole bypass cerrahisi olacak hastalarda HbA1c ve NT-proBNP'nin postoperatif sonuçlar üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı herhangi bir çalışma mevcut değildir. İzole koroner arter hastalığı sebebiyle opere olacak diyabet tanısı alan hastalarda yaptığımız bu çalışmada HA1c ile NT-proBNP değerlerine preoperatif bakılarak peroperatif ve postoperatif sonuçlar üzerine etkilerini araştırmak hedeflenmişti. NT-proBNP kalp yetmezliğinin varlığını ya da gelişeceği riskini gösteren bir tahlil olmasına ve HbA1c değeri yüksek olan hastalarda kalp yetmezliğinin görülme oranının yüksek olduğunu belirten çalışmalar olmasına rağmen bizim çalışmamızda bu iki laboratuvar değeri arasında istatistiksel korelasyon gösterilemedi. NT-proBNP değeri 6,5<HbA1c olan grupta daha yüksek bulunmuş fakat istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=0,051) .

NT-proBNP kalp yetmezliği tanısında kullanılan, sol ventrikül sistolik disfonksiyonunun taranmasında ve kalp yetmezliğinde prognostik bir belirteç olarak kliniklerde kullanılmaktadır (80-90). Kalp yetmezliği tanısı koymak için kullanıldığında eşik değeri 75 yaşından küçük hastalar için 125 pg/mL, 75 yaşından büyük olan hastalarda ise 450pg/mL kabul edilmektedir. 125-975 pg/mL arası değerler konjestif kalp yetmezliği riskini arttırırken, >975 pg/mL olan hastalarda %95 konjestif kalp yetmezliği tanısı konulur (91). Çalışmamıza dahil edilen hastaların kalp yetmezliği açısından asemptomatik olmaları ve yaşlarının (her hasta için) <75 yaş olması sebebiyle NT-proBNP eşik değeri 125 kabul edildi. Hastalar NT-proBNP değeri 125'ten küçük (NT-proBNP≤125) ve NT-proBNP değeri 125'ten büyük (125<NT-proBNP) olmak üzere tekrar iki gruba ayrıldı. Gruplar arasında veriler karşılaştırıldı.

Tablo 13. NT-proBNP'nin yaş ve seviyeye göre kardiyak yetmezlik açısından eşik değerleri

Yaş	NT-proBNP (pg/mL)	Sonuç
<75	<125	Kalp yetmezliği olası değil
≥ 75	<450	
<75	≥ 125	Sol Ventrikül yetmezliği olasılığı artmış
≥ 75	≥ 450	

Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, sigara kullanım öyküsü, hiperlipidemi, hipertansiyon, periferik arter hastalığı ve LMCA lezyonu görülme oranı benzerdi.

Hastaların preoperatif üre değeri 125<NT-proBNP grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmemiştir (p=0,061). Fakat hastaların preoperatif kreatinin değeri 125< NT-proBNP grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur (p=0,04). Kreatinin sabit bir şekilde üretilip ve böbrekten atıldığından böbrek fonksiyonlarını değerlendirmede üreden daha duyarlıdır (19). Artmış kreatinin seviyesinin konjestif kalp yetmezliği ile birlikteliğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda en önemli ölüm nedeni konjestif kalp yetmezliği ve kardiyomiyopatidir (92).

Çalışmamızda preoperatif transtorasik ekokardiyografi ile değerlendirilen ejeksiyon fraksiyonu (EF) 125< NT-proBNP grubunda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Ejeksiyon fraksiyonu (EF), diyastol sonundaki ventriküler volümün ejekte edilen miktarı olup; sistolik fonksiyonun klinik değerlendirilmesinde en sık kullanılan ölçüm yöntemidir. Kalp yetersizliği, normal dolum basınçlarına rağmen (veya sadece artmış dolum basınçları pahasına), kalbin dokuların metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak ölçüde oksijen sunamamasına yol açan, kardiyak yapısal veya işlevsel bozukluk şeklinde tanımlanmaktadır (92). Kalp yetersizliği tanısında en önemli ölçüm birimlerinden biri ejeksiyon fraksiyonudur. NT-proBNP değerinin yüksek olduğu grupta ejeksiyon fraksiyonunun daha düşük olması beklenen bir sonuçtur. Bu hastalarda inotropik ilaç ihtiyacı da daha fazla olacaktır. Çalışmamızda 125< NT-proBNP olan grupta inotropik ajan ihtiyacı anlamlı olarak daha fazladır.

Hastaların entübe kalış süreleri, ekstübasyon süreleri, yoğun bakımda kalım oranları, LİMA kullanım oranları, postoperatif toplam drenaj miktarı, postoperatif yatış süresi farklılık

göstermemiştir. Benzer şekilde hastalarda postoperatif renal disfonksiyon, nörodisfonksiyon, postoperatif pnömoni arasında fark bulunamamıştır.

125< NT-proBNP olan grupta 3 hasta exitus kabul edilirken NT-proBNP değerleri ile korelasyon göstermemiştir. Her iki grup arasında mortalite açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Çalışmamızda gruplar arasında kullanılan damar sayıları arasında fark bulunamadı (NT-proBNP ≤ 125 olan grupta $2,79 \pm 0,97$, $125 < \text{NT-proBNP}$ grupta $2,62 \pm 0,94$). Buna rağmen 125<NT-proBNP olan grupta aort klemp zamanı anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur.

İlk defa 1909 yılında tanımlanan atriyal fibrilasyonun önemi ve sıklığı artarak devam etmektedir. Literatürde farklı rakamlar bildirilmekle birlikte atriyal fibrilasyon kardiyak operasyonlardan sonra görülen en sık aritmidir ve oran %20-%40 olarak verilmektedir. Kalp cerrahisi sonrası gelişen atriyal fibrilasyonun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bazı yazarlar ekstrakorporeal dolaşımın ve beraberinde kanülasyon tekniğinin, kardiyopleji içeriği ve verilme şeklinin etkili olduğunu söylerken diğerleri de çalışan kalpte koroner bypass' da atriyal fibrilasyon riskinin azalmadığını, bu yüzden ekstrakorporeal dolaşımın yalnız başına etkili olmadığını savunmaktadır. Koroner arter cerrahisinden sonra oluşan atriyal fibrilasyon, ölümcül bir komplikasyon değildir, ancak oluştuğunda kalp debisi düşer ve hızlı ventrikül cevabı ile kalbin oksijen tüketimi artar. Bu durum özellikle sol ventrikül disfonksiyonu (SVD) olan hastalarda önem kazanmaktadır. Atriyal fibrilasyon postoperatif artmış inme ve periferik embolizasyon riski ile birlikte. Ayrıca atriyal fibrilasyonun koroner arter cerrahisinden sonra yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerini uzatarak maliyeti artırdığı iyi bilinmektedir.

Semptomatik veya asemptomatik sol ventrikül disfonksiyonlu hastalarda atriyal fibrilasyonun bulunması konjestif kalp yetersizliği gelişimi için bağımsız bir risk faktörüdür. Koroner arter cerrahisinden sonra gelişen atriyal fibrilasyonun önlenmesinde beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri, digoksin ve amiodaron gibi ilaçlar kullanılmaktadır. Son yıllarda koroner arter cerrahisi sonrası hem supraventriküler hem de ventriküler aritmileri önleyici etkisi bildirilen beta blokerler bu konuda sık tercih edilmektedir.

Atriyal fibrilasyon, kliniğimizde de koroner arter cerrahisi sonrasında görülen bir komplikasyondur. Çalışmamızda atrial fibrilasyon oranı 125<NT-proBNP olan grupta anlamlı olarak daha fazla görülmüştür. Jug ve ark. Kalp yetmezliği tanısı olan hastalarda NT-proBNP'nin AF gelişimi üzerindeki etkilerini araştırdığı çalışmasında AF'nin artmış NT-

proBNP değerlerinin bağımsız belirteci olduğunu ortaya atmıştır. AF'nin artmış NT-proBNP ile beraber görüldüğünü belirtmiştir (93).

NT-proBNP atrium ve ventriküllerden salınmaktadır. Duvar stresine yanıt olarak salınmaktadır. AF'de ise ana kaynak atriumlardır. AF'de NT-proBNP'nin arttığını gösteren çeşitli çalışmalar mevcuttur. Thejus ve ark. NT-proBNP ve AF'i araştırdığı çalışmalarında artmış NT-proBNP'nin AF gelişmesini öngörmemizde önemli bir parametre olduğunu ortaya koymuştur (94).

Boer ve ark. 2013 yılında yaptıkları çalışmada aort kapak replasmanı (AVR) operasyonu olacak hastalarda kardiyak remodeling ve NT-proBNP oranlarını karşılaştırmış ve ventriküler diyastolik fonksiyonun takibinde NT-proBNP'nin faydalı bir marker olduğunu savunmuştur (95).

Knobloch ve ark bizim çalışmamıza benzer olarak NT-proBNP ile kardiyak cerrahi geçirecek hastaların postoperatif sonuçları arasındaki ilişkiyi incelemiş ve NT-proBNP'nin yüksek seyrettiği grubun daha yaşlı, postoperatif inotropik ihtiyacı olan, EF değerleri daha düşük ve renal fonksiyon bozukluğu görüldüğünü bulmuştur (96).

Lui ve ark. Kalp cerrahisi geçirecek hastalarda preoperatif NT-proBNP değerlerine bakmış ve NYHA sınıflandırması, EF, pulmoner arter basıncı, sol ventrikül end diyastolik çap, atriyal fibrilasyon, preoperatif plazma kreatinin ve troponin değerleri ile NT-proBNP değerleri arasında anlamlı bağlantı bulmuştur. Çalışmada preoperatif bakılan NT-proBNP'nin postoperatif sonuçları öngörmeye önemli bir parametre olduğu savunulmaktadır (97).

Cuthbertson ve ark. yaptıkları prospektif kohort çalışmada NT-proBNP'nin kalp cerrahisi üzerine uzun dönem sonuçlarını incelemişlerdir. NT-proBNP'nin 3 yıllık mortalite üzerine anlamlı etkisi olduğunu göstermişlerdir (98).

Kallel ve ark. kardiyak cerrahi sonrasında atriyal fibrilasyon ile NT-proBNP ilişkisini incelemişlerdir. Kardiyopulmoner bypastan çıkıldıktan hemen sonra ve 4 saat sonra alınan kan örneklerinde bakılan NT-proBNP değerlerinin eşik değeri 353 ve 307 pg/mL kabul edildiğinde atriyal fibrilasyon gelişmesini öngörmeyi sağladığını göstermişlerdir. Bu verinin atriyal fibrilasyon gelişmesini önlemede önemli olduğunu savunmuşlardır (99). Benzer şekilde Samy ve ark. kardiyopulmoner bypass ile opere edilecek koroner arter bypass cerrahisi olacak hastalarda postoperatif atriyal fibrilasyon gelişme oranlarını araştırmışlardır. Kardiyopulmoner bypastan çıkıldıktan hemen sonra ve 4 saat sonra bakılan NT-proBNP değerlerinin 353 ve 307 pg/mL ve üzerinin atriyal fibrilasyon gelişeceğini gösterdiğini savunmuşlardır (100).

Holm ve ark. koroner arter bypass cerrahisi olacak akut koroner sendromlu hastalarda NT-proBNP'nin postoperatif sonuçlar üzerine etkilerini araştırmışlardır. Hastane mortalitesi, postoperatif ileri dolaşım yetmezliği ve uzun dönem hayatta kalım oranları ile NT-proBNP seviyeleri arasında anlamlı bağlantı olduğunu ortaya koymuşlardır (101).

Günümüzde, açık kalp cerrahisinde ve yoğun bakım ünitelerindeki gelişmelere rağmen diyabet koroner arter bypass cerrahisi için risk oluşturmaya devam etmektedir. Diyabetin akut ve kronik komplikasyonlarını önlemek için kan glukoz düzeyinin kontrol altında tutulması gerekmektedir. Çalışmamızda izole koroner arter bypass cerrahisi olacak diyabetik hastalarda tahlilden önceki son 3-4 ay hakkında kan glukoz ortalaması hakkında bilgi veren bir parametre olan HbA1c ve kalp yetersizliği varlığı hakkında bilgi veren NT-proBNP parametrelerinin postoperatif sonuçlar üzerine etkilerini inceledik. Sonuç olarak preoperatif HbA1c değeri yüksek seyreden hastaların renal fonksiyonlarının daha kötü olduğunu, postoperatif yatış sürelerinin ve yoğun bakım ünitesinde yatış sürelerinin daha uzun olduğunu, drenaj miktarının daha fazla olduğunu, postoperatif inotrop ihtiyacının daha fazla olduğunu tespit ettik. HbA1c değeri yüksek olan grupta mortalite oranı ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. HbA1c ile NT-proBNP değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamamasına rağmen HbA1c değeri yüksek olan hastalarda NT-proBNP değeri daha yüksek bulunmuştur. NT-proBNP değeri yüksek olan hastaların daha yaşlı, EF değerleri daha düşük, inotrop ihtiyacı daha yüksek, aort klemp zamanı daha uzun ve AF oranını daha yüksek bulduk.

SONUÇLAR

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde izole koroner arter bypass cerrahisi uygulanan diyabetik hastalar çalışmamıza dahil edildiler. 13 kadın ve 27 erkek olmak üzere toplam 40 adet gönüllü diyabetik hasta seçildi. Hastaların yaş, cinsiyet, hiperlipidemi, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, preoperatif üre, kreatinin değerleri, sigara kullanımı, LMCA lezyonu, ejeksiyon fraksiyonu gibi preoperatif değerleri kaydedildi. Preoperatif HbA1c ve NT-proBNP değerleri çalışıldı. HbA1c sonucu yüksek olan ($6,5 > \text{HbA1c}$) ve normal olan ($\text{HbA1c} \leq 6,5$) iki grup oluşturuldu. Her grup 20 hastadan oluşmakta idi. Peroperatif bypass yapılan damar sayısı, LIMA kullanımı, aort klemp zamanı, total perfuzyon zamanı; postoperatif de inotrop ajan kullanımı, ekstubasyon süresi, entübasyon süresi, yoğun bakımda kalım süresi, toplam drenaj, nörodisfonksiyon, renal disfonksiyonu, postoperatif AF, revizyon, mortalite, yara enfeksiyonu, postoperatif pnömoni, postoperatif yatış süresi gibi veriler kaydedildi. Tüm veriler iki grup arasında karşılaştırıldı. HbA1c değeri ile NT-proBNP değerleri arasındaki korelasyon araştırıldı. NT-proBNP değerleri ile HbA1c arasında korelasyon bulunamaması üzerine NT-proBNP değerleri ≤ 125 pg/ml ve >125 pg/ml olmak üzere iki ayrı grup oluşturuldu. Tüm veriler iki grup arasında karşılaştırıldı.

1. $\text{HbA1c} \leq 6,5$ ile $6,5 > \text{HbA1c}$ grupları arasında yaş, cinsiyet dağılımı, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, LMCA lezyonu içermeyen ejeksiyon fraksiyonu, bypass yapılan damar sayısı arasında anlamlı fark bulunamadı. Bu iki grup dağılımının benzer olduğunu ve çalışmadaki hata payını azaltacağını göstermektedir.

2. Gruplar arasında preoperatif bakılan üre, kreatinin değerleri HbA1c değeri yüksek olan grupta anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bu durum diyabetin böbrek fonksiyonları üzerindeki kronik etkileri olarak açıklanabilir. Birçok literatür HbA1c değeri arttıkça renal fonksiyonların bozulduğunu göstermiştir (12,18,19).
3. $HbA1c \leq 6,5$ ile $6,5 > HbA1c$ grupları arasında peroperatif veriler incelendiğinde aort klemp süreleri ve total perfüzyon süreleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Bu veriler ile literatür karşılaştırıldığında benzer sonuçlar olabileceği gibi HbA1c'nin yükseldikçe bu sürelerin uzadığını gösteren veriler de mevcuttur.
4. Postoperatif ekstübasyon ve entübasyon süreleri $HbA1c \leq 6,5$ ile $6,5 > HbA1c$ grupları arasında farklılık göstermedi. Drenaj miktarı HbA1c değeri yüksek olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Kanda uzun süre artmış glukoz oranının platelet fonksiyonlarını, koagülasyon ve fibrinolitik fonksiyonu bozması sebebiyle bu grupta drenaj oranının daha fazla olduğu kanaatindeyiz. Yoğun bakımda kalım süresi ve postoperatif yatış süresi HbA1c değeri yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha uzun bulunmuştur. Bu durum HbA1c değeri yüksek olan hastaların genel durumunu daha geç toparlaması şeklinde yorumlanabilir. Aynı grupta anlamlı bir şekilde postoperatif inotropik ajan ihtiyacı daha yüksek bulunmuştur. Kardiyak kontraktilitesinin bu grup hastalarda daha kötü olmasından kaynaklanmış olabilir.
5. $HbA1c \leq 6,5$ ile $6,5 > HbA1c$ grupları arasında karşılaştırıldığında HbA1c değeri yüksek olan grupta istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde hastane mortalitesi yüksek bulunmuştur.
6. $HbA1c \leq 6,5$ ile $6,5 > HbA1c$ grupları arasında karşılaştırıldığında postoperatif nörodisfonksiyon, renal disfonksiyon, AF, pnömoni, revizyon ve yara yeri enfeksiyonu arasında anlamlı fark bulunamadı. Hastaların hiçbirisi revizyona alınmadı. Yara yeri enfeksiyonu çoğu yayında HbA1c değeri yüksek olan grupta daha fazla görülmüş olmasına rağmen hastaların hiçbirinde görülmedi.
7. $HbA1c \leq 6,5$ ile $6,5 > HbA1c$ grupları arasında karşılaştırıldığında değerler NT-proBNP ile korelasyon göstermedi. NT-proBNP eşik değeri 125 pg/ml kabul edilerek iki ayrı gruba ayrıldı. Tüm veriler bu iki grup arasında tekrar karşılaştırıldı. NT-proBNP değerleri ≤ 125 pg/ml ve >125 pg/ml olan gruplar karşılaştırıldığında NT-proBNP değeri yüksek olan grupta yaş da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksek bulunmuştur. NT-proBNP'nin yaşla beraber artış gösterdiğini kabul eden birçok çalışma mevcuttur (29-31). Bu

durum yaşla birlikte kardiyak dokuların kontraktilitesinin azalması ve dilatasyonun artması sebebiyle gerçekleşmiş olabilir.

8. NT-proBNP değerleri ≤ 125 pg/ml ve >125 pg/ml grupları arasında cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, LMCA lezyonu içermesi, LİMA kullanım oranı farklılık göstermemiştir. İki grup preoperatif benzer özelliktedir. Gruplar arasında üre değeri anlamlı farklılık göstermezken, NT-proBNP değeri yüksek olan grupta kreatinin değeri daha yüksek bulunmuştur. NT-proBNP değeri yüksek olan hastalarda renal fonksiyon bozukluğunun daha fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (35). Gruplar arasında entübasyon süresi, ekstübasyon süresi, toplam drenaj miktarı, yoğun bakımda kalış süresi, postoperatif yatış süresi, postoperatif nörodisfonksiyon, renal disfonksiyon, mortalite, pnömoni, revizyon ve yara yeri enfeksiyonu arasında anlamlı fark bulunamadı.

9. NT-proBNP değerleri ≤ 125 pg/ml ve >125 pg/ml grupları arasında ejeksiyon fraksiyonu düşük olan grupta istatistiksel anlamlı olarak NT-proBNP değeri yüksek bulunmuştur. Literatürde birçok çalışma EF ile NT-proBNP'yi eş değer parametreler olarak görmektedir (97,98,101).

10. NT-proBNP değeri yüksek olan grupta postoperatif AF oranı istatistiksel anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Atrial fibrilasyon ve NT-proBNP değerlerinin karşılaştırıldığı birçok çalışma mevcuttur. Günümüzde NTproBP artışının artmasının AF riskini de arttıracağını kabul eden çalışmalar mevcuttur (94,99,100).

ÖZET

Diyabetik hastalarda en önemli ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır. Günümüzde diyabet kardiyovasküler hastalıkla eşdeğer olarak kabul edilmektedir. Bu hastalarda kardiyovasküler hastalık gelişme riski prelinik diyabet döneminden önce başlamaktadır. Diyabetik hastalarda perioperatif ve postoperatif risk daha fazladır. Dolayısıyla gerek cerrahlar ve gerekse anesteziyolojistler diyabetle ilişkili ve diyabetik hastaların cerrahisi ve anestezisi hakkındaki risklerden haberdar olmalılardır. Diyabetik hastalarda kan glukoz kontrolü ve bu hastalarda kalp yetmezliği bulgularını ortaya koymak amacıyla preoperatif HbA1c ve NT-proBNP değerlerinin operasyon sonuçları üzerine etkilerini karşılaştırdık.

Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde elektif izole koroner arter bypass cerrahisi uygulanan toplam 40 diyabetik hasta çalışmamıza rızaları alınarak dahil edildiler. Hastalardan preoperatif gönderdiğimiz NT-proBNP ve HbA1c değerlerini postoperatif sonuçlarla karşılaştırdık. HbA1c değeri yüksek olan hastaların üre, kreatinin değerleri daha yüksek, drenajı daha fazla, postoperatif inotrop ihtiyacının artmış, postoperatif yoğun bakımda kalış ve hastanede yatış sürelerinin daha uzun olduğunu bulduk. Mortalite oranı bu hastalarda anlamlı olarak çok yüksek bulundu. NT-proBNP ile HbA1c arasında korelasyon bulamadık Preoperatif EF'si düşük olan hastalarda ve yaş arttıkça NT-proBNP'nin yükseldiğini bulduk. Bu hastalarda inotrop ihtiyacı artmış ve postoperatif AF oranı daha yüksek seyretti. Daha az koroner damarı bypass yapılmasına rağmen aort klemp süresi NT-proBNP değeri yüksek olan grupta daha uzundu.

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanacak diyabetik hastalarda HbA1c ve NT-proBNP'nin postoperatif sonuçlar hakkında önemli öngörüler sunabildiği kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: Diyabetes Mellitus, Koroner Arter Bypass Cerrahisi, HbA1c, NT-proBNP

THE EFFECTS OF HBA1C AND NT-PROBNP ON POSTOPERATIVE OUTCOMES IN PATIENTS UNDERWENT ISOLATED CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

SUMMARY

Cardiovascular diseases are the most substantial cause of death in diabetic patients. Recently diabetes is accepted in the same class with cardiovascular diseases. In these patients the risk of cardiovascular disorder progression starts in preclinic terms. Perioperative and postoperative risks are higher in diabetic patients. Therefore both anesthesiologists and surgeons should be aware of risks related with diabetes, surgery and anesthesia of diabetic patients. The effects of HbA1c and NT-proBNP levels were compared on postoperative outcomes to provide blood glucose control and to evaluate heart failure findings.

A total of 40 diabetic patients undergoing elective isolated coronary bypass surgery in Trakya Universitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Cardiovascular Surgery Clinique were enrolled with their informed consents. Preoperative NT-proBNP and HbA1c levels were compared with postoperative outcomes. The patients having higher HbA1c had higher ure, creatinin levels, drainage, inotropic needs and their stay in intensive care unit and hospital were longer. Mortality rate was significantly very high in those group. There were no correlation between HbA1c and NT-proBNP levels. Elder patients and patients with low ejection fractions had higher NT-proBNP levels.

In patients with higher NT-proBNP levels, the need for inotropic agents and postoperative atrial fibrillation rates were higher. The aortic clamp times were longer in this group even less number of vessels were bypassed.

We believe that HbA1c and NT-proBNP levels provide us important informations about postoperative outcomes for diabetic patients underwent coronary artery bypass surgery.

Key Words: Diabetes Mellitus, Coronary Artery Bypass Surgery, HbA1c, NT-proBNP

KAYNAKLAR

1. Ivert T, Radegran K, Aren C, Swedish Heart Surgery Registry. 2006; 124: 12-4.
2. Peterson ED, Coombs LP, DeLong ER. Procedural volume as a marker of quality for CABG surgery. J Am Med Assoc 2004;291:195–201.
3. Kurt İ. Glikozile Hemoglobin(HbA1c) Ölçümü Ve Diyabetes Mellitusun Uzun Dönem Glisemik Kontrolünde Kullanılması. Gülhane Tıp Dergisi 2013; 45 (4): 387-95.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes Care 2005;28:37-42.
5. Bal L, Thierry S, Brocas E. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-proBNP for heart failure diagnosis in shock or acute respiratory distress. Acta Anaesthesiol Scand 2006;50:340–7.
6. Richards AM, Nicholls MG, Espiner EA, Lainchbury JG, Troughton RW, Elliott J, Frampton C, Turner J, Crozier IG, Yandle TG. B-type natriuretic peptides and ejection fraction for prognosis after myocardial infarction. Circulation 2003;107:2786–92.
7. Eliasdottir SB, Klemenzson G, Torfason B, Valsson F. Brain natriuretic peptide is a good predictor for outcome in cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2008; 52:182-7.
8. Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD, Kilgo P , Cooper WA, Morris CD, Guyton RA, Thourani VH. Elevated Preoperative Hemoglobin A1c Level is Associated With Reduced Long-Term Survival After Coronary Artery Bypass Surgery. Ann Thorac Surg 2008;86: 1431-7.
9. Reyes R, Fore G, Abella RHR, Cuerpo G, Vallejo JL, Romero C, Pinto A. NT-proBNP in cardiac surgery : a new tool for the management of our patients?, Interac CardioVasc and Thorac Surg 2005;242–7.

10. Aslan M. Diyabetes Mellitusta Tanı ve Sınıflandırma. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal S. İç Hastalıkları, 2.baskı. Ankara:Güneş Kitabevi, 2003;2:2279-95.
11. Satman İ. DM Tanı ve İzleminde Yeni Kriterler. Türkiye Klinikleri Journal of Internal Medicine Sciences 2007;3:1-15.
12. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, Diabetes Care 2010; 3 Supp 1:62-9.
13. Kumar, Abbas, Fausto, Mitchell. (Çeviri: U. Çevikbaş). Robins Temel Patoloji. Ankara: Güneş Kitabevi;2003.s.642-54.
14. Reaven G, Strom T. (Çeviri: İ. Satman). Tip 2 Diyabet Sorular ve Cevaplar. İstanbul: Mert Publishing International;2003.s.17-35.
15. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. Mayo Clin Proc 2005;80(7):862-6.
16. Sacks DB, Path FR, Edward R, David E. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Philadelphia: Elsevier Saunders;2006:897-902.
17. Aslan M. Diyabetes Mellitus'ta Tanı ve Laboratuar. Koloğlu S. (ed). Ankara: Endokrinoloji Temel ve Klinik Medikal Network;2005:349-56.
18. Çorakcı A, Diyabetes Mellitus Tedavisi. Koloğlu S. (ed). Ankara: Endokrinoloji Temel ve Klinik Medikal Network;2005:384-450.
19. American Diabetes Association. Report of the Expert Committee on the Diagnosis Classification of DM. Diabetes Care 2011;34(1):4-32.
20. Cheng V, Kazanagra R, Garcia A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. J Am Coll Cardiol 2001;37:386-91.
21. Rosche Diagnostics. ProBrain Natriuretic Peptide package insert guideline. Indianapolis: The Institute;2002;1:1-4.
22. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. N Engl J Med 2000;343:246-53.
23. Publication Committee for the Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure (VMAC) Investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomised controlled trial. JAMA 2002; 287:1531-40.
24. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. N Engl J Med 2002;347:161-7.

25. James L, Januzzi J, Carlos A, Anwaruddin S. The N-Terminal Pro-BNP Investigation of Dyspnea in the Emergency Department (PRIDE) Study. *Am J Cardiol* 2005;95:948–54.
26. Lemos JA, Morrow DA, Brain natriuretic peptide measurement in acute coronary syndromes: ready for clinical application? *Circulation* 2002;106:2868-70.
27. D’Souza SP, Baxter GF. B type natriuretic peptide: a good omen in myocardial ischaemia? *Heart* 2003;89:707-9.
28. Palazzuoli A, Calabria P, Vecchiato L. Plasma brain natriuretic peptide levels in coronary heart disease with preserved systolic function. *Clin Exp Med* 2004;4:44-9.
29. Yesil M, Postacı N, Arıkan E. Stabil angina pectorisli hastalarda NT-ProBNP’yi kullanarak koroner arter hastalığının ciddiyetini öngörebilir miyiz? *Anadolu Kardiyol Dergisi* 2006;6:235-8.
30. Schnabel R, Rupprecht HJ, Lackner KJ. Analysis of N-terminalpro-brain natriuretic peptide and C-reactive protein for risk stratification in stable and unstable coronary artery disease: results from the AtheroGene Study. *Eur Heart J* 2005;26:241–9.
31. Gill D, Seidler T, Troughton RW. Vigorous response in plasma N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-BNP) to acute myocardial infarction. *Clin Sci* 2004;106:135-9.
32. Arakawa N, Nakamura M, Aoki H. Relationship between plasma level of brain natriuretic peptide and myocardial infarct size. *Cardiology* 1994;85:334-40.
33. Bibbins-Domingo K, Ansari M, Schiller NB. B-Type Natriuretic Peptide and Ischemia in Patients With Stable Coronary Disease (Data From the Heart and Soul Study). *Circulation* 2003;108:2987-92.
34. Weber M, Dill T, Arnold R. N-terminal B-type natriuretic peptide predicts extent of coronary artery disease and ischemia in patients with stable angina pectoris. *Am Heart J* 2004;148:612–20.
35. Kragelund C, Grønning B, Køber L. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Mortality in Stable Coronary Heart Disease. *N Engl J Med* 2005;352:666-75.
36. Sabatine MS, Morrow DA, De Lemos JA. Acute Changes in Circulating Natriuretic Peptide Levels in Relation to Myocardial Ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1988–95.
37. Omland T, Richards AM, Wergeland R. B-Type Natriuretic Peptide and Long-Term Survival in Patients Stable Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol* 2005;95:24-8.
38. Ndrepepa G, Braun S, Mehilli J, von Beckerath N. Plasma levels of terminal probrain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease and relation to clinical presentation, angiographic severity and ventricular ejection fraction. *Am J Cardiol* 2005;95:553-7.

39. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Diyabetes Mellitus ve komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. İstanbul:2011.28:145-68.
40. International Federation for Diabetes. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus.Amsterdam: Elsevier;2011;12:123-40.
41. Axelrod DA, Upchurch GR , DeMonner S. Perioperative cardiovascular risk stratification of patients with diyabetes who undergo elective major vascular surgery. J Vasc Surg 2002;35(5):894-901.
42. Antunes PE, de Oliveira JF, Antunes MJ. Coronary surgery in patients with diabetes mellitus: a risk-adjusted study on early outcome. Eur J Cardiothorac Surg 2008;22:25-45.
43. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG. Diabetes is not a risk factor for hospital mortality following contemporary coronary artery bypass grafting. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2007;6(6):753-8.
44. Mohammadi S, Dagenais F, Mathieu P. Long-term impact of diabetes and its comorbidities in patients undergoing isolated primary coronary artery bypass graft surgery. Circulation 2007;116(11):220-5.
45. De Servi S, Guastoni C, Mariani M. Chronic renal failure in acute coronary syndromes. G Ital Cardiol (Rome) 2006;(4 Suppl 1):30-5.
46. Sigala F, Georgopoulos S, Langer S, Outcome of infrainguinal revascularization for critical limb ischemia in diyabetics with end stage renal disease, Vasa, 2006; 35(1): 15-20.
47. Rockman CB, Saltzberg SS, Maldonado TS, The safety of carotid endarterectomy in diabetic patients: clinical predictors of adverse outcome. J Vasc Surg 2005;42(5):778-83.
48. Diehm C, Lawall H. Diabetes, heart surgery and the peripheral arteries. Clin Res Cardiol 2006;95(1):i63-9.
49. Arabshahi KS, Koohpayezade J. Investigation of risk factors for surgical wound infection among teaching hospitals in Tehran. Int Wound J 2006;3(1):59-62.
50. Ghotkar SV, Grayson AD, Fabri BM. Preoperative calculation of risk for prolonged intensive care unit stay following coronary artery bypass grafting. J Cardiothorac Surg 2006;1:14.
51. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diyabetic patients. Anesthesiology 2005;103(4):687-94.
52. Sadanandan S , Cannon CP, Chekuri K. Association B- Type natriuretic peptide levels with angiografic findings among patients with unstable angina and non-ST- segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2004;44:564-8.

53. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases. Geneva:Elsevier;2011;1:1-20.
54. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL (Eds.). Harrison's principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw Hill, 2005.p.2152-80.
55. Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ. Joslin's Diabetes Mellitus. Fourteenth edition. Boston: Lippincott Williams and Wilkins;2005.p.331–8.
56. Rahimi R, Nikfar S, Larijani B, Abdollahi M. A review on the role of antioxidants in the management of diyabetes and its complications. Biomed Pharmacother 2005;59:365–73.
57. Taniyama Y, Griending KK. Reactive oxygen species in the vasculature: Molecular and cellular mechanisms. Hypertension 2003;42:1075–81.
58. Touyz RM. Reactive oxygen species and angiotensin II signaling in vascular cells implications in cardiovascular disease. Braz J Med Biol Res 2004;37:1263–73.
59. Onozato ML, Tojo A, Goto A, Fujita T, Wilcox CS. Oxidative stress and nitric oxide synthase in rat diyabetic nephropathy: effects of ACEI and ARB. Kidney Int 2002;61:186-94.
60. Berry C, Anderson N, Kirk AJ, Dominiczak AF, McMurray JJ. Renin angiotensin system inhibition is associated with reduced free radical concentrations in arteries of patients with coronary heart disease. Heart 2001;86:217–20.
61. Johansen JS, Harris AK, Rychly DJ ,Ergul A. Oxidative stress and the use of antioxidants in diabetes: Linking basic science to clinical practice. Cardiovascular Diabetology 2005;4:5.
62. Fan Q, Liao J, Kobayashi M. Candesartan reduced advanced glycation end-products 56 accumulation and diminished nitro-oxidative stress in type 2 diyabetic KK/Ta mice. Nephrol Dial Transplant 2004;19:3012–20.
63. Doğan MM, Dönder E, Kuloğlu T, Dabak DÖ. Deneysel Diyabetin Sıçan Böbrek Dokusunda Meydana Getirdiği Değişiklikler Üzerine Enalapril ve Losartan'ın Etkilerinin İncelenmesi. Fırat Tıp Dergisi 2011;16(2):46-50.
64. Altan N, Dinçel AS, Koca C. Diyabetes Mellitus ve Oksidatif Stres. Türk Biyokimya Dergisi 2006;31;51–6.
65. Komers R, Lindsley JN, Oyama TT, Allison KM, Anderson S. Role of neuronal nitric oxide synthase (NOS1) in the pathogenesis of renal hemodynamic changes in diabetes. Am J Physiol Renal Physiol 2000;279:573–83.

66. Chan JCN , Malik V, Jia W , Kadowaki T, Yajnik CS, Yoon KH, Hu FB. Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology. *JAMA* 2009; 2129-40.
67. Mizock BA, Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-51.
68. Van Straten AH, Bekker MW, Soliman Hamad MA, van Zundert AA, Martens EJ, Schönberger JP. Transfusion of red blood cells: the impact on short-term and long-term survival after coronary artery bypass grafting, a ten-year follow-up. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010;10:37-42.
69. Ege T, Çıkrikçıoğlu M , Arar C, Acipayam M, Duran E. Effect of Two Different Heparin Neutralization Methods on Postoperative Drainage in Open Heart Surgery. *Gulhane Med J* 2002;44(4):399-404.
70. Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattoni G, Patrono C. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990;322:1769–74.
71. Vague D, Raccach D, Juhan-Vague I. Hemobiology, vascular disease and diabetes with special reference to impaired fibrinolysis. *Metabolism* 1992;41(1):2–6.
72. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343:155–8.
73. Carvalho G, Schricker T. Tight perioperative glycemic control. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:901-5.
74. Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, Hilleman DE. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:612-6.
75. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55:3151-9.
76. Ouattara A, Lecomte P, Le Manach Y, Landi M, Jacqueminet S, Platonov I, et al. Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 2005;103:687-94.
77. Robertshaw HJ, Hall GM. Diabetes mellitus: anaesthetic management. *Anaesthesia*, 2006;61:1187-90.
78. McAlister F, Man J, Bistriz L, Amad H, Puneeta T. Diabetes and coronary artery bypass surgery. *Diabetes Care* 2003;26:1518–24

79. Halkos ME, Lattouf OM, Puskas JD, Kilgo P, Cooper WA, Morris CD, Guyton RA , Thourani VH. Elevated Preoperative Hemoglobin A1c Level is Associated With Reduced. *Ann Thorac Surg* 2008;86:1431-7.
80. Bhalla V, Willis S, Maisel AS. B-type natriuretic peptide: the level and the drug-partners in the diagnosis of congestive heart failure. *Congest Heart Fail* 2004;10(1):3–27.
81. Atisha D, Bhalla MA, Morrison LK, Felicio L, Clopton P, Gardetto N, Kazanegra R, Chiu A, Maisel AS. A prospective study in search of an optimal B-natriuretic peptide level to screen patients for cardiac dysfunction. *Am. Heart J* 2004;148(3):518–23.
82. Nakamura T, Sakamoto K, Yamano T, Kikkawa M, Zen K, Hikosaka T, Kubota T, Azuma A, Nishimura T. Increased plasma brain natriuretic peptide level as a guide for silent myocardial ischemia in patients with non-obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(10):1657–63.
83. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000;84 (4):421–4.
84. Kim H, Yang DH, Park Y, Han J, Lee H, Kang H, Park HS, Cho Y, Chae SC, Jun JE, Park WH. Incremental prognostic value of C-reactive protein and N-terminal proB-type natriuretic peptide in acute coronary syndrome. *Circ J* 2006;70(11):1379–84.
85. Ruwald MH, Goetze JP, Bech J, Nielsen OW, Madsen BK, Nielsen LB, Mouridsen M, Ruwald AC, Madsen JK, Pedersen S. NT-ProBNP Independently Predicts Long-Term Mortality in Patients Admitted for Coronary Angiography. *Angiology* 2012;00(0):1-6.
86. N-terminal-pro-BNP Showing 95th percentiles. The University of Iowa Department of Pathology Laboratory Handbook. Iowa: Epic Lab Code; 2009.p.1-3.
87. Lee MA. Basic Skills in Interpreting Laboratory Data. *Amer Soc of Health System*. 2009; p 220.
88. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCord J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AH, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347 (3):161-76.
89. Moses EJ, Mokhtar SAI, Hamzah A, Abdullah BS, Yusoff NM. Usefulness of N-Terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide as a Screening Tool for Identifying Pediatric Patients With Congenital Heart Disease. *Laboratory Medicine* 2012;42(2):75–80.

90. Murray H, Cload B, Collier CP, Sivilotti ML. Potential impact of N-terminal pro-BNP testing on the emergency department evaluation of acute dyspnea. *CJEM* 2006;8(4):251–8.
91. Yalçın AU , Akpolat T. Kronik Böbrek Yetmezliği. Ankara: Türk Nefroloji Derneği, 1999;1-5.
92. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, PooleWilson PA, Stromberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2008;10:933–89.
93. Jug B, Sebestien M, Sabovic M, Pohar M, Keber I. Atrial Fibrillation is an independent determinant of increased NT-proBNP levels in outpatients with signs and symptoms of heart failure. *Wien Klin Wochenschr* 2009; 121(21-22):700-6.
94. Thejus J, Francis J. N-terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide And Atrial Fibrillation. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2009;9(1):1–4.
95. Boer BP, Vieira ML, Sampaio RO, Abensur H, Oliveira AG, Fernandes JR, Grinberg M. Correlation to NT-ProBNP and remodeling after cardiac surgery. *Arq Bras Cardiol* 2013 ;100(5):469-475.
96. Knobloch K, Spies M, Vogt PM. Nt-pro-BNP monitoring in cardiac surgery patients – is there more to consider? *Interac CardioVasc Thorac Surg* 2013;Volume7(3),419-24.
97. Liu H, Wang C, Liu L, Zhuang Y, Yang X, Zhang Y. Perioperative application of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg* 2013;8:1-3.
98. Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, Harrild K, Gibson PH, Prescott GJ, Kengne AP, Hillis GS. N- terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations and long-term outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 2013;110(2):214-21.
99. Kallel S, Jarra A, Triki Z , Abdenadher M, Frikha J, Karoui A. The use of N- terminal pro-brain natriuretic peptide as a predictor of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 2013;54(3):403-11.
100. Samy K, Anouar J, Mnif E, Imed F, Fatma A, Abdelhamid K. N-terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patients at risk for occurrence of postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Card Anaesth* 2012;15 (3):199-205.

101. Holm J, Vidlund M, Vanky F, Friberg O , Hakanson E, Svedjeholm R. Preoperative NT-proBNP independently predicts outcome in patients with acute coronary syndrome undergoing CABG. Scand Cardiovasc J 2013;47(1):28-35.

EKLER

Ek 1



EDİRNE KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

07.03.2013

Sayın Yrd. Doç. Dr Volkan YÜKSEL,
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Sorumlu araştırmacılığını ve yürütücülüğünü üstlendiğiniz EKAEEK 2013/04 protokol numaralı ve “İzole Koroner Arter Bypass Cerrahisi olacak hastalarda HbA1c ve NTproBNP’nin postoperatif sonuçlar üzerindeki etkileri” başlıklı araştırma başvurunuz kurulumuzun 06.03.2013 tarih ve 9 sayılı toplantısında değerlendirilmiş ve etik yönden uygun bulunmuştur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.


Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ
Başkan

Eki: Edirne Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu (2 Sayfa)

EDİRNE KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

BASVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İzole koroner arter bypass cerrahisi olacak hastalarda HbA1c ve NTproBNP'nin postoperatif sonuçlar üzerindeki etkileri						
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	EKA EK 2013/04						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Volkan YÜKSEL						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp ve Damar Cerrahisi						
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı						
	DESTEKLEYİCİ	Trakya Üniversitesi						
	DESTEKLEYİCİNİN ULUSAL TEMSİLCİSİ							
ARAŞTIRMANIN FAZİ	FAZ 1	☐						
	FAZ 2	☐						
	FAZ 3	☐						
	FAZ 4	☐						
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐					
		Yüksek Doz Araştırması	☐					
		Diğer ise belirtiniz: Bireysel Araştırma Projesi						
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ	☒	ÇOK MERKEZLİ	☐	ULUSAL	☒	ULUSLARARASI	☐

ERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐			
	SİGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
DİĞER:	☐				

EDİRNE KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU KARAR FORMU

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:07	Tarih:06/03/2013
	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Yrd. Doç. Dr. Volkan YÜKSEL'in sorumlusu olduğu "İzole koroner arter bypass cerrahisi olacak hastalarda HbA1c ve NTproBNP'nin postoperatif sonuçlar üzerindeki etkileri" başlıklı yukarıda bilgileri verilen klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanmaya katılan Etik Kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.	

EDİRNE KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU	
ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki *		Katılım **		İmza
Prof. Dr. Ç. Hakan KARADAĞ	Farmakoloji	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Hasan C. ÜMIT	İç Hastalıkları	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Esin KARLIKAYA	Tıp Tarihi ve Etik	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Koray ELTER	Kadın Hastalıkları ve Doğum	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Levent ÖZTÜRK	Fizyoloji	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Ülfet VATANSEVER ÖZBEK	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Ümit Nusret BAŞARAN	Çocuk Cerrahisi	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Sedat ÜSTÜNDAĞ	İç Hastalıkları	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Y. Atakan SEZER	Genel Cerrahi	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Necdet SÜT	Biyoistatistik	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Işık GÖRKER	Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Yrd. Doç. Dr. Hilmi TOZKIR	Tıbbi Biyoloji	Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Cem ASLAN	Halk Sağlığı	Edirne Halk Sağlığı Müdürlüğü	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Av. Aydın BALKAN	Hukuk	Serbest	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Em. Öğr. Sinan SEÇKİN	Sağlık Meslek Mensubu Olmayan Üye	Emekli	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* Araştırma İle İlişki

** Toplantıda Bulunma

Ek 2

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU¹

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “İzole Koroner Arter Bypass Cerrahisi Olacak Hastalarda HbA1c ve NT-proBNP değerlerinin Postoperatif Sonuçlar Üzerine Etkileri”dir.

Bu çalışmada; açık kalp bypass ameliyatı olacak diyabetli hastalarda operasyon sonucu hakkında öngörülerde bulunabilmemizi sağlayacak ameliyat öncesi bakılabilen değerleri bulabilmeyi amaçladık. Bu amaçla hastalardan giden mevcut kanlardan HbA1c ve NT-proBNP değerleri de çalıştırılacak ve toplanılan verilerin ameliyat sonucuna etkileri araştırılacaktır.

Araştırmada hastaya ek herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır.

Araştırma sırasında açık kalp ameliyatınız için yapılan rutin mevcut tetkikler dışında herhangi yeni bir girişim yapılmayacaktır. Testler sizden zaten operasyon hazırlığı için alınmış olan kanlardan çalışılacaktır. Sizden yeniden kan alınmayacaktır. Bu testlerle beraber herhangi bir ek rahatsızlığınızın olup olmadığı mevcut dosya ve laboratuvar bilgilerinizden faydalanılarak yapılacaktır.

Bu çalışmayı kabul edip onaylamak dışında herhangi bir sorumluluğunuz yoktur. Deneysel bir çalışma olmadığından size herhangi bir zarar verme riski yoktur.

Araştırmaya katılım tamamen gönüllülük ilkesine bağlı olup katılmayı reddetmeniz herhangi bir cezaya ya da elde edilecek herhangi bir yararın kaybedilmesine kesinlikle yol açmayacaktır. Aynı şekilde araştırmaya katılmayı kabul ettikten sonra da araştırmanın herhangi bir yerinde hiçbir neden göstermeksizin herhangi bir zarar ya da elde edilmesi beklenen bir yarar kaybına yol açmadan araştırmadan çekilebilirsiniz.

Araştırma kapsamında yapılan işlemlerin mali giderleri araştırmacılar ya da destekleyici tarafından karşılanacak olup size ya da sosyal güvenlik kurumunuza hiçbir mali yük getirmeyecektir.

Araştırmaya katılacak gönüllülerin tıbbi verilerine etik kurul, sağlık bakanlığı ve araştırmacılar erişebilecek, ancak bu bilgiler gizli tutulacaktır. Bu formun imzalanması ile gönüllü veya yasal temsilcinizin söz konusu erişime izin vermiş oluyorsunuz.

İlgili mevzuat gereğince gönüllünün kimliğini ortaya çıkaracak kayıtlar gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanmayacak, araştırma sonuçları yayımlansa bile kimliğiniz gizli kalacaktır.

Araştırmaya katılacak gönüllülerden tekrar kan alınmayacak, HbA1c ve NT-proBNP değerleri ameliyat öncesi hazırlık için alınan kanlardan çalışılacaktır. Bu değerler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışılacaktır.

Araştırma konusu ile ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyecek yeni bilgiler elde edilirse bu bilgiler size veya yasal temsilcinize zamanında bildirilecektir.

Araştırma sırasında sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için veya araştırma ile ilgili herhangi bir anlaşılmayan durumlar için 0506 975 67 33 numaralı cep telefonundan Dr. Büşra ÖZDEMİR' e 24 saat erişebilirsiniz.

Araştırmaya katılımınızın sona erdirilecek durumlar sizin taburculuğunuzla sınırlıdır ve bu süre ortalama 7-10 gündür.

Araştırmaya toplam 40 katılımcı beklemekteyiz.

Bu araştırmaya katılarak bilimsel bir çalışmaya yardımcı olacaksınız.

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır . Ayrıca, bu araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik, testler ve tıbbi bakım hizmetleri için sizden veya bağlı

¹ Formun her sayfasının altı, gönüllü (gerekirse vasisi-yasal temsilcisi ve tanık) tarafından imzalanacaktır.

bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırma TÜBAP tarafından desteklenmektedir.

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararlarınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırıcı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya tedavinin etkinliğini arttırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırıcı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

GÖNÜLLÜNÜN ALIşMAYA KATILMA ONAYI

Yukarıda açıkça tanımlanan çalışmanın ne amaçla, kimler tarafından ve nasıl gerçekleştirileceği anlayabileceğim bir ifade ile yazılı ve sözlü açıklama yapıldı.

Bu araştırmadan elde edilen bilgilerin bana ve başka insanlara sağlayacağı yararlar bana anlatıldı.

Araştırma sırasında meydana gelebilecek riskler ve rahatsızlıklar bana anlayabileceğim bir dille anlatıldı.

Araştırma sırasında oluşabilecek zarar durumunda gerçekleştirilecek işlemler bana anlatıldı.

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ve haklarım konusunda 24 saat bilgi alabileceğim bir yetkilinin adı ve telefonu bana verildi.

Araştırma kapsamındaki bütün muayene, tetkik ve testler ile tıbbi bakım hizmetleri için benden ya da bağlı bulunduğum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyeceği bana anlatıldı.

Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.

Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduğum bana bildirildi.

Sorumlu araştırmacı / hekime haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediğim anda bu çalışmadan ekilebileceğimin bilincindeyim.

Bu çalışmaya katılmayı reddetmem ya da sonradan çekilmem halinde hiçbir sorumluluk altına girmediğimi ve bu durumda şimdi ya da gelecekte gereksinim duyduğum tıbbi bakımı hiçbir biçimde etkilemeyeceğini biliyorum.

Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı / hekim ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle, benim onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren Gönüllü Bilgilendirme Formu adlı metni kendi anadilimde okudum.

Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak aımlandı.

Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım.

Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum. Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün; (El yazısı ile)

Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için; (El yazısı ile)

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....
.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı: (El yazısı ile)

İmzası:

Tarih: