



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GGS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ERİŞKİN KALP CERRAHİSİNDE RENAL SATURASYON
TAKİBİ İLE POSTOPERATİF DÖNEMDE BÖBREK
HASARINI GÖSTEREN BELİRTEÇLER ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŐTIRILMASI

Dr. Tolga CAN

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul / 2018



T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SİYAMİ ERSEK GGS KALP VE DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ERİŞKİN KALP CERRAHİSİNDE RENAL SATURASYON
TAKİBİ İLE POSTOPERATİF DÖNEMDE BÖBREK
HASARINI GÖSTEREN BELİRTEÇLER ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN ARAŐTIRILMASI

Dr. Tolga CAN

Tez DanıŐmanı: Doç. Dr. Mehmet KAPLAN

Tıpta Uzmanlık Tezi

İstanbul / 2018

ÖNSÖZ

Hastanemizin kurucusu, ülkemizde kalp ve damar cerrahisinin gelişiminde büyük katkıları olan Prof. Dr. Siyami ERSEK ve ekip arkadaşlarını saygıyla anıyorum.

Hastanemizin başhekimlik görevini yapmakta bulunan Doç. Dr. Cevdet UĞUR KOÇOĞULLARI'na,

Eğitim seminerleri ve toplantılarıyla eğitimimize önemli katkıları olan eğitim sorumlumuz Prof. Dr. İbrahim YEKELER'e,

Kalp ve Damar Cerrahisi eğitim programı yöneticimiz Prof. Dr. Murat DEMİRTAŞ'a

Asistanlığını yapmaktan gurur duyduğum, azmi ve çalışma disiplini ile her zaman örnek teşkil eden, eğitimim boyunca kendisinden fazlasıyla yararlandığım ve samimi bir öğretmen olarak gördüğüm, saygıdeğer klinik şefim Doç. Dr. Mehmet KAPLAN'a,

Hastanemizin ekip şefleri, Prof. Dr. Serap AYKUT AKA, Doç. Dr. Abdullah Kemal TUYGUN, Doç. Dr. Gökçen ORHAN, Doç. Dr. İlyas KAYACIOĞLU, Doç. Dr. Bülent KETENCİ, Doç. Dr. Tamer OKAY'a,

Anestezi ve Reanimasyon Bölümü eğitim görevlileri Doç. Dr. Türkan KUDSİOĞLU, Doç. Dr. Nihan YAPICI nezdinde tüm Anestezi ve Reanimasyon bölümü hekimlerine,

Kardiyoloji Bölümü öğretim üyeleri Prof. Dr. Ömer KOZAN ve Prof. Dr. Sait TERZİ nezdinde tüm kardiyoloji hekimlerine,

Ekibimizin kıymetli üyeleri, disiplinli çalışmalarıyla tüm asistanlara örnek olan, cerrahi nezaket kavramını sayesinde içselleştirdiğim, Op. Dr. Hakkı AYDOĞAN'a,

Eğitim hayatım boyunca beraber çalıştığım, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Op. Dr. Adlan OLSUN'a,

Asistanlığımın ilk dönemlerinde kısa bir süre çalışma şansı bulabildiğim, bu sürede de ekip olmanın ne demek olduğunu bana hissettiren sevgili hocam Doç. Dr. Ergin EREN'e,

Her anlamda, engin tecrübelerini paylaşan ekibimizin değerli uzmanı Op. Dr. İbrahim ENDER'e

Tezim boyunca akademik desteklerini esirgemeyen, her türlü problemde çözüm bulmama yardımcı olan değerli ablalarım Uzm. Dr. Dilek Aslan KUTSAL ve Doç. Dr. Tülün SATILMIŞ'a

Asistanlığım boyunca, özellikle birlikte tuttuğumuz nöbetlerde hem

deneyimlerinden yararlandığım hem de sayelerinde farklı cerrahi yaklaşımları tanıma fırsatı bulduğum hastanemizin kıymetli uzman doktorlarına,

İş yükünü beraber üstlendiğim, çalışırken birbirimize katkı sağladığımız çalışma arkadaşlarım, kardeşlerim Dr. Anıl KARAAĞAÇ ve Dr. M. İnanç YEŞİLKAYA'ya,

Çalışmaya başladığım zaman ilk tanıştığım insanlardan biri olan ve birçok güzel hatıraya sahip olduğum, kardeşim Op. Dr. Fatih Avni BAYRAKTAR'a,

Bir parçası olmaktan mutluluk duyduğum hastanemiz kalp ve damar cerrahisi asistanlarına,

Beraber çalışmaktan zevk aldığım, arkadaşlarım, ekip hemşirelerimiz ve personellerine,

Bugünlere gelmemde en çok katkısı olan, desteklerini her zaman hissettiğim, babam, annem ve kardeşime,

Ve, özellikle tez sürecinde stresli zamanımda yanımda olan Bella'ya, en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
KISALTMALAR.....	V
RESİM VE GRAFİK LİSTESİ	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. KARDİYOPULMONER BYPASS.....	2
2.2. TARİHSEL SÜREÇ.....	3
2.3. KARDİYOPULMONER BYPASS CİHAZI BİLEŞENLERİ.....	4
2.3.1 Venöz Rezervuar.....	4
2.3.2 Gaz Değişimi (Oksijenatör).....	5
2.3.3 Isı Değiştirici.....	6
2.3.4 Arteriyel Pompa.....	6
2.4 KARDİYOPULMONER PERFÜZYONUN BAŞLATILMASI.....	7
2.5 KARDİYOPULMONER BYPASS VE HASAR MEKANİZMALARI.....	9
2.5.1 Yabancı yüzey.....	9
2.5.2 Shear Stress.....	9
2.5.3 Yabancı Maddeler İle Temas.....	10
2.5.4 Heparin.....	10
2.5.5 Protamin.....	11
2.6 KARDİYOPULMONER BYPASS SONRASI RENAL FONKSİYONLARIN TAKİBİ.....	11
2.6.1. Akut Disfonksiyon İçin Risk Faktörleri	12
2.6.2. Disfonksiyonun Klinik Seyri.....	12
2.6.3. Tedavi.....	13

2.7 RENAL FONKSİYON GÖSTERGELERİ.....	14
2.7.1 Glomerüler Filtrasyon Hızı.....	14
2.7.2 Kan Üre Azotu.....	14
2.7.3 Serum Kreatinin.....	14
2.8 YENİ RENAL BİYOMARKERLER.....	15
2.8.1 Sistatin-c.....	16
2.9 DOKU OKSİMETRE TAKİBİ.....	17
3. MATERYAL METOD.....	19
3.1. ANESTEZİ YÖNETİMİ.....	19
3.2. OPERATİF TEKNİK.....	21
3.3. PEROPERATİF VE POSTOPERATİF PARAMETRELER.....	21
4. BULGULAR.....	26
5. TARTIŞMA.....	38
5.1 KREATİNİN.....	38
5.2 SİSTATİN – C.....	39
5.3 NEAR-INFRARED SPECTROSCOPY (NIRS) VE RENAL DOKU OKSİMETRE ÖLÇÜMLERİ.....	41
6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI.....	43
7. SONUÇ.....	44
8. KAYNAKLAR.....	45

KISALTMALAR

ACEİ: Anjiotensin çevirici enzim inhibitörü

ACT: Activated Coagulation Time

ABH: Akut böbrek hasarı

ARB: Aldosteron reseptör blokörü

ASD: Atriyal septal defekt

BOLD-MRI: Kan oksijenasyon düzeyi bağımlı manyetik rezonans görüntüleme

BUN: Kan/üre azotu

CS-AKI: Cardiac surgery associated akut kidney injury

eGFR: Hesaplanmış glomerüler filtrasyon hızı

EKG: Elektrokardiyografi

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

IL-18: İnterlökin 18

IV: İntravenöz

KIM-1: Kidney Injury Molecule 1

KK: Kros-klemp

KPB: Kardiyopulmoner Bypass

LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu

NGAL: Neutrophil gelatinase associated lipocalin

NIRS: Near-infrared spektroskopi

OPCAB: Off-pump coronary bypass

PEEP: Positive end expiratory pressure

RAS: Renin-Anjiyotensin sistemi

RIFLE: Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage

rSO₂: Bölgesel oksijen saturasyonu

SIMV: Synchronized Intermittent Mechanical Ventilation

TCA: Total siklatuvar arrest

VKİ: Vücut Kitle İndeksi

VSD: Ventriküler septal defekt

RESİM VE GRAFİK LİSTESİ

Resim 1: Kros-dolaşım şeması.....	4
Resim 2: Kardiyopulmoner bypass devresi şeması.....	8
Resim 3: T11-L3 vertebralar arasına denk gelecek şekilde yapıştırılan NIRS probları.....	20
Grafik 1: Peroperatif NIRS monitorizasyonu ve renal saturasyon takibi.....	23
Grafik 2: 24 saatlik NIRS monitorizasyonu.....	24
Grafik 3: e-GFR Düzeylerinin dağılımı	29



TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklere İlişkin Dağılımlar.....	26
Tablo 2: Hemoglobin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	28
Tablo 3: Kreatinin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	29
Tablo 4: Sistatin-c Ölçümlerinin Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 5: Kreatin ve Sistatin-c Ölçümlerindeki Değişimler ile NIRS Bazal Değer (BD) Altında Geçen Sürelerin, NIRS Saturasyon Değişim Yüzdelerinin (RSO2 %), Tekrarlayan Hematokrit (Hct) ve Hemoglobin (Hb) Ölçümlerinin İlişkisi.....	31
Tablo 6: NIRS Bazal Altı Geçen Süre İle Sistatin-c Değerlerinin Postoperatif 6. Saat Ve 24. Saat Arasındaki Değişimi İle İlişkisi	32
Tablo 7: Kan Ürünü Alma Durumuna Göre Değerlendirmeler	33
Tablo 8: ACE İnhibitör/ARB Varlığına Göre Değerlendirmeler	35
Tablo 9: Hemoglobin ve Hematokrit Ölçümleri ile NIRS Bazal Değer Altı Sürelerin ve Saturasyon Değişimi İle İlişkisi	36

ÖZET

Amaç: Açık kalp cerrahisi sonrası gerçekleşebilen renal hasar, postoperatif mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden birisidir. Postoperatif dönemde gelişebilen bu hasarın erken dönemde tanınıp, uygun müdahalelerin yapılması ve tedaviye verilen cevabın takibi açısından serum belirteçleri kullanılmaktadır ve bunlardan en sık olanı da kreatinindir. Bu çalışmamızda renal hasarın kreatininden daha erken tanınmasına yardımcı olacak yeni biyomarker ile renal hasarın dokuda gelişen desaturasyon ile ilişkisini ortaya koymaya çalıştık.

Metod: Çalışma Haziran 2016 ile Nisan 2018 tarihlerinde Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde %78.8'i (n=41) erkek, %21.2'si (n=11) kadın olmak üzere 52 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Merkezimizde preoperatif dönemde böbrek hastalığı olmayan, açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda peroperatif ve postoperatif dönemde renal doku saturasyon monitörizasyonu yapıldı. Elde edilen bu değerler, preoperatif ve postoperatif dönemde bakılan serum renal fonksiyon belirteçleri ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Kreatinin ve sistatin-c düzeylerinde, postoperatif erken dönemde hemodilüsyona bağlı düşüş görüldü. Devam eden takiplerde, kreatinini yükselişi istatistiksel olarak anlamlı bulunmazken, bakılan sistatin-c düzeylerinin postoperatif 24. saatte preoperatif düzeylere göre anlamlı yükseldiği görüldü (p=0.010). NIRS verileri ile karşılaştırma yapıldığında, renal desaturasyon ile kreatinin ve sistatin-c arasında anlamlı ilişki görülmezken ancak saturasyon değerlerinin bazal değerinin altında geçirdiği süre ile sistatin-c yükselmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görüldü(p=0.043).

Sonuç: Çalışmamızda akut böbrek hasarı gelişen hastamız olmasa da, renal hasar belirteci olan sistatin-c ölçümlerinin kreatininden daha erken yükseldiğini ve bu yükselişin NIRS ölçümlerindeki bazal seviye altında geçen süre ile anlamlı ilişkili olduğunu gösterdik. Bu yolla, ABH gelişme riski, serum kreatinin değerlerinin henüz yükselmediği erken dönemde belirlenebilecek ve renal mortalite ve morbiditenin düşürülebilecektir.

Anahtar Kelimeler: Renal saturasyon, akut böbrek hasarı, sistatin-c

ABSTRACT

Objective: Renal damage after open heart surgery is one of the most important causes of postoperative mortality and morbidity. Serum markers are used for the diagnosis of this damage that may develop in the postoperative period and for the follow-up of the response given the appropriate interventions and the treatment. The most commonly used marker is creatinine. In this study, we tried to reveal the relationship between renal damage and tissue desaturation with a new biomarker that will help identify renal damage earlier than creatinine.

Method: The study was conducted between June 2016 and April 2018, in Siyami Ersek Training and Research Hospital with 52 patients [41 (78.8%) male and 21.2% (n = 11) female]. In our center, renal tissue saturation monitorisation was performed perioperatively and postoperatively in patients who had no preoperative kidney disease and underwent open heart surgery. These values were compared with serum renal function markers preoperatively and postoperatively.

Results: Creatinine and cystatin-c levels decreased in the early postoperative period due to hemodilution. While there was no statistically significant increase in creatinine levels, cystatin-c levels were significantly elevated at 24th hour postoperatively compared to preoperative levels. ($p = 0.010$) There was no significant correlation between renal desaturation and creatinine and cystatin-c when compared with NIRS data, but there was a statistically significant correlation between the duration of saturation values and baseline cystatin-c elevation ($p = 0.043$).

Conclusion: Although our study did not show the presence of acute kidney injury, we showed that cystatin-c measures of renal damage were elevated earlier than creatinine and that this increase was significantly correlated with baseline levels in NIRS measurements. In this way, the risk of acute kidney injury development may be determined early when serum creatinine levels are not yet elevated, therefore renal mortality and morbidity may be reduced.

Key words: Renal saturation, acute renal failure, cystatin-c

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde yapılan açık kalp cerrahi operasyonları çoğunlukla kardiyopulmoner bypass makinesi (KPB) yardımıyla mümkün olabilmektedir. Ancak bu durumun kendisi birçok yolak üzerinden, vücuttaki birçok organ ve sistemi etkilemekte, bunlar üzerinde geçici veya kalıcı hasar bırakabilmektedir. Bu organlardan en önemlisi böbrekler olmakta ve açık kalp cerrahisi sonucunda çoğu hastada fonksiyon bozukluğu görülmesi bile, serum belirteçlerine yansıyan bir hasarlanma meydana gelmektedir. Bu durumun erken dönemde tespiti, hasarın sınırlanmasını ve organ fonksiyonlarında bozulmanın önüne geçilmesini sağlayacaktır (1).

Bu çalışmada, preoperatif dönemde renal fonksiyon bozukluğuna sahip olmayan elektif açık kalp cerrahisi hastalarında, peroperatif başlayıp, postoperatif 24 saat boyunca devam ettiğimiz renal NIRS monitorizasyonu sonucunda, elde ettiğimiz saturasyon seyirleri ile renal biyomarkerlar arasındaki ilişkiyi değerlendirdik. Bu data ile hastaların operatif (bypass süresi, kros klemp süresi vb.) verilerini de karşılaştırdık.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyopulmoner Bypass

Kardiyopulmoner bypass (KPB), konsept olarak basit ve gerekli ekipman varlığında açık kalp cerrahisinde kolaylıkla kullanılabilen bir yöntemdir. Kardiyopulmoner bypass; normal olarak sağ atriuma dönmesi gereken hasta kanının tamamının veya tamamına yakınının, karbondioksidin kandan uzaklaştırılıp oksijenlendirildiği makineye (oksijenatör) yönlendirilmesi, yeni oksijenlendirilmiş arterilize edilmiş kanın da, pompa yardımı ile hastanın arteriyel sistemine gönderilmesi temeline dayanmaktadır. KPB'nin kompleks ve hasta fizyolojisinde önemli değişiklikler yaratmasının en önemli sebepleri; non-endotelial hatta olan dolaşım, gaz ve partiküler emboli varlığı ve non-fizyolojik “shear strese” sahip olmasıdır. Ayrıca normal koşullarda vücut, pulmoner kan akımının olmadığı ve minimal pulsatile bir aortik basıncın olduğu duruma alışık değildir. KPB' a bağlı tüm bu etmenlerin yanı sıra, hastada ek olarak uygulanan major cerrahiye karşı stres oluşmaktadır. Tüm bu fizyolojik ve non-fizyolojik strese rağmen, hastaların büyük çoğunluğu operasyon ve sonrasındaki konvelesan evreyi normal sayılabilecek bir şekilde geçirir. Bu süreçte bazı hastalar, KPB'a bağlı morbidite yaşayabilmekte, çok az hastada ise mortalite görülebilmektedir (2).

Yukarıda bahsedildiği gibi, kalbe dönmesi gereken tüm kanın pompa oksijenatöre dönmesi total (komplet) kardiyopulmoner bypass, sistemik kanın bir miktarının sağ atrium ve ventriküle dönmesi ve dolaşıma devam etmesi ise parsiyel bypass olarak adlandırılır. Parsiyel bypass komplet bypassdan daha iyi tolere edilmektedir. Bu durumun nedeni tam olarak bilinmemese de, az miktarda da olsa devam eden pulmoner akımın etkili olduğu düşünülmektedir (2).

Arteriyel akımı, geçici bir süre pompa oksijenatör tarafından sağlanan hastanın, neredeyse tüm fizyolojik süreçleri etkilenir. Maturasyonu süresinde, sadece endotel ile kaplı yüzeye sahip damardan geçen kan ve şekilli elemanları, KPB sırasında non-endotelial yabancı yüzey ile temas eder. Sonuç olarak, belki de diğer faktörlerin de etkisiyle, inflamatuvar sistemin tüm humoral ve hücrel elemanları akut olarak aktive olur. Muhtemelen daha yavaş reaktif hale gelen spesifik immün yanıtlar da tetiklenmektedir. Üçüncü olarak ise, major cerrahi sonrası görülen genel inflamatuvar süreç devreye girmektedir (3).

KPB, koroner arter bypass cerrahisi, asenden aort cerrahisi ve intrakardiyak

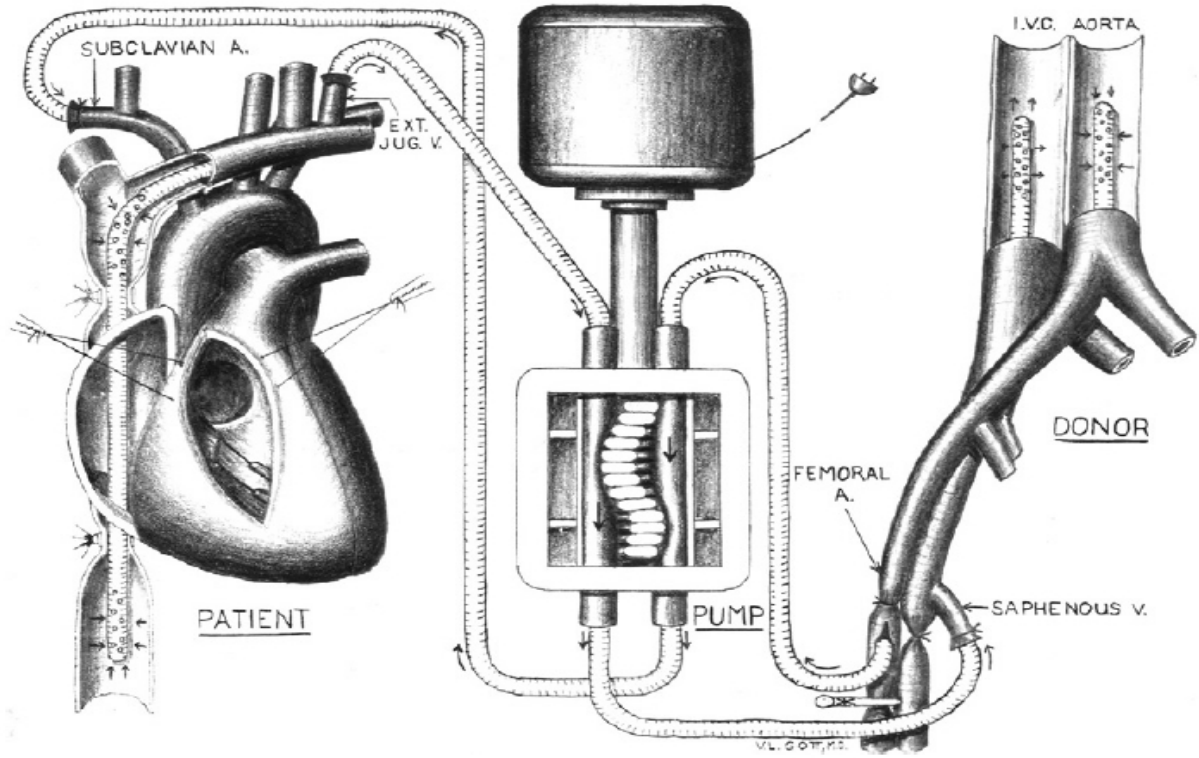
müdahaleler (kapak tamiri veya replasmanı) sırasında miyokardı stabilize etmek ve hareketinin azaltmak için kullanılmakta (4), KPB sırasında normal vücut fizyolojisinin aksine çeşitli fizyolojik değişkenler ekstrenal olarak kontrol edilmektedir. Bunların içinde, total sistemik kan akımı (kardiyak debi), basınç dalgası, sistemik venöz basınç, pulmoner venöz basınç, perfüzyon hematokrit ve kimyasal içeriği, arteryel oksijen, karbondioksit, nitrojen düzeyleri, perfüzyon ve hasta sıcaklığı yer almaktadır (1).

2.2 Tarihsel Süreç

Kardiyopulmoner bypassın tarihsel süreci kolayca tarif edilememektedir. Bunun nedeni, hastanın kanını vücut dışına alıp, oksijenlendirip tekrar hastaya verme fikrinin ilk kim tarafından bulunduğu bilinmediği içindir. Ekstrakorporeal gaz değişiminin referansları 19. yüzyılın son yarısına dayanmaktadır. Frey ve Gruber 1885 yılında oksijenatör geliştirmiş, ardından oksijenatör ile ilgili laboratuvar çalışmaları yayınlanmıştır. Ancak bu konudaki ciddi çalışmalar, modern anestezi, modern cerrahi ve bilimsel gelişmelerin (heparinin bulunması gibi) ardından yapılmaya başlanmıştır. Gibson'un 1930'larda KPB gelişmesinde ve klinik kullanımında önemli gelişmeler sağlamıştır. 1953 yılında tamamen KPB ile desteklenen ilk operasyonunu, atrial septal defekti (ASD) olan genç bir kadında gerçekleştirmiştir (2).

Bu sırada diğer cerrahlar tarafından yapılan çalışmalar da 1940'larda başlamış, Clarence Dennis ve ark. (5) pompa oksijenatör ile ilk kardiyak cerrahi vakalarını yapmışlardır. ASD sebebiyle opere ettikleri hastanın ölmesi ile yapılan otopsi sonucu patolojinin atrioventriküler septal defek olduğu ortaya çıkmıştır.

Walter Lillehei ve arkadaşları, kros-dolaşım yaparak, pediatrik hastalarda oksijenatör olarak hastanın anne veya babasını kullanmışlar, bu şekilde konjenital kalp defekti olan 45 çocuğu opere etmişlerdir (Resim 1). Bu hastalardan hastane mortalitesi yaşanmayan 28 hastaya ait 53 yıllık takip, 8 tane geç dönem mortalite göstermiş, geri kalan 20 hasta ise kardiyak durumlarından dolayı fonksiyonel kapasitelerinde herhangi bir limitasyona uğramamışlardır (6).



Resim 1: Kros-dolaşım şeması. Arteryel kan donörden (sağ tarafta) gelerek Sigmamotor pompadan geçip, hastanın subklaviyen arterine (sol tarafta) iletilir. Venöz akım hastanın vena kavasından gelip pompadan geçerek donörün safen venine iletilir.

Kirklin tarafından yürütülen deneysel pompa-oksijenatörü çalışmaları 1950'lerde başlamış, oksijenatör KPB ile birlikte Mayo Clinic'de ilk defa kullanılmıştır (7). Bu yöntemle ilk başarılı ventriküler septal defekt (VSD) tamiri yapılmış, ardından pompa-oksijenatör ile KPB birlikteliğinde intrakardiak operasyon serisi yapılmıştır. Bu yöntem hızla gelişip yayılarak modern kalp cerrahisindeki bugünkü yerini almıştır (8).

2.3 Kardiyopulmoner bypass Cihazı Bileşenleri

2.3.1 Venöz Rezervuar

Hastadan pompaya olan venöz akım, hasta ve makine arasındaki negatif basınç gradienti ile elde edilir. Kanı hastadan pompa-oksijenatöre ileten negatif basınç, pompadan hastaya iletmek için gerekli olan basınçtan daha düşüktür. Venöz akım, venöz rezervuarda kontrollü vakum oluşturulması, yerçekimi ile elde edilen negatif basıncın oluşturduğu sifonaj ve kontrollü vortex pompa negatif basınç yaratılmasıyla, yeterli ve

etkili bir şekilde sağlanabilmektedir (4). Pompaya olan venöz dönüş için negatif basınç oluşturulmasında ideal metod, monitörize vakum sistemidir. Bu yöntemde hasta ve pompa vertikal olarak aynı seviyede kalabilir. En önemlisi ise arteriyel ve venöz basınçlar birbirinden bağımsız oldukları için hızları ayrı ayrı ayarlanabilir. Sifon (yerçekimi) drenaj, sık kullanılan venöz drenaj metodudur. Bu yaklaşımın dezavantajlarından biri, hasta ve makine arasında seviye farkına ihtiyaç olmasıdır. Ancak en önemli dezavantaj, rezervuar ihtiyacı ve dolayısıyla primer volüm ihtiyacı doğurmasıdır. Diğer bir venöz drenaj yöntemi ise roller-pompadan daha güvenli olan, hasta venöz sisteminden kanı direk olarak alan vortex pompadır. Venöz kanül başı ve sağ atrium arasında gelişebilecek olan basınç farkı nedeniyle kanül sonunda bulunan atrial duvarda “flutter” olabileceği unutulmamalıdır. Bunu sağlayabilmenin diğer bir yolu da küçük venöz kanül kullanılmasıdır. Bu durum özellikle 18F ve 20F perkütan venöz kanüllerin kullanıldığı minimal invazif kalp cerrahisini kolaylaştırmaktadır. Yerçekimi drenajı ile yapılacak operasyonlarda 28F ve 32F kateterler de kullanılabilir (2).

Ek olarak, kardiotomi rezervuarı ile arteriyel hat arasına eklenecek ultrafiltrasyon filtresi ile, KPB sırasında, pompa oksijenatörde volüm fazlalığı var ise, serumdaki bu fazlalık alınabilir (1).

2.3.2 Gaz Değişimi (Oksijenatör)

Oksijenatör, sistemin belki de en önemli ve en değişken, aynı zamanda da kanın şekilli elemanlarına en fazla hasarı veren bileşendir. Bunun nedeni de, kan ile oksijenatör arasındaki temas yüzeyinin, pompanın diğer elemanlarında olduğundan çok daha fazla olmasıdır (2). Gaz değişimi, bubble oksijenatör, dönen disk ve silindir oksijenatör varlığında, kan ile oksijenatör arayüzünün/gazın direkt etkileşimi ile, membran oksijenatöründe ise, küçük porlar aracılığı ile oluşur. Membran oksijenatörde de az miktarda da olsa kan/gaz etkileşimi mevcuttur. Bu yüzden membran oksijenatörlerde şekilli elemanların uğradığı hasar, bubble oksijenatörlere nazaran daha azdır (9). Sadece gerçek silikon ve uzamış ekstrakorporeal membran oksijenatör cihazlarında kullanılan sıkı örgülü mikroporoz polimetilpenten membran oksijenatörlerde gaz/kan direkt teması olmamaktadır. Bu durum KPB'nin, 24 saatten uzun süre güvenle kullanılabilmesini sağlamaktadır (1).

2.3.3 Isı değiştirici

Etkin bir ısı değiştirici, oksijenatöre entegre olabildiği gibi, ayrı bir şekilde de bulunabilir. Entegre olanlar diğerlerine göre daha az etkin olmalarına rağmen, prime volümünü azaltırlar. Bu bileşenin eklenmesi ile perfüzatın ve hastanın sıcaklığı perfüzyonist tarafından ayarlanabilmektedir. Hasta sıcaklığı ile ilgili karar verilirken, birçok faktör göz önüne alınmalıdır. Orta düzeylerdeki hipotermimin de KPB'nin bir kısım hasarlayıcı etkilerini önlediği görülmüştür. Daha düşük pompa akımı ve dolayısıyla daha az kan travması ile operasyonun yapılmasını sağlar. Bunun yanında hipotermi, ekipman bozukluğu durumunda organ korunmasında güvenli bir zaman dilimi sağlamaktadır. Ancak en önemli kullanım alanı, total dolaşım arrestinin (TCA) kullanılmasıdır. Orta düzeyde hipotermi çoğu hastada kullanılabilen ve en azından hafif hipotermimin (31°C-34°C) temelinde tüm vakalarda kullanılması önerilmektedir (2). Hasta kanının girdiği yönün tersinden alınan sıcak/soğuk suyun aktığı tüpler yardımıyla, kanın geçtiği ve suyun geçtiği tüpler arasında karşı-akım (counter-current) sistemi oluşur ve etkin bir şekilde ısı alışverişi gerçekteşir. 37 derecenin altında olan her bir Celsius derece sıcaklık azalmasında metabolik ihtiyaçlar %8 oranında düşer. Ancak KPB sırasında olması gereken optimal sıcaklık ile ilgili net bir konsensus oluşmamıştır (4). Ancak 37° C'de yapılan normotermik bypassın, serebrovasküler olay hızını arttırdığı gösterilmiştir (10).

2.3.4 Arteriyel Pompa

Arteriyel pompa, sıklıkla bir roller pompadır. Arteriyel akım, bu pompa ile oluşturulan büyük basınç gradienti ile elde edilir. Klinik kullanımda, her perfüzyondan önce roller-pompa hafif non-okluziv olacak şekilde kalibre edilmelidir. Tam okluzif olunca kanın şekilli elemanlarına olan travma artar, non-oklüzyon miktarı artınca da yeterli arteriyel akım sağlanamaz. Roller-pompalar görece olarak non-pulsatil akım yaratır, basit ve daha ucuzdur. Roller-pompa başlığından geçen hatlar, Tygon denen non-toksik cerrahi polivinilkloridden yapılmıştır. Hipotermi sırasında Tygon tüplerin elastisite ve dolun hacminde düşüş, dolayısıyla pompanın atım volümünde azalma görülür. Silikon tüplerde bu dezavantaj yoktur. Pompa oksijenatördeki arteriyel hat basıncı sürekli kontrol edilmelidir. 250-300 mmHg'yi aşarsa, arteriyel hatta bozulma ve arteriyel kanül yerinde kavitezyon oluşma riski artar .

Sentrifugal (vortex) pompalar da sıklıkla kardiyak cerrahide kullanılmaktadır. Bu pompalarda oluşturulan akım, pompa giriş ve çıkış hatlarında olan rezistans ile yakından

ilişkilidir. Çıkış hattındaki basınç 500 mmHg veya giriş hattındaki basınç -500 mmHg olunca hem giriş hem de çıkış akımları sıfırlanır. Arteriyel hatta tıkanıklık gelişirse, arteriyel hattaki basınç 500 mmHg'yi geçmeyeceği için, hatta rüptür gelişmesi zordur. Sentrifugal pompalar roller pompalardan üstündürler. Kan hücrelerine daha az travmatik olmalarının yanında, hava kabarcıkları pompalama ihtimalleri de daha düşük ve art-yük bağımlı oldukları için arter hattındaki ani basınç artışlarında hat rüptürü riski daha azdır. Pompa tarafından oluşturulan gerekli kardiak indeks, hasta sıcaklığı ve oksijen tüketimi ile belirlenir. Normotermi ve hafif hipotermi durumunda 2-4 L/dk/m²'lik kardiak indeks yeterlidir ancak bu akımların yarısı da başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Düşük pompa akımı, daha az kan travmasına ve daha az nonkoroner kollateral akıma yol açar (2).

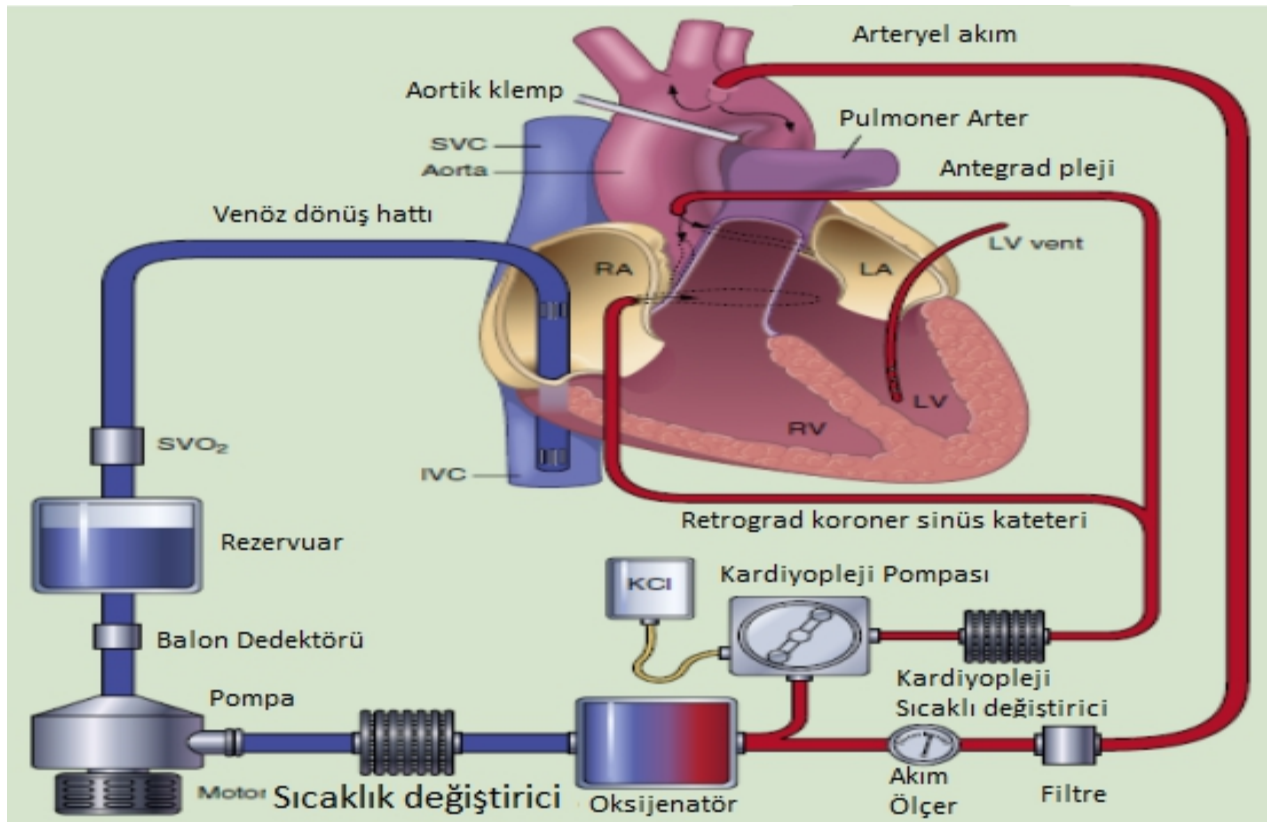
Arteriyel hatta bulunan düşük poroziteli filtrelerin gerekliliği, avantajları ve dezavantajları tartışmalıdır. Ancak transkranial Doppler ultrason çalışmaları, pompa oksijenatörün arteriyel hattında bulunan filtrenin, hava embolilerini azalttığını göstermiştir (11). Bu nedenle günümüzde, arteriyel hatta bu filtrelerin rutin kullanımı faydalı gözükmektedir.

KPB devresi açık kalpteki kanın devreye geri kazandırılması için, en az iki kardiotoromi hattına sahip olmalıdır. Alınan bu kan partiküllere ve havaya sahiptir. Bu nedenle düşük porozite filtreden geçirilmeli ve hava ile temas edeceği ayrı bir rezervuarda köpükler kaybolduktan sonra, hatta dönmelidir. Perfüzyon sırasında kan, perikarddan sık sık, bu şekilde alınmalıdır. Aspire edimededen perikart ile uzun süre temas etmiş kan, trombolizi tetikler (2).

2.4 Kardiyopulmoner Perfüzyonun Başlatılması

Kanüllerin konulmasından ve KPB'ye geçilmesinden önce heparin ile antikoagulasyon yapılması şarttır. Genellikle başlangıç dozu 300-400 U/Kg (IV)'dir. Antikoagulasyonun yeterli olup olmadığı aktive koagulasyon zamanı (ACT) ile takip edilir. Normal aralık ise 90-120 saniye arası iken, KPB sırasında 450 saniyeden uzun tutulmalıdır (3). Tüm bu bileşenlerin kullanılması ile oluşturulan KPB makinesi sayesinde, hastaya ait venöz kan, vena kavadan yerçekimi ile sifon drenaj olan kan, venöz rezervuara alınır. Ve ardından sıcaklık değiştirici, oksijenatör ve filtreden geçip hastanın arteriyel sistemine sentrifugal veya roller pompa ile iletilir (Resim 2). Kompetan bir aort kapak varlığında, sağ atriyal apendiksten inferior vena kavaya ilerletilen iki aşamalı (two stage) tek venöz kanülle veya hem süperior hem de inferior vena kavanın kanüle edilmesi ile kalp, hastanın

dolaşımından ayrılır. Eğer aort kapak kompetan değilse, sol ventrikülün sağ üst pulmoner venden, asendan aortadan vent edilmesi gerekir. Aksi halde inkompetan kapaktan geçen retrograd akım sol ventrikülün distansiyonuna ve ventrikül fonksiyonunda hasara yol açar. Aortik kros klemp, kardiyopleji kateteri ve arter kanülünün arasına konulur. Böylece kalp dolaşımından ayrılır ve kardiyoplejik arrest mümkün olur. Ventrikülde hiçbir safhada distansiyon gelişmemelidir. Klemp konduktan sonra kardiyopulmoner bypassa geçilir ve oksijenizasyon pompa tarafından yapıldığı için akciğerler ventilatörden ayrılır. Yerçekimi ile olan venöz drenajın etkinliğini arttırmak için ameliyat masası, seviye olarak pompa cihazından yukarda olmalı veya kardiyotomi rezervuarına vakum sistemi eklenmelidir (4).



Resim 2: Kardiyopulmoner bypass devresi şeması

Sağ atrium ve inferior vena kavaya yerleştirilen kanüller, yerçekimi ile kan hastadan rezervuara alınır. Ardından sentrifugal veya roller pompa ile kan, sıcaklık değiştirici, oksijenatör ve filtrelerden geçirilip asendan aortaya iletilir. Kardiyopleji solüsyonu ile karıştırılmış kan, proksima asendan aortaya veya koroner sinüse gönderilir. Venting, sağ superior pulmoner venden geçilerek sol ventrikülden, asendan aortada bulunan antegrad kardiyopleji kanülünden veya pulmoner arterden yapılabilir.

2.5 Kardiyopulmoner Bypass ve Hasar Mekanizmaları

Gelişim süreci boyunca endotel ile kaplı yüzeyler ile temas eden kanın şekilli elemanları, bypass başlangıcı ile non-endotelyal yüzeyle temas eder. Akut inflamasyon kaskadını başlatan en önemli etken budur. Bunun yanında; “shear-stress”, heparin, protamin gibi diğer etkenler de bu hasara neden olmaktadır.

2.5.1 Yabancı Yüzey

Daha önceden de değinildiği gibi, pompa-oksijenatör yüzeyinin hücreler tarafından yabancı olarak algılanması ve buna uygun yanıt verilmesi, KPB'nin hasarlayıcı etkilerini başlatan en önemli faktördür. Kanın tüm elemanları (şekilli, çözünmüş) bu durumdan etkilenir. Bu fenomen ilk defa Lee ve ark. (12) tarafından “protein denatürasyonu” olarak tanımlanmıştır. Takip eden yıllarda KPB'nin kompleman kaskadına, lökositlere, trombositlere, humoral ve endotelyal sistem üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Daha sonra bunlara, selektin, kallikrein, lökotrien, tümör nekroz faktörü, proteazlar, sitokinler gibi KPB sırasında aktive olan, baskılanan veya salınan diğer faktörler eklenmiştir (2).

Kanın geçerken temas ettiği yabancı yüzey alanı en fazla oksijenatörde olduğu için en büyük hasar burada gerçekleşir. Bu durum bubble oksijenatörde daha da artar çünkü gazın kendisi de yabancı yüzey olarak algılanmaktadır. Kanda hasar oluşturma miktarı açısından oksijenatörü sıcaklık değiştiricisi, filtreler takip ederken; hatlar ve rezervuar, hasarın en az olduğu yerlerdir. Temas yüzeyleri KPB'nin ilk birkaç dakikasından sonra, buralarda biriken denature albumin, platelet ve diğer maddeler sayesinde daha pasif hale gelirler. Ancak bu durumun oksijenatörde gerçekleşmesi gaz değişimi için dezavantaj yaratmaktadır. Şu an kullanılan perfüzyon hatlarındaki yüzeyler, inflamatuvar yanıtı azaltmak için heparin veya albumin ile giydirilmiş şekilde kullanılmaktadır. Bu hatların kullanımı ile temas yüzeylerinde daha az şekilli eleman birikimi görülmektedir (2).

2.5.2 Shear Stress

Pompa, aspiratörler, akımdaki ani artış ve azalışlar ile arteriyel kanül ucunda olan kavitasyon, shear stress oluşumuna neden olan faktörlerdir. Bu faktörler en fazla lökositleri etkilemektedir. Martin ve ark (13) “shear-stress”in sadece lökosit bozulmasını değil aynı zamanda bozulmamış lökositlerde degranulasyonu, adezyonunu artırdığını, agregasyon, kemotaktik migrasyon ve fagositozun azaltıldığını göstermiştir. Eritrositler de shear stress

nedeniyle hasarlanırlar. Hemoliz miktarı ve serbest hemoglobin düzeyleri shear-stress ile doğru orantılıdır. Fizyolojik olmayan yüzey alanının azaltılması ile shear stress ve eritrosit hasarı da azalmaktadır. İntrakardiyak aspirasyon sistemleri yüksek shear-stress, deselerasyon hasarı ve negatif basınç (pozitif basınçtan daha fazla) nedeniyle eritrosit hasarına yol açmaktadır (2).

2.5.3 Yabancı maddeler ile temas

İntakt insan fizyolojisinde yabancı cisimler nadiren arteryel dolaşıma katılmakta, bu gerçekleştiği zaman da, arteryel tromboembolizm denen patolojik süreci başlatmaktadırlar. KPB sırasında hava kabarcıkları, pompa-oksijenatörden gelen partiküller, trombosit agregatları, fibrin agregatları, denatüre protein partikülleri, aterom plakları ve şilomikronlar arteryel hattan hastanın arteryel sistemine dağılabilir (2). Gelişen bu mikroemboliler, KPB başlangıcından sonraki ilk 5-10 dakikada en fazla görülürler (14). Bu sebeple toplam mikroembolizasyon miktarı ile KPB süresinin ilişkisi azdır. Bu miktarın, küçük poroziteli filtrelerle azalmadığı görülmüştür. Oluşan bu mikroemboliler genellikle akımda geçici tıkanıklıklar oluşturur ve 5-10 gün sonrasında varlıklarına ait çok az bulgu vardır. Yine de, mikroemboli miktarı ile postoperatif deprese nöropsikometrik test skorları arasında ilişki vardır (15).

KPB'ye bağlı birçok mikroemboli kaynağı vardır. Bazı durumlarda pompa-oksijenatör yüzeyinde debris varlığı, oksijenatörden kaynaklanan hava kabarcıkları bunlardan bazılarıdır. Ayrıca ısıtıcı ile hasta kanı arasında sıcaklık farkının yüksek olması da gaz embolizasyonuna yol açmaktadır. Trombosit adezyonu ve agregasyonu, heparinizasyona rağmen fibrin birikimi, mikroembolizasyona sebep olmaktadır. Ayrıca kullanılan intrakardiyak aspiratörlerden kaynaklanan gaz, fibrin, platelet ve debrinin kanla rezervuara geçişini sağlar. Bunların bir kısmı filtrelenebilmekte ve hastaya geçmektedir. Her ne kadar bu miktar az olsa da, nöropsikiyatrik, kardiyak, pulmoner, renal ve diğer sistemlerde disfonksiyonlara yol açmaktadır (2).

2.5.4 Heparin

Heparin, KPB öncesi ve sırasında, koagülasyonu önlemek için verilmektedir. Pompa-oksijenatörde mikrotrombüse ve embolizasyona izin verebildiği ve bazı durumlarda da ciddi trombositopeniye yol açabildiği için ideal olmayan bir antikoagulan ajandır. Bu nedenle heparin emdirilmiş hatlar kullanılarak, klasik heparin kullanımını

azaltılmaya çalışılmaktadır (16).

Heparin-induced trombositopeni, heparin veya protamin alerjisi, heparin kullanımı için kontraendikasyonlardır. Alternatif ajanlar olarak, düşük moleküler ağırlıklı heparin, ancrod (çingiraklı yılan zehiri), hirudin, faktör IXa, faktör IXa inhibitörü, argatroban ve faktör IIa inhibitörü kullanılmaktadır (17).

2.5.5 Protamin

Protamin, bypass sonlandırıldıktan sonra, heparin etkisini antagonize için kullanılmaktadır. Ancak klasik kompleman yolağını aktive etmesi, geçici olarak (5-15 dakika) ciddi bronkospazma yol açması, pulmoner vasküler rezistans artışı ve hipotansiyona yol açması nedeniyle hasara yol açan bir ajandır. Bu etkilerin önüne geçilmesi amacıyla ilacın yavaş infüzyonu, sağ atrium yerine sol atrium veya aortadan verilmesi gibi önlemler alınsa da, bu yöntemlerin etkinlikleri tartışmalıdır (2).

Kardiyopulmoner bypass sırasında, tüm bu mekanizmaların sonucunda gelişen hasar, vücutta bir çok organ ve sistemi etkilemektedir. Gelişen bu hasarlar geçici de olsa, uygun takip ve gerekli müdahalelere gerek duyulmasına neden olmaktadır. KPB'ye bağlı hasara uğrayabilen en önemli sistemlerden birisi de renal sistemdir ve peroperatif ve postoperatif dönemde yakın monitorizasyon ve uygun müdahale, mortalite ve morbiditeyi azaltabilmektedir.

2.6 Kardiyopulmoner bypass Sonrası Renal Fonksiyonların Takibi

Renal sistemin yakın monitorizasyonu için preoperatif yerleştirilen idrar sondası, en az 48 saat, saatlik idrar çıkımını takip etmek için bırakılmalıdır. İlk 24 saat süresince 4 saatte bir, hasta yoğun bakımda kalmaya devam ederse sonraki 24 saatte de 8 saatte bir bakılan arteriyel kan gazlarında potasyum düzeyleri takip edilmelidir. Cerrahi sonrası erken dönem konvelesan evrede günlük idrar miktarının 500 ml/m² olması yeterlidir. Çoğu postoperatif hastada KPB, erken postoperatif dönemde diürezis indükler. Sıvı prime (Laktatlı Ringer, %5 Dekstroz vb.) ve sıklıkla tübüler onkotik yükü arttırmak için eklenen mannitol ve glikoz, bu diürezisın esas sebeplerindendir. Bu nedenle erken postoperatif dönemde, yeterli idrar çıkışının görüldüğü evrelerde hastada düşük kardiak debi olabilir. Solut yük atımının, serum potasyum düzeyini 5 mEq/L altında, kan-üre azotu (BUN) düzeyini 40 mg/dL altında, kreatinini 1 mg/dL altında tutacak kadar olamaması, renal fonksiyonların yetersiz olduğunu gösterir. Aynı zamanda, erken postoperatif dönemde,

bakılan idrar tetkikinde eritrosit olmadığı halde pembe renkli idrar görülmesi, normal bir konvelesan dönemde olunmadığını gösterir. Pembe idrar, serbest plazma hemoglobininin 40 mg/dL'den yüksek olduğunun göstergesidir (18).

Erişkinlerde diyaliz gerektirecek akut renal yetmezlik nadir görülür (19). Preoperatif dönemde normal böbrek fonksiyonlarına sahip erişkinlerde ameliyat sonrası renal disfonksiyon (serum kreatinin değerinin 2 kat veya daha fazla artması) %1 oranında görülür. Ancak hastada, ameliyat öncesi herhangi bir düzeyde renal disfonksiyon mevcut ise bu oran %16-20 arasında seyrederek ve bu hastaların yaklaşık %20'si diyalize ihtiyaç duyar (18).

2.6.1 Akut disfonksiyon için Risk Faktörleri

Açık kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek renal fonksiyon bozukluğu, hastaya bağlı sebepler (preoperatif renal fonksiyon bozukluğu varlığı, kronik kalp yetmezliği, genç yaş), prosedür ile ilgili sebepler (uzamış KPB süresi, hemokonsantrasyon) ve postoperatif sebeplerden (düşük kardiyak debi sendromu, nefrotoksik ajanlar) kaynaklanabilmektedir (18). Özellikle kritik hastalığa sahip olanlarda; kardiyak cerrahi, sepsisten sonra ikinci en sık akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury-ABH) sebebi olarak görülmekte, yaklaşık %1-5 arasında cerrahiye takiben diyaliz ihtiyacı doğmaktadır. Postkardiotomi gelişen ABH, yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkili olup, uzamış hastane yatışı ve artmış maliyetten sorumludur (20).

Tüm bunların yanında obezite varlığı da, açık kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek renal disfonksiyon için risk faktörüdür (21).

2.6.2 Disfonksiyonun Klinik Seyri

Operasyonun hemen ardından akut renal yetmezlik belirtileri nadir görülür. Bu belirtiler ancak 12-18 saat sonra ortaya çıkmaya başlar. Özellikle infant ve çocuklardaki ilk manifestasyonu, medikal müdahalelere (debi arttırmak için inotrop başlanması, furosemid) rağmen devam eden oligüridir. Oligüriyi, serum potasyum düzeylerindeki hızlı artış ve kan/üre azotu (BUN) ve kreatinin yükselmesi takip eder (18). Bu süreç nadir olarak primer ölüm sebebidir. Özellikle genç hastalarda, kardiyak debi arttıkça, renal fonksiyon düzelir ve nadiren önemli düzeyde rezidüel renal disfonksiyon kalır.

Erişkin hastalarda daha az mortal seyreden renal disfonksiyon, postoperatif 3.-4. günde gelişir. Serum kreatinini ve BUN seviyelerinde progresif artış ile kendini gösterir. Serum

kreatinin değerleri akut renal hasardan 48-72 saat sonra yükselmektedir(22). Postoperatif yaklaşık 7-10. günde kreatinin değerleri 5-8 mg/dL, BUN değerleri 80-120 mg/dL düzeylerinde pik yapar. Oligüri sıklıkla yoktur ve 5 mEq/L ve üzeri hiperkalemi nadiren gelişir. %75 hastada spontan rezolusyon gözlenir (23). Disfonksiyondan farklı olarak, kardiyak operasyonlar sonrası gelişen akut renal yetmezlik, %50'ye varan hastane içi mortaliteye sahiptir. Diyaliz gerekliliği doğan akut renal yetmezlikli hastalarda, ek olarak kardiyak ve pulmoner komorbidite varlığı mortalite ihtimalini artırır. Tüm bunların yanında, diyaliz başlandıktan sonra gelişen enfeksiyonlar da mortaliteyi artırmaktadır (18).

2.6.3 Tedavi

Açık kalp cerrahisi sonrası erken dönemde renal sistemin takibi, uygun sıvı yönetimi ile olmalıdır. Bu evrede, hafif bir renal disfonksiyonda bile kolayca volum yüklenmesi olabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Ayrıca, daha fazla miktarda sıvı verilmesi, akut böbrek hasarı prevalansını azaltmamaktadır (18).

Erken postoperatif dönemde gelişen oligüri, kardiyak ön ve art yüklerin ayarlanması ile dopamin infüzyonu (2,5 mcg/kg/dk) başlanmasını gerektirebilir. Başlanılan bu düşük doz dopaminin diüretic etkisi ve oligürik renal yetmezliğe olan katkısı tartışmalıdır. Dopamin kardiyak debiyi ve tansiyonu artırır ve bu yolla idrar miktarı artar. Ancak, dopamin infüzyonunun, glomerüler filtrasyon hızı (GFR), kreatinin klerensi, serum kreatinin düzeyleri üzerine, özellikle yüksek risk grubundaki hastalarda etkisi şüphelidir (24).

Alınan bu önlemler işe yaramazsa, intravenöz (IV) furosemid (1mg/kg veya erişkinlerde 40 mg'ye kadar çıkılabilir) başlanabilir. İyi bir yanıt alınırsa, bu doz 3 gün boyunca her 6-12 saatte bir tekrarlanır. Ancak 30-60 dakika içinde yanıt alınamazsa doz önce ikiye sonra dörde katlanır, ardından 8mg/kg dozuna çıkılır. Mannitol ile serum osmolaritesini artırmaktansa, erişkinlerde 1-15 mg/kg/sa, infantlarda 0.1-0.5 mg/kg/sa furosemid infüzyonu başlanabilir. Bu yöntem, aralıklı furosemide göre daha düşük devamlı idrar çıkışı sağlamaktadır. Serum potasyum seviyeleri 5.5 mEq/L'yi aşınca, glukoz ve insülin verilir. Bunun yanında sodyum polistiren sülfonat enemalar da başlanabilir. Bunlar, diyaliz başlanana kadar yapılan geçici palyatif çözümlerdir. Bunların yanında, idrar çıkımı ilk birkaç doza yanıtızsız ise "renal kokteyl" infüzyonu yapılabilir. 400 mg furosemid, 100 mL %20 Mannitol içerisinde 1-2 mg/kg/sa olacak şekilde infüze edilir. Bu infüzyon sırasında 2-4 saatte bir serum osmolaritesi kontrol edilmelidir. 310 mOsm/L üzerine

çıkılırsa infüzyon hemen kesilir. Aksi halde, bu infüzyon 4 saat verilip 4 saat kesilerek tedaviye devam edilir. Büyük miktar idrar çıkışından 24 saat sonra veya toplamda 3000 mL idrar atılımından sonra infüzyon kesilir. Eğer infüzyon başlangıcından 2 saat sonra büyük miktarda idrar çıkımı olmazsa infüzyon kesilir. Furosemide yanıt alınamaması durumunda etakrinik asit etkili olabilir (18).

Oligüri ve hiperkalemi ilk birkaç saat içinde tedaviye yanıt vermezse, özellikle yenidoğan ve infantlarda artmış mortalite söz konusudur. Bunun yanında KPB sırasında gelişen sıvı yüklenmesi nedeniyle peritoneal veya devamlı arteriovenöz hemodiyaliz acil olarak başlanmalıdır. Büyük çocuklar ve yetişkinlerde ise daha sıklıkla non-oligürik renal yetmezlik gelişmektedir ve konvansiyonel hemodiyaliz endikasyonu doğabilmektedir (25).

2.7 Renal Fonksiyon Göstergeleri

2.7.1 Glomerüler Filtrasyon Hızı

Glomeruler filtrasyon hızı (GFR), böbrek tarafından, plazmanın filtrasyonu ile atık ürünlerin atılması ve idrar oluşumunun sağlanmasını tanımlar. Ancak spesifik durumlar hariç GFR direkt olarak ölçülmez. Günlük klinik pratikte, hesaplamalar ile eGFR (estimated GFR) bulunur ve kullanılır. Böbrekler günde yaklaşık 180 Lt plazma filtrasyonu yaparlar. Böbreğin fonksiyonu böbrek boyuyla dolayısıyla hasta vücut yüzey alanıyla yakından ilişkilidir. Normal GFR 90ml/dk/1,73m² den fazladır (26).

2.7.2 Kan Üre Azotu

Kan/üre azotu (BUN), GFR dışında da birçok etmenden etkilenebilmesi nedeniyle hassas bir filtrasyon markeri değildir. Sindirilen proteine ait azotun, karaciğerde üreye çevrilmesi ile oluşur. Bu yüzden serum BUN seviyeleri, yüksek protein alımı, gastrointestinal kanama, yüksek katabolik durumlar gibi renal fonksiyondan bağımsız durumlarda da yükselmektedir. Azalmış protein alımı ve kronik karaciğer hastalığında ise üre seviyeleri düşer (26).

2.7.3 Serum Kreatinin

Kreatinin kas metabolizmasının bir ürünüdür. Kreatin ve fosfokreatin neredeyse sabit bir hızda (günlük total kreatinin %2' si) non-enzimatik bir şekilde kreatinine çevrilir. Serumda proteine bağlanmadan dolaşır ve tamamen böbreklerden filtre edilir. Ancak aynı zamanda tübüllerden sekrete edilmesi, onu kusurlu bir filtrasyon belirteçi yapar. Tüm

bunlara rağmen, renal fonksiyon takibinde dünyada en fazla kullanılan markerdir. Direk olarak GFR ölçmese de, GFR ile yakın ilişkisi vardır ve indirek GFR ölçümünde kullanılır. İdrar kreatinin ile birlikte eGFR hesaplanmasında kullanılır. Kas kitlesi ve/veya hasarı, et ya da kreatin tüketimi, renal fonksiyonların yanı sıra, serum kreatinin seviyelerini etkileyen diğer faktörlerdir. Yaş, cinsiyet, ırk, fiziksel aktivite gibi kas kitlesi miktarını etkileyen faktörler, serum kreatinin seviyelerini de etkilerler. Örneğin rabdomiyoliz, diğer akut böbrek hasarı nedenlerinden daha fazla kreatinin yükselmesine neden olur. Renal fonksiyon göstergesi olarak yaygın kullanımına rağmen, kreatinin-GFR arasındaki non-lineer ilişkiden dolayı, GFR'de gerçekleşen anlamlı azalmalara bile yanıt görülmeyebilir. Bu durum, kreatinin ekstrarenal eliminasyonuna ve kalan nefronlardaki kompanzatuvar hiperfiltrasyona bağlı olarak gelişir. Kreatinin esasen erken dönemde, böbrek hastalığı takibi için ideal bir belirteç değildir. Bu nedenle serum kreatinin seviyeleri, klinik ile birlikte ele alınmalı; aynı kreatinin değerlerinin farklı vücut kompozisyonlarında farklı GFR değerlerini yansıtabileceği unutulmamalıdır (26).

2.8 Yeni Renal Biyomarkerlar

Açık kalp cerrahisi sonrasında gelişebilecek akut renal hasarın, mortalite ve morbidite üzerinde büyük bir etkiye sahip olduğu için, peroperatif ve postoperatif dönemde böbrek fonksiyonlarının daha yakından izlenmesi ihtiyacı duyulmuştur. Akut renal hasar tanısında serum kreatinin ve BUN rutin olarak kullanılmaktadır. Ancak serum kreatinin düzeyleri renal olmayan birçok faktöre bağımlıdır. Yaş, cinsiyet, ırk, kas kitlesi, beslenme ve kullanılan ilaçlar (salisilat, simetidin vb.) GFR'den bağımsız bir şekilde serum kreatinin düzeylerini değiştirebilmektedir. BUN de akut renal hasar tanısı için suboptimaldir. Üst gastrointestinal kanama, katabolik durum, protein alımı gibi birçok non-renal faktöre bağımlıdır (27).

Akut miyokard enfarktüsü sonrasında hemen dolaşıma yayılan troponin gibi, hasarlanmış böbrekten kana veya idrara geçecek olan bir biyomarker, akut renal hasarı göstermede, kreatinin ve BUN'dan daha sensitif ve spesifik olacaktır. Buna ek olarak da, hasarın daha erken dönemde fark edilmesi, daha erken nefroloji konsültasyonuna, antibiyotik dozlarının ayarlanmasına, nefrotoksik ilaçların kesilmesine ve hasara yönelik spesifik tedavilerin daha erken başlanmasını sağlayacaktır. Akut renal hasarı gösteren ideal biyomarker, serum kreatinin ve/veya BUN'dan önce tespit edilebilir olmalıdır. Bu biyomarkerların başında sistatin-c, Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL),

Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1), İnterlökin 18 (IL-18) gelmektedir (27).

Kreatinin ve BUN'dan önce serumda belirlenip, akut böbrek hasarı tanısı koyduracak biyomarkerlar, kötü klinik seyre sahip olacak hastaların erken dönemde yakalanması ve klinik yönetimleri açısından çok önemlidir. Ancak Vanmassenhove ve ark. (28) yaptıkları çalışmada, akut böbrek hasarının tüm yönlerini kapsayacak tek bir biomarkerın olmadığı gibi, elde olanların kombine kullanımlarının sonuçlarının da yeterli olmadığını savunmuşlardır. Bu biomarkerların, hasta kliniğine göre karar vermenin yerini tutmaması gerektiğini söylemişlerdir.

2.8.1 Sistatin-c

Butler ve Flynn (29) 1961 yılında idrar proteinlerinde yaptıkları jel elektroforezi sonrası post-gama-globulin fraksiyonunda yeni bir protein buldular. Tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilen ve 13-kilodalton (kd) boyunda olan bu proteine sistatin-c adı verilmiştir. Bu protein glomerüllerden serbest şekilde geçerken, proksimal tübüllerden tamamen reabsorbe edilir ve renal tübüllerden sekrete edilmez. Bu sebeple sistatin-c, kreatininin sahip olduğu bazı dezavantajlara (kas kitlesi, diyet, cinsiyet ve tübüler sekresyon) sahip değildir. Sistatin-c, serum kreatinine göre GFR'nin daha iyi bir göstergesidir (30). Yapılan birçok çalışma, sistatin-c'nin GFR ölçümünde serum kreatininden daha iyi olduğunu, bunun yanında böbrek yetmezlikli hastalarda GFR belirteci olarak kullanılabileceğini göstermiştir. 1.3 mg/L üzerindeki sistatin-c değerlerinin böbrek yetmezliği tanısında % 88 duyarlılığa, % 96 özgüllüğe sahip olduğu bulunmuştur (27).

2002 yılında Almanya'da yapılan (31) uluslararası toplantı sonucu, GFR belirteci olarak sistatin-c'nin serum kreatinine üstün olmasa da eşit olduğu; boy, kilo, cinsiyet, yaş ve kas kitlesinden bağımsızlığın avantaj olduğu; çocuklar, yaşlılar, kas kitlesi azalmış hastalar gibi seçilmiş hasta gruplarında GFR belirteci olarak kullanımının rahat olacağı kararlaştırılmıştır.

Böbrek fonksiyonlarında olan bozulma sonrası serum sistatin-c düzeylerindeki değişiklik, serum kreatinin düzeylerindeki değişiklikten önce gerçekleşir. Herget-Rosenthal (32) yaptığı çalışmada, uninefrektomi sonrası 1. günde serum sistatin-c düzeyleri artarken, serum kreatinin düzeyleri 2. günde artmıştır.

Bunun dışında, RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End-Stage) kriterlerine göre, gelişen akut böbrek hasarında (ABH) da, sistatin-c, kreatininden önce yükselir. 85 hasta

arasında yapılan bir çalışmada, ABH gelişiminden sonra serumda sistatin-c'nin %50'den fazla yükselmesi, kreatinin yükselmesinden 0,6 gün daha erken olmuştur. Ayrıca serum kreatinin değerleri “böbrek disfonksiyonu riski” kriterini sağlayamadan 2 gün önce sistatin-c değerleri sağlayabilmiştir. Sonuç olarak bu çalışma, serum sistatin-c düzeylerinin ABH'yi kreatininden 1-2 gün önce saptayabileceğini göstermiştir (33).

Sistatin-c'nin serum kreatininlerinden önce yükselmesinin nedeni bilinmemektedir. Bununla birlikte ideal bir GFR belirteci olmasının sebebi; tüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda üretilmesi, vücut kitlesi, beslenme veya cinsiyetten etkilenmemesi ve renal glomerüllerden serbestçe filtre edildikten sonra proksimal tübüllerden tamamen reabsorbe edilip tübüllerde degrade veya sekrete edilmemesine bağlanmaktadır. Buna karşın sistatin-c'nin GFR belirteci olarak kullanılmasında kısıtlılıklar da mevcuttur. Tiroid fonksiyonlarında anormallikler, glukokortikoid tedavisi, böbrek fonksiyonlarından bağımsız olarak sistatin-c seviyelerini etkiler. C-reaktif protein yükselmesi sistatin-c seviyelerini de artırır. Bu durum sistatin-c'nin bir inflamasyon belirteci olduğunu gösterir (27, 34).

Serum kreatinin ile ABH tanısı konulamayan hastalardaki görülen sistatin-c artışının, serum kreatinin seviyesi ile tespit edilemeyen böbrek hasarının göstergesi olduğu bulunmuştur. Ayrıca plazma sistatin-c düzeylerinin KPB ile indüklenen inflamasyondan etkilendiği de gösterilmiştir (35). CS-AKI renal tübüler bir hasardır ancak sistatin-c ise tübüler hasardan ziyade glomerüler filtrasyon belirtecidir. Tübüler hasar varlığında glomerüler filtrasyon bozulur. Bunun nedeni tübüler obstruksiyon ve tübülointersitisyal geri akımdır ve bu durum sistatin-c'nin ABH'nın erken belirteci olmasındaki performansını açıklayabilmektedir (36).

Sistatin-c, böbrek yetmezlikli hastalardaki sonuçları da iyi bir şekilde tahmin eder. Yaşlı hastalarda, ölüm riski ve kardiyovasküler olayları göstermede kreatininden daha güçlü bir prediktördür. Akut non-ST elevayonlu miyokard enfarktüsü olan hastalarda, sistatin-c mortalite ile ilişkili bulunmuştur (37).

2.9 Doku Oksimetre Takibi

İlk olarak yaklaşık 40 yıl önce tanımlanan near-infrared spektrometri (NIRS), 730-910 nm dalga boyundaki ışınların yoğunluğunun ölçülmesi üzerinedir. Diot veya lazer tarafından yayılan ışın yansıma, sapma, dağılma ve emilmeye uğrar. Işınların emilimi ve maddenin konsantrasyonu arasındaki ilişki Lambert-Beer yasası ile tanımlanır. Yayılan

ışının bir kısmı kromoforlar tarafından emilir ve böylece konsantrasyonları ölçülebilir. Bu kromoforların çoğu oksihemoglobin ve deoksihemoglobin iken kalanı miyoglobin, sitokrom c oksidaz gibi moleküllerden oluşur. Ancak bu teknik arteryel ve venöz ayrımı yapamaz. Alınan ölçümler ortalamadır (38). Yapılan ölçümlerle oksihemoglobin ve deoksihemoglobin konsantrasyonları ve bölgesel doku oksijen saturasyonu (rSO_2) değişimleri takip edilebilir. Ölçümün yapıldığı anatomik saha ne olursa olsun rSO_2 , bölgesel olan oksijen dağılımı ve tüketimi arasındaki denge bulunur. rSO_2 değerleri ve bu değerlerdeki değişimler doku oksijenizasyonu, cilt sıcaklığı, perfüzyon ve metabolizmaya bağlıdır (39).

Kardiyovasküler cerrahide ilk yaygın kullanımı torasik aorta cerrahilerinde, beyin oksijen saturasyonu ölçümünde olan NIRS monitorizasyonu, günümüzde daha yaygın bir vaka spektrumunda (böbrek ve viseral (barsak ve karaciğer) perfüzyonun takibinde, karotis endarterektomi sırasında serebral takipte) kullanılmaktadır. Yapılan renal monitorizasyon sırasında görülen düşük saturasyon değerleri, cerrahi sonrası artmış kreatinin konsantrasyonu ve artmış akut böbrek hasarı riskiyle ilişkili bulunmuştur (38).

Serebral NIRS monitorizasyonunda görülen desaturasyonlar, postoperatif dönemde CSA-AKI (cardiac surgery associated akut renal injury) gelişmesi arasında ilişki olduğunu gösteren çalışma olsa da (40) Choi ve ark. (41) erişkin hastalarda yaptıkları renal ve serebral NIRS kayıtları karşılaştırılmıştır. ABH gelişen ve gelişmeyen 2 grupta, renal ve serebral saturasyonlar paralel ilerlemiş ancak ABH gelişen grupta renal desaturasyon serebral desaturasyondan anlamlı bir şekilde daha düşük bulunmuştur ($p<0.001$). Renal saturasyon takibi postoperatif dönemde böbrek fonksiyonlarını göstermede daha duyarlı olduğu için, çalışmamızda renal saturasyon monitorizasyonunu tercih ettik.

3. MATERYAL METOD

Merkezimizin tıpta uzmanlık eğitim kurulu onayını ve bilimsel araştırma kurul onayını aldıktan sonra, 2016 yılı Haziran ayı ile 2018 yılı Haziran ayı arasındaki sürede, elektif erişkin açık kalp cerrahisi yapılan 52 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma dışı tutulma kriterleri, off-pump koroner arter bypass cerrahisi (OPCAB), aort cerrahisi (asendan, aortik ark replasmanı), orta/derin hipotermi uygulanması, total sirkulatuvar arrest, acil cerrahi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %30> olması, Vücut kitle indeksinin 30 ve üzeri olması, serum kreatinin değerlerinin 1.5 mg/dL üzerinde olması olarak planlandı. Ayrıca diyaliz varlığı, son dönem böbrek yetmezliği ve böbrek nakil öyküsü olması da, çalışma dışı edilme kriteri olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, vücut kitle indeksi (VKİ), vücut yüzey alanı (VYA), diyabet ve sigara öyküleri, preoperatif dönemde kullanılan ilaçlar (beta bloker, kalsiyum kanal blokeri, ACE inhibitörü, statin) gibi demografik verileri toplandı.

Preoperatif dönemde bakılan rutin hemogram (hemoglobin, hematokrit) ve biyokimya (sodyum, potasyum, kalsiyum, magnezyum, fosfor, üre, kreatinin, ürik asit, albumin, total protein, sistatin-c), idrarda mikroalbumin değerleri kaydedildi. Cockcroft - Gault hesaplaması kullanılarak tahmini glomerüler filtrasyon (eGFR) hızı hesaplandı.

3.1 Anestezi Yönetimi

Bütün hastalara anksiyetenin ortadan kaldırılması için ameliyattan önceki gece ve ameliyattan 30 dakika önce midazolam 0.03-0.05 mg·kg⁻¹ im olarak premedikasyon uygulandı. Hastalara ameliyat odasına alındıktan sonra EKG, nabız oksimetre ve radyal arter kanülasyonu yapılarak invaziv arter monitorizasyonu sağlandı ve NIRS (Somanetics InvosOximeter, Covidien Inc, 15 Hampshire Street Mansfield, MA 02048 USA) probları hastanın sırtına renal bölgeye denk gelecek şekilde, T11-L3 seviyeleri arasına cilde yapıştırıldı (Resim 3).

Resim 3: T11-L3 vertebralar arasına denk gelecek şekilde yapıştırılan NIRS probrları



Anestezi yöntemi tüm hastalarda standart uygulandı. Anestezi indüksiyonunda propofol $2-2.5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV, fentanil $2.5-5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV, rokuronyum bromide $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ IV olarak uygulandı. Anestezinin idamesinde propofol $6-10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{sa}^{-1}$, fentanil $2 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{sa}^{-1}$ ve rokuronyum bromide $0.03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{sa}^{-1}$ infüzyonları kullanıldı. Hastalara cerrahi boyunca %50-%50 hava-oksijen karışımı uygulandı. Hastalar volüm kontrol modu kullanılarak ventile edildi, solunum hızı ve tidal volüm normokapni sağlanacak şekilde ayarlandı. Anestezi indüksiyonundan sonra hastaların santral venöz takipleri için sağ ya da sol internal juguler ven kanülasyonu yapıldı. Cerrahi sırasında hastaların EKG, nabız oksimetre, end-tidal CO_2 , invaziv arter basıncı, santral venöz basınçları ve idrar çıkışı izlendi.

Kardiyopulmoner bypass öncesi kanüller yerleştirilmeden önce, heparin $300-400 \text{ IU kg}^{-1}$ IV olarak uygulandı. Heparin enjeksiyonun takiben 3 dakika sonra aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) bakıldı. ACT değerinin 450 sn üzerinde olması normal kabul edildi. Bu enjeksiyondan sonra 1 saat aralıklarla ACT takibi yapıldı, 450 sn olacak şekilde

ek heparin dozları uygulandı. Kardiyopulmoner bypass çıkışında heparin etkisini nötralize etmek amaçlı kontrol ACT değeri normal sınırlarda olacak şekilde protamin 3 mg·kg⁻¹ IV infüzyonu 100 ml SF içinde verildi.

Kardiyopulmoner bypass uygulaması güvenli bir şekilde başladıktan sonra ventilasyon durduruldu. Kardiyopulmoner bypass sırasında kan akımının yeterliliğini değerlendirmek için saatlik kan gazı takibi yapıldı. Arteriyal pH, laktat, glukoz, hemoglobin, hematokrit, sodyum, potasyum, O₂ satürasyonu gibi parametreler takip edildi. İdrar takibi yapılarak gerektiğinde diüretik uygulandı.

Cerrahi işlemin bitiminden sonra hasta normotermik, kalp atım hızı normal ve ritmik, arteriyal kan gazı değerleri ve elektrolitler normal sınırlarda olduğu görülerek ve mekanik ventilasyon başlatılarak kademeli olarak kardiyopulmoner bypass sonlandırıldı. Bu süreçte hemodinamik monitorizasyon yakın takip edilerek hastanın volüm ve vazoaaktif ilaç tedavisi yönetildi.

Cerrahi işlemin bitiminde anestezi ilaçlarının infüzyonları durduruldu ve hastalar entübe şekilde yoğun bakım ünitesine transferleri yapıldı. Yoğun bakım ünitesinde hemodinamik olarak stabil olan hastalar ekstübe edildiler.

3.2 Operatif Teknik

Tüm hastalarda, median sternotomi ve heparinizasyonu takiben asendan aort arteriyel ve sağ atriyal apendix venöz kanülasyonu ile kardiyopulmoner bypassa girildi. Operasyonların tümü KPB ve aortik kros klemp altında, kan kardiyoplejisi ile kardiyak arrest sağlandıktan sonra yapıldı. Hastaların tamamı hafif hipotermide (34-36°C) opere edildi. Operasyonların hiçbirinde topikal soğuk uygulanmadı. Her 20 dakikada bir tekrar kan kardiyoplejisi verildi. Koroner bypass yapılan vakalarda proksimal anastomozlar da kross klemp altında yapıldı.

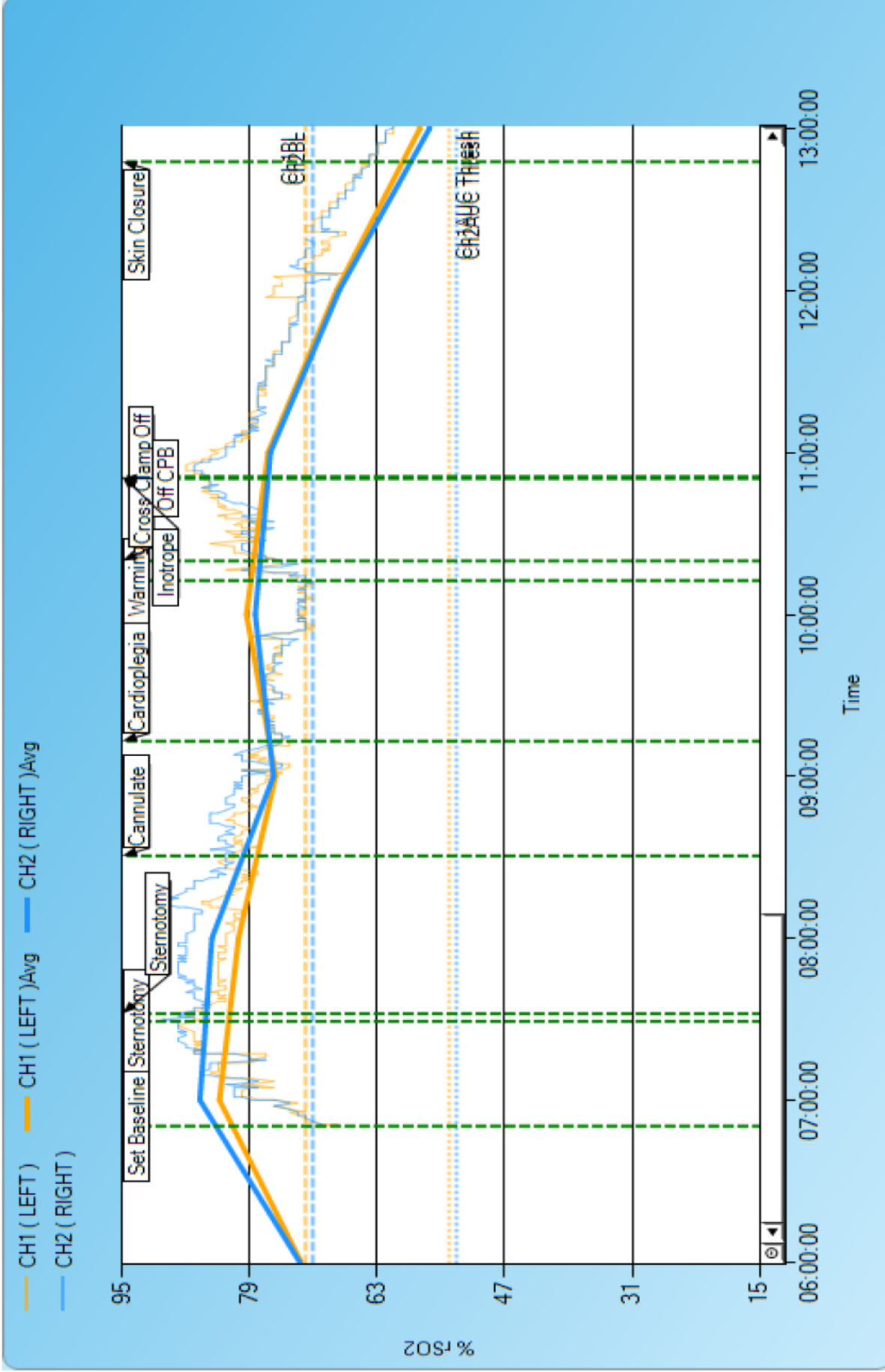
Ameliyat sonrası yoğun bakıma alınan hastalar, SIMV modda %60 FiO₂, 12/dk solunum hızı, tidal volüm 6-8 ml/kg, PEEP (Positive End Expiratory Pressure) 5 cm/H₂O olarak solunum cihazına bağlandı. Hasta uyanıklığı ve hemodinamisi takip edilerek kan gazı solunum parametreleri ile birlikte uygun zamanda ekstübe edildi.

3.3 Peroperatuar ve Postoperatuar Parametreler

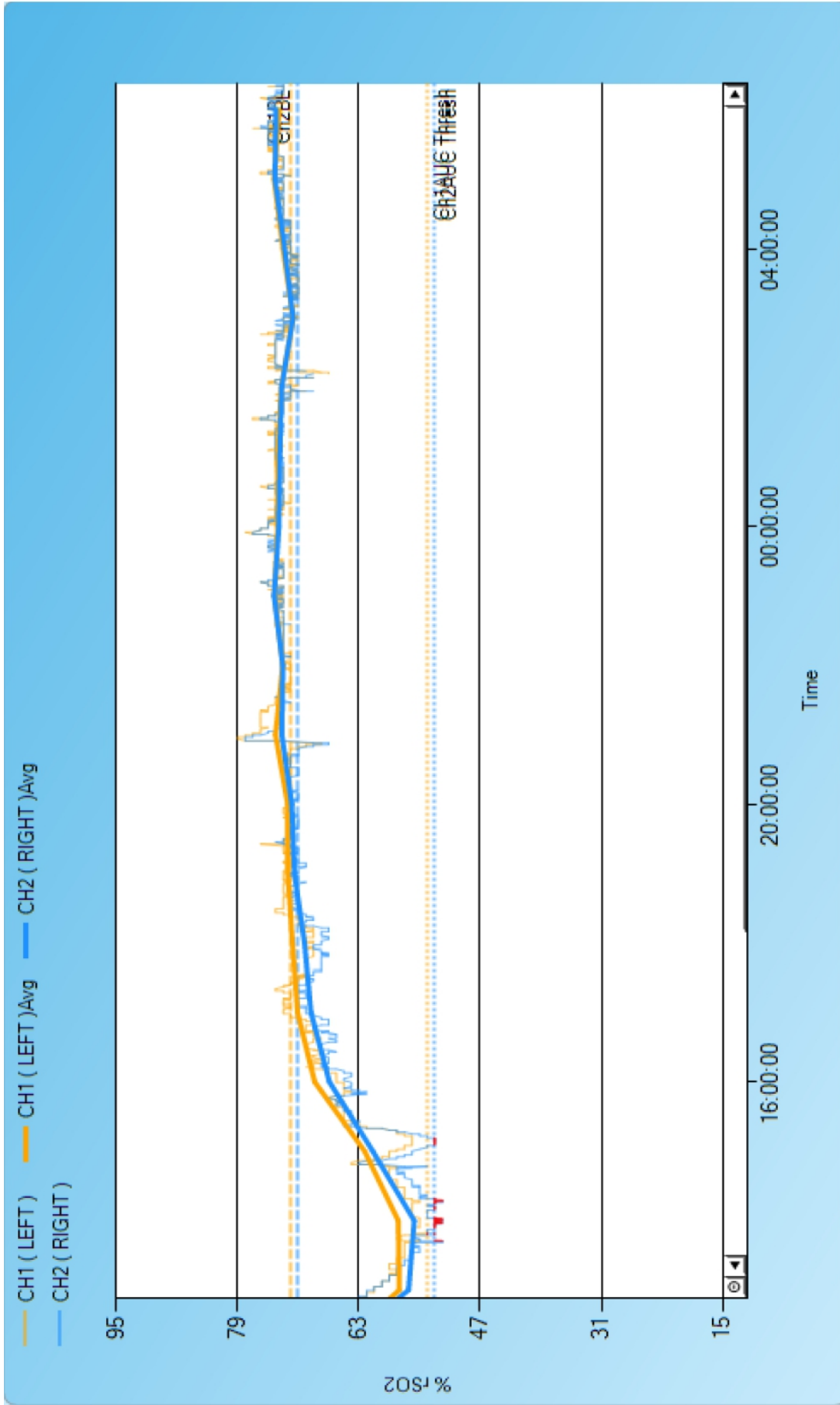
Yaptığımız çalışmada, anestezi indüksiyonu öncesinde görülen renal saturasyon değerleri, her hasta için, bazal değerler olarak kaydedilmiştir. Ardından sırası ile anestezi indüksiyonu, sternotomi, kanülasyon, kardiyopulmoner bypass başlangıcı, kros klemp

konması, verilen her kardiyopleji, kros-klemp alınması ve cilt kapanması NIRS cihazı üzerinde işaretlenmiştir (Grafik 1). Yoğun bakıma alınan hastada, servis takibine alınana kadar NIRS monitorizasyonu yapılmaya devam edilmiş (Grafik 2), her hasta için ayrı olarak belirlenen bazal değerlerin altında geçen toplam desaturasyon süresi (bazal değer altı süre) ve NIRS monitorizasyonu boyunca kaydedilen saturasyon değerlerinin ortalaması alınmıştır. Yapılan ölçümlerin sonunda bazal değer ile ölçülen minimum saturasyon değeri arasındaki fark desaturasyon olarak bulunmuştur. Bu veriler ile kreatinin ve sistatin-c değerleri arasında karşılaştırmalar yapılmıştır. Takipleri sırasında gelişen rSO₂ değerleri düşüşlerine herhangi bir müdahalede bulunulmamıştır.





Grafik 1: Preoperatif NIRS monitorizasyonu ve renal saturasyon takibi



Grafik 2: 24 saatlik NIRS monitorizasyonu

Bu verilere ek olarak cerrahi sırasında, kros-klemp ve kardiyopulmoner bypass süreleri (KK', KPB'), operasyonun yapıldığı vücut ısısı, ameliyat sırasında kullanılan volum miktarı ve çeşidi (laktatlı Ringer, % 0.09 NaCl solusyonu, diğer volum genişleticiler, mannitol, sodyum bikarbonat), kan ve kan ürünü çeşit ve miktarı kaydedildi.

Ameliyat sonrası yoğun bakım takiplerinde, operasyon sonrası 6. ve 24. saatte laktat, üre, kreatinin, ürik asit, sistatin-c, sodyum, potasyum ve kalsiyum bakıldı. Ek olarak postoperatif 24. saatte total protein ve albumin değerleri incelendi. Yoğun bakımda kaldığı sürede toplam drenaj ve idrar miktarları kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm hastaların, postoperatif 48. saatte alınan rutin biyokimya değerleri incelenip, kreatinin ve BUN seviyeleri ile taburculuk sırasında (postoperatif 6-8. günler arası) alınan rutin hemoglobin ve hematokrit değerleri kaydedildi. Tüm bu verilere, taburculuk sonrası 1. haftadaki rutin kontrollerde alınan hemogram ve biyokimya değerleri de eklendi.

Çalışmaya alınan hastalarda elde etmek istediğimiz primer sonuç, peroperatif ve postoperatif yoğun bakım süresinde yapılan renal NIRS monitorizasyonu ile elde edilen verilerin seyri ile hastanın sistatin-c, üre ve kreatinin değerleri seyri arasında ilişkiyi göstermektedir. NIRS monitorizasyonu ile elde edilen saturasyon değerlerinin, hastanın bazal değerlerine göre ne oranda düştükleri ve bu düşüşün renal hasarı gösteren serum markerlarına ne kadar yansıdığı da araştırma konumuzun içindedir.

4.BULGULAR

Çalışma Haziran 2016 ile Nisan 2018 tarihlerinde Dr. Siyami Ersek Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde %78.8'i (n=41) erkek, %21.2'si (n=11) kadın olmak üzere 52 olgu ile gerçekleştirilmiştir. Olguların yaşları 42 ile 81 arasında değişmekte olup, ortalama 61.42±9.69 yıldır. Çalışmaya alınan vakaların diğer demografik özellikleri yanında preoperatif ve postoperatif yoğun bakım takiplerine ait veriler Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: Tanımlayıcı Özelliklere İlişkin Dağılımlar

Yaş (yıl)	Min-Mak (Medyan)	42-81 (62)
	Ort±Ss	61.42±9.69
Cinsiyet; n (%)	Kadın	11 (21.2)
	Erkek	41 (78.8)
VKİ (kg/m²)	Min-Mak (Medyan)	19.5-30.9 (27.4)
	Ort±Ss	27.00±3.14
EF	Min-Mak (Medyan)	30-65 (60)
	Ort±Ss	52,79±9,36
EuroScore 2	Min-Mak (Medyan)	0.9-7.5 (1.5)
	Ort±Ss	1.90±1.18
Diabetes Mellitus; n(%)	Yok	26 (50.0)
	Var	26 (50.0)
Hipertansiyon; n(%)	Yok	12 (23.1)
	Var	40 (76.9)
HbA1c	Min-Mak (Medyan)	5-11.7 (5.9)
	Ort±Ss	6.63±1.70
	HbA1c<6	27 (51.9)
	HbA1c>6	25 (48.1)
Preoperatif Statin Kullanımı; n(%)	Yok	23 (44.2)
	Var	29 (55.8)

Preoperatif ACE İnhibitör/ARB kullanımı; n(%)	Yok	23 (44.2)
	Var	29 (55.8)
Preoperatif Beta Blokör kullanımı; n(%)	Yok	27 (51.9)
	Var	25 (48.1)
e-GFR	Min-Mak (Medyan)	52.9-127.7 (91.7)
	Ort±Ss	92.05±17.21
	<80	15 (28.8)
	≥80	37 (71.2)
Ekstübasyon zamanı (saat)	Min-Mak (Medyan)	6-17 (9)
	Ort±Ss	8.94±2.54
Kardiyopulmoner bypass Zamanı	Min-Mak (Medyan)	40-248 (150)
	Ort±Ss	152.87±40.25
Kros-Klemp Süresi	Min-Mak (Medyan)	24-200 (115)
	Ort±Ss	114.52±34.81
Drenaj miktarı (ml)	Min-Mak (Medyan)	300-2000 (625)
	Ort±Ss	746.15±396.78
İdrar miktarı (ml)	Min-Mak (Medyan)	2600-6350 (4650)
	Ort±Ss	4619.23±821.3 5
Toplam Kan Ürünü Sayısı; n(%)	Yok	30 (57.7)
	1	12 (23.1)
	2	5 (9.6)
	≥3	5 (9.6)
Kan Ürünü Alma Durumu; n(%)	Almayan	30 (57.7)
	Alan	22 (42.3)

Tablo 2: Hemogloblin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

		Hemogloblin
Preoperatif Hemogloblin	Min-Mak (Medyan)	11.1-16.7 (13.7)
	Ort±Ss	13.83±1.26
Peroperatif Hemogloblin	Min-Mak (Medyan)	7.2-13.7 (10.6)
	Ort±Ss	10.56±1.61
Taburculuk (Postoperatif 7. gün) Hemogloblin	Min-Mak (Medyan)	6.8-12.9 (9.2)
	Ort±Ss	9.42±1.31
Kontrol (Postoperatif 14.gün) Hemogloblin	Min-Mak (Medyan)	8.1-13.3 (10.7)
	Ort±Ss	10.61±1.20
p		0,001**
Preoperatif - Peroperatif Hemogloblin % Değişim		-52/-3.3 (-24.4)
		-23.53±10.79
p		0,001**
Preoperatif - Taburculuk Hemogloblin % değişim		-54.8/-9.1 (-33.3)
		-31.51±10.14
p		0,001**
Peroperatif - Taburculuk Hemogloblin % değişim		-48.7-42.3 (-13.7)
		-8.66±18.94
p		0.001**

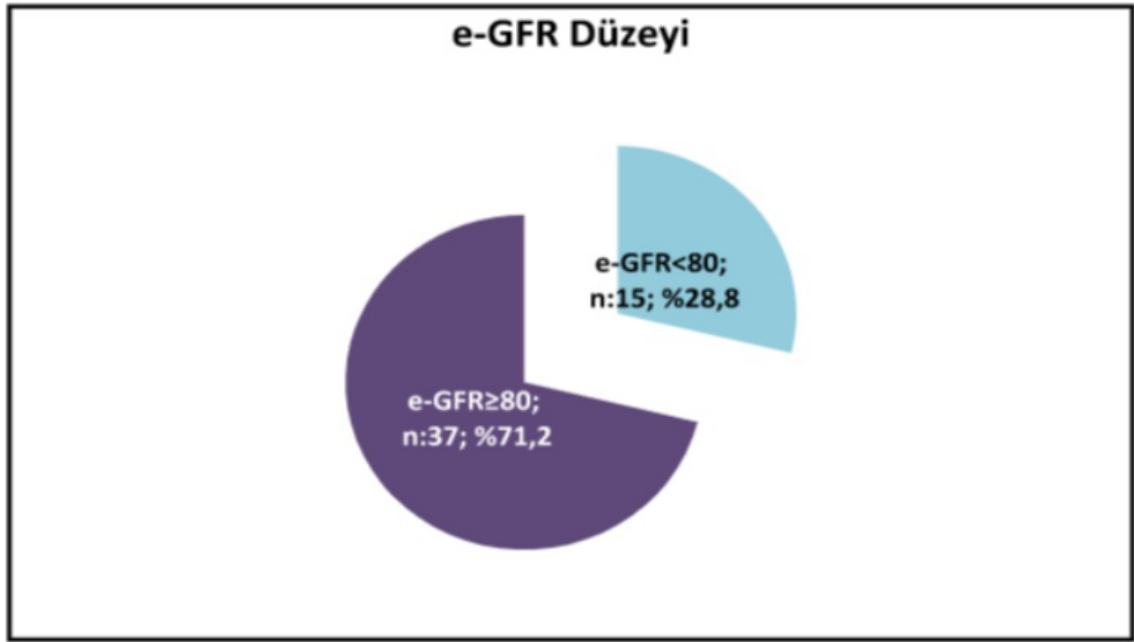
aFriedman Test

bWilcoxon Signed Ranks test

**p<0.01

Hemogloblin ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; preoperatif değerlere göre peroperatif ölçümlerdeki ortalama 23.53 oranındaki düşüş (p=0.001) ve preoperatif ölçümlere göre taburculuk ölçümlerindeki ortalama 31.51 oranındaki düşüş (p=0.001) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.01). Peroperatif ölçümlere göre taburculuk ölçümlerindeki ortalama 8.66 oranındaki düşüş de, yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.001; p<0.01).

Grafik 3: e-GFR Düzeylerinin dağılımı



Olguların e-GFR ölçümleri 52.9 ile 127.7 arasında değişmekte olup, ortalama 92.05 ± 17.25 'dir. e-GFR <80 olma oranı %28.8 (n=15); 80 ve üzerinde olma oranı ise %71.2 (n=37) saptanmıştır.

Tablo 3: Kreatinin Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	Kreatinin
	Ort±Ss
Preoperatif Değeri	0.6-1.2 (0.8)
Postoperatif 6.saat Değeri	0.6-1.5 (0.8)
Postoperatif 24.saat Değeri	0.5-1.7 (0.8)
Postoperatif 48.saat Değeri	0.5-2.7 (0.8)
Kontrol	0.6-1.7 (0.8)
	^a <i>p</i> 0.007**
Preop - 6 saat % değişim	-31.1-36 (0.6)
	^b <i>p</i> 0,851
Preop - 24 saat % değişim	-29.5-68.6 (-3)
	^b <i>p</i> 0,824
Preop - 48 saat % değişim	-29.2-164.7 (-3.9)
	^b <i>p</i> 0.026*

^aFriedman test

^bWilcoxon Signed Ranks test

**p*<0.05

***p*<0.01

Kreatinin ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.007$; $p<0.01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; preoperatif ölçümlere göre postoperatif 48.saat ölçümlerdeki ortalama 2.40 oranındaki düşüş istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.026$; $p<0.05$). Bu düşüşün nedeni, kardiyopulmoner bypassa bağlı gelişen hemodilusyona sekonder olduğu düşünüldü. Diğer ikili karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4: Sistatin-c Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	Sistatin C	
	Ort±Ss	Min-Mak (Medyan)
Preoperatif	0.1-1.6 (0.7)	0,77±0,30
Postoperatif 6.saat	0.1-2.2 (0.7)	0,74±0,41
Postoperatif 24.saat	0.3-2.6 (0.8)	0,90±0,43
<i>^ap</i>	0.001**	
Preoperatif - 6 saat % değişim	-83.6-122.2 (-9.5)	-2,92±39,62
<i>^bp</i>	0,19	
Preoperatif - 24 saat % değişim	-40.2-391.7 (7.9)	29,51±74,02
<i>^bp</i>	0,010*	

^aFriedman test

^bWilcoxon Signed Ranks test * $p<0.05$

** $p<0.01$

Sistatin-c ölçümlerindeki değişimler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$; $p<0.01$). Anlamlılığın hangi takipten kaynaklandığını saptamak için yapılan ikili karşılaştırmalar sonucu; preoperatif ölçümlere göre postoperatif 24.saat ölçümlerdeki ortalama 29.51 oranındaki artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.010$; $p<0.05$). Preoperatif ölçümlere göre postoperatif 6.saat ölçümlerindeki değişim istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da, postoperatif 6. saatte olan bu düşüş, hemodilusyona bağlanmıştır.

Hemoglobin ve Hematokrit değerleri ile Kreatinin ve Sistatin-c Değişimlerinin Değerlendirilmesi :

Ardışık hemoglobin ve hematokrit ölçümleri ile preoperatif kreatinin ölçümleri, postoperatif 6.saat, 24.saat ve 48.saatlerdeki kreatinin değişimleri ve preoperatif sistatin-c ölçümleri, postoperatif 6.saat ve 24.saat Sistatin-c değişimleri arasında istatistiksel olarak

anlamli ilişki saptanmamıştır (p>0.05). Bunun yanında ameliyat boyunca bakılan arteryel kan gazlarındaki hemoglobin ve hematokrit değerleri ile serum kreatinin ve sistatin-c deęiŝimlariarasında yapılan karşılaştırma sonucu istatistiksel olarak anlamli fark bulunmamıştır (p>0.05).

Tablo 5: Kreatinin ve Sistatin-c Ölçümlerindeki Değişimler ile NIRS Bazal Değer (BD) Altında Geçen Sürelerin, NIRS Saturasyon Değişim Yüzdelerinin (RSO2 %), Tekrarlayan Hematokrit (Hct) ve Hemoglobin (Hb) Ölçümlerinin İlişkisi

		NIRS BD Altı Süre	rSo2 %	Hct operasyon	Hct taburculuk	Hct kontrol	Hb operasyon	Hb taburculuk
Preoperatif Kreatinin	r	0,06	0,184	0,101	-0,071	-0,041	0,127	-0,33
	p	0,652	0,191	0,450	0,616	0,770	0,369	0,814
Kreatinin 6.saat % değişimi	r	0,022	-0,174	0,065	0,251	0,058	0,087	0,245
	p	0,874	0,218	0,647	0,073	0,681	0,542	0,080
Kreatinin 24.saat % değişimi	r	0,186	-0,093	-0,040	0,0793	-0,157	-0,012	0,073
	p	0,187	0,514	0,778	0,512	0,265	0,933	0,605
Kreatinin 48.saat % değişimi	r	0,120	-0,134	-0,109	-0,043	-0,220	-0,078	-0,079
	p	0,398	0,342	0,442	0,760	0,117	0,581	0,577
Preoperatif Sistatin-c	r	0,066	-0,008	-0,064	0,019	-0,136	-0,081	-0,007
	p	0,640	0,953	0,652	0,895	0,337	0,570	0,960
Sistatin-c 6.saat % değişimi	r	-0,152	-0,080	0,032	0,112	0,067	0,069	0,139
	p	0,283	0,571	0,819	0,431	0,637	0,627	0,326
Sistatin-c 24.saat % değişimi	r	0,057	0,028	-0,022	0,008	-0,040	0,047	0,002
	p	0,687	0,844	0,879	0,954	0,776	0,743	0,99

r: Spearman Correlation

NIRS Bazal Değer Altında Geçen Sürenin Değerlendirmesi:

NIRS bazal değer altında geçen sürenin ile preoperatif kreatinin ölçümleri, postoperatif 6.saat, 24.saat ve 48.saatlerdeki kreatinin değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$). Ancak 24. saatteki kreatinin artışı anlamlılığa yakındır. Yine bu süre ile preoperatif sistatin-c ölçümleri ile postoperatif 6.saat ve 24.saat sistatin-c değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 6: NIRS Bazal Değer Altı Geçen Süre İle Sistatin-c Değerlerinin Postoperatif 6. Saat ve 24. Saat Arasındaki değişimi ile ilişkisi

		NIRS Bazal Altı Süre
Sistatin-c 6.saat-24 saat değişimi (%)	r	0.282
	p	0.043*

r:Spearman Correlation

* $p<0.05$

Sistatin-c'nin postoperatif 6.saatteki değerine göre 24.saatteki değişimler ile NIRS bazal değer altında geçen süre arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ($r=0.282$; $p=0.043$; $p<0.05$).

NIRS ile Ölçülen Saturasyondaki Değişim Yüzdelerinin Değerlendirilmesi :

Saturasyonlardaki değişimin ortalaması ile preoperatif kreatinin ölçümleri, postoperatif 6.saat, 24.saat ve 48.saat kreatinin değişimleri ve preoperatif sistatin-c ölçümleri, postoperatif 6.saat ve 24.saat sistatin-c değerleri arasında yapılan karşılaştırma sonucunda saturasyon değişimindeki artış ile sistatin-c ve kreatinin değişimleri arasında negatif ilişki izlenmiştir. Operasyon başında ölçülen bazal değerlere göre oluşan düşüşlerin yüzdesi ile sistatin-c ve kreatinin değerlerinde yükselme gözlenmiş olsa da ,istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

Sistatin-c'nin postoperatif 6.saatteki değerine göre 24.saatteki değişimler ile saturasyonların ortalaması arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($r= -0.103$; $p=0.468$; $p>0.05$).

Bu verilerin yanında, peroperatif dönemde exitus olan ve çalışma dışı bıraktığımız 3 hastanın NIRS kayıtları incelendiğinde (veriler burda gösterilmemiştir), ortalama arter basıncında önemli düşüş görülmediğinde bile %75 üzerinde desaturasyon gerçekleştiği ve

renal saturasyon bu değerlerde seyrederken ortalama arteriyel basıncın anlamlı düşmeye başladığı görülmüştür. Bu süreç boyunca yapılan müdahalelere cevap vermeyen hastalar ex olmuşlardır.

Tablo 7: Kan Ürünü Alma Durumuna Göre Değerlendirmeler

		Kan alma durumu		^d p
		Kan almayan (n=30)	Kan alan (n=22)	
Ortalama rSo2	Min-Mak (Medyan)	58.5-82.5 (71.8)	54.5-80.5 (68.5)	
	Ort±Ss	71.00±5.44	68.05±6.64	0,097
Saturasyon değişimi	Min-Mak (Medyan)	10.6-40.3 (25.9)	5.3-49 (28.6)	
	Ort±Ss	25.70±8.46	29.40±11.09	0,208
Preoperatif Kreatinin	Min-Mak (Medyan)	0.7-1.2 (0.9)	0.6-1.2 (0.8)	
	Ort±Ss	0.89±0.14	0.80±0.14	0,030*
Kreatinin 6.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-31.1-28.4 (-5.5)	-14.6-36 (9.1)	
	Ort±Ss	-4.63±15.40	6.78±14.62	0,013*
Kreatinin 24.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-29.5-68.6 (-4.3)	-20-54.8 (1.8)	
	Ort±Ss	0.77±20.00	9.14±22.97	0,211
Kreatinin 48.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-29.1-164.7 (-5.6)	-29.2-33.3 (-3.9)	
	Ort±Ss	-1.60±34.19	-3.49±16.67	0,617
Preoperatif Sistatin-c	Min-Mak (Medyan)	0.1-1.5 (0.7)	0.2-1.6 (0.8)	
	Ort±Ss	0.73±0.27	0.83±0.33	0,326
Sistatin-c 6.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-83.6-122.2 (-11.3)	-80-48.1 (-7)	
	Ort±Ss	-2.99±46.30	-2.81±29.18	0,535
Sistatin-c 24.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-34.6-391.7 (15.8)	-40.2-113.3 (6.7)	
	Ort±Ss	41.14±90.48	13.67±39.31	0,326
NIRS Bazal Değer Altı Süre	Min-Mak (Medyan)	120-171 (147)	121-170 (143)	
	Ort±Ss	145.97±15.55	144.86±14.93	0,798

cStudent t Test

dMann Whitney U Test

*p<0.05

Kan alma durumuna göre rSO₂ ortalamaları ile saturasyon değişimlerinin yüzdeleri ve ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. (p>0.05). Kan alma durumuna göre preoperatif kreatinin ölçümleri ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; kan almayan grup ölçümleri kan alan gruptan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (p=0.030; p<0.05). Ancak bu bulgunun herhangi klinik yansıması görülmemiştir. Kan alma durumuna göre 6.saat kreatinin yüzde olarak değişimleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmış olup; kan almayan grup değişimleri kanalanlardan anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (p=0.013; p<0.05).

Kan alma durumuna göre 24.saat ve 48.saat Kreatinin % değişimleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. (p>0.05). Kan alma durumuna göre preoperatif sistatin-c ölçümleri, 6.saat ve 24.saat Sistatin-c % değişimleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemiştir. (p>0.05). Kan alma durumuna göre NIRS bazal altı süreler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 8: ACE İnhibitör/ARB Varlığına Göre Değerlendirmeler

		ACE İnhibitör/ARB durumu		^d p
		ACE İnhb./ARB (-) (n=23)	ACE İnhb./ARB (+) (n=29)	
Ortalama rSo2	Min-Mak (Medyan)	55.5-78.5 (70)	54.5-82.5 (71)	
	Ort±Ss	69.46±6.25	69.98±6.07	0,712
Saturasyon değişimi	Min-Mak (Medyan)	13.1-47.4 (29.1)	5.3-49 (27.5)	
	Ort±Ss	29.36±9.08	25.61±10.06	0,220
Preoperatif Kreatinin	Min-Mak (Medyan)	0.6-1.2 (0.9)	0.6-1.2 (0.8)	
	Ort±Ss	0.86±0.12	0.84±0.16	0,428
Kreatinin 6.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-21.7-33.7 (1.4)	-31.1-36 (0)	
	Ort±Ss	1.34±15.56	-0.71±16.52	0,719
Kreatinin 24.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-23.9-68.6 (1.1)	-29.5-54.8 (-3.6)	
	Ort±Ss	8.46±25.53	1.02±17.45	0,574
Kreatinin 48.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-23.2-164.7 (-3.4)	-29.2-33.3 (-10)	
	Ort±Ss	2.57±37.95	-6.34±15.90	0,519
Preoperatif Sistatin-c	Min-Mak (Medyan)	0.1-1.5 (0.8)	0.2-1,6 (0.7)	
	Ort±Ss	0.83±0.32	0.72±0.27	0,121
Sistatin-c 6.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-69.7-65.7 (-12.3)	-83.6-122.2 (0)	
	Ort±Ss	-8.79±31.72	1.74±44.92	0,289
Sistatin-c 24.saat % değişimi	Min-Mak (Medyan)	-34.6-391.7 (3.7)	-40.2-255.6 (17,9)	
	Ort±Ss	25.56±86.86	32.65±63.47	0,298
NIRS Bazal Değer Altı Geçen Süre	Min-Mak (Medyan)	121-170 (143)	120-171 (148)	
	Ort±Ss	143.48±15.73	147.10±14.76	0,397

cStudent t Test

dMann Whitney U Test

ACE inhibitör / ARB kullanımına göre NIRS ölçümleri ile kreatinin ve sistatin-c seyirleri arasında bakılan ilişki, anlamlı bir fark göstermemiştir ($p>0.05$).

Tablo 9: Hemoglobin ve Hematokrit Ölçümleri ile NIRS Bazal Değer Altı Sürelerin ve Saturasyon Değişimi İle İlişkisi

		NIRS Bazal Değer Altı Süre	Saturasyon Değişimi
Preoperatif Hemoglobin	r	-0,23	0,024
	p	0,107	0,865
Peroperatif Hemoglobin	r	-0,137	-0,215
	p	0,334	0,125
Taburculuk Hemoglobin	r	-0,080	-0,033
	p	0,572	0,816
Kontrol Hemoglobin	r	0,010	-0,011
	p	0,942	0,937
Preoperatif Hematokrit	r	-0,196	0,138
	p	0,164	0,328
Peroperatif Hematokrit	r	-0,205	-0,236
	p	0,145	0,093
Taburculuk Hematokrit	r	-0,123	-0,051
	p	0,385	0,720
Kontrol Hematokrit	r	-0,089	0,055
	p	0,530	0,697

r:Spearman's Korelasyon Katsayısı

NIRS bazal altı süreler ile preop, perop, taburculuk ve kontrol hemoglobin ve hematokrit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

CH değişim ortalamaları ile preop, perop, taburculuk ve kontrol hemoglobin ve hematokrit ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).

İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t Test, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerinin takiplerinin değerlendirmesinde Friedman Test ve ikili karşılaştırmalarında Wilcoxon Signed Ranks Test kullanıldı. Parametreler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde de Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare testi ve Fisher's Exact test kullanıldı. Anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

5.TARTIŞMA

Yıllar içinde açık kalp cerrahisine ait mortalite ve morbidite miktarlarında azalma olsa da, uzamış yoğun bakım süresi, inme, renal yetmezlik, atriyal fibrilasyon, reoperasyon, sternal enfeksiyon gibi komplikasyonlar hala sık olarak görülebilmektedir (18). Bu komplikasyonlar arasında en önemlilerinden birisi, mortalite ve morbiditeye sebep olabilen renal hasardır. Bu çalışmada preoperatif renal fonksiyon bozukluğu olmayan ve açık kalp cerrahisi yapılacak hastalarda, perioperatif ve postoperatif dönemde uygulanan renal saturasyon seyirleriyle, postoperatif dönemde renal disfonksiyon göstergeleri arasında klinik ilişkiyi göstermeyi amaçladık. Bunun yanında KPB'ın, postoperatif dönemde akut böbrek hasarı gelişmeyen hastalarda, serum sistatin-c ve kreatinin değerlerindeki geçici değişiklikler üzerine olan etkisini de inceledik.

5.1 Kreatinin

Çalışmaya alınan hastalarımızın tamamı, preoperatif dönemde normal sınırlarda kreatinin değerlerine sahipti. Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplamasında ve dolayısıyla renal fonksiyon ölçümlerinde en iyi belirteçlerden birisidir. Ancak uzun süreli idrar toplanması gerektiği için klinik uygulamada pratik değildir. Bu nedenle serum kreatinin ve kreatinin klerensi en yaygın olarak kullanılan GFR belirleme yöntemidir. Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, cins, kas kitlesi, tıbbi tedavi ve hidrasyon durumundan etkilenmektedir (42). GFR ölçümü için kreatinin spesifik olsa da, GFR'da %50 ve üzerinde bir düşüş gerçekleşmeden, kreatinin düzeylerinde anlamlı bir artış görülmemekte ve bu nedenle sensitivitesi düşük bulunmaktadır (1).

Svensson ve ark. (43) ile Svenmarker ve ark. (44) yaptıkları çalışmalarda KPB sonrası erken dönemde kreatinin değerlerinde düşme olduğu görülmüş ve bu düşüşün sebebi olarak, KPB'a bağlı gelişen hemodilüsyon sorumlu tutulmuştur. Peroperatif dönemde başlayan ve temelde pompaya alınan prime solüsyonuna bağlı olan bu durum, yoğun bakım sürecinde de etkisini göstermektedir. Kreatinindeki bu düşüş nedeniyle erken dönemde görülen GFR artışının sanal bir artış olduğu söylenmektedir. Bizim çalışmamızda kreatinin değerlerinde görülen seyir incelendiğinde, ölçümler arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı fark bulunmuştur. Preoperatif dönemde bakılan kreatinin ve postoperatif 6., 24. ve 48. saatlerde bakılan kreatinin değerleri arasında yapılan karşılaştırmada, yukarıda bahsedilen çalışmalara benzer şekilde kreatinin değerlerinde

düşme olduğu görülmüş, bu düşüşün en fazla olduğu zamanın postoperatif 48. saatte olduğu bulunmuştur. Kreatinin değerlerindeki bu düşüş, diğer çalışmalarda olduğu gibi hemodilusyona bağlanmıştır.

Kreatinin değerlerindeki seyir ile ameliyat sırasında bakılan seri hematokrit değerleri arasında yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak Karkouti ve ark. (45) yaptıkları çalışmada, peroperatif dönemde, %21-25 arasında tutulan hematokrit değerlerinin renal fonksiyonlar üzerine koruyucu etkisinin olduğunu göstermişlerdir. Buna ek olarak %21 altı ve %25 üstü hematokrit değerlerinin, renal disfonksiyon riskinde artışa yol açtığı da bulunmuştur. Freeland ve ark. (46) 241 hastada yaptıkları çalışmada, postoperatif dönemde CS-AKI görülen hastaların %60'ına kan ve kan ürünü transfüzyonu yapıldığı görülmüştür. Yaptığımız çalışmada, postoperatif 6. saatte görülen kreatinin düşüşünün, kan almayan gruba göre kan alan grupta daha az olduğu görülmüş (p: 0.03; p<0.05) , ancak yapılan diğer ölçümlerde bu farkın ortadan kalktığı görülmüştür.

Alassar ve ark. (47) yaptığı derlemede, preoperatif dönemde anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri (ACEİ) kullanımının, renal ve kardiyovasküler sistem üzerine koruyucu etkisi olduğunu göstermiştir. Yaptığımız çalışmada, preoperatif dönemde ACEI ve anjiyotensin reseptör blokeri (ARB) kullanımı ile kreatininin preoperatif değerleri ve postoperatif seyirleri arasında, herhangi bir yönde, anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Buna karşın literatürde ACEİ ve ARB kullanımının, postoperatif dönemde renal morbidite yarattığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (48-50).

5.2 Sistatin-c

Kreatinine alternatif olarak düşünülen sistatin-c, koroner arter bypass hastalarında, GFR düşüşünün erken dönemde yansıtan bir belirteç olarak kullanılabilceği düşünülmüştür (51). Serum kreatinine göre yaş ve kas kitesinden daha az etkilendiği için, kreatininle karşılaştırıldığında böbrek fonksiyonlarındaki erken dönemde ortaya çıkan hafif değişiklikleri saptamada daha hassas olabileceği saptanmıştır (52-54). Çalışmamızda, postoperatif erken dönemde sistatin-c seyri, kreatinin seyrine benzer bir şekilde ilerlemiştir. KPB'a bağlı görülen hemodilüsyon nedeniyle postoperatif 6. saatteki sistatin-c değerleri, preoperatif dönemde bakılan bazal değerlere göre düşerken, 24. saatteki değerler artış göstermiştir. Bunun yanında, postoperatif 24. saatteki artış, preoperatif bazal değerlere göre % 29.51 oranında artış göstermiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0.01). Kreatinin seyrinden farklı olarak sistatin-c'de görülen artış, Svensson ve ark.'nın

(43) yaptığı çalışmaya benzer bulunmuştur. Ancak bu çalışmada, sistatin-c değerleri postoperatif 24-48. saatte preoperatif bazal seviyeye ulaşmış, 72. saatte de bazal değerlerden anlamlı bir şekilde yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda, bazal seviyeden anlamlı yükseliş postoperatif 24. saatte bulunmuş, bunun sebebi de vakalarımızın KPB ve kros-klemp sürelerinin uzunluğu olarak düşünülmüştür (KPB Süreleri: 152.87 ± 40.25 / 89.53 ± 39.07) (KK Süreleri: 114.52 ± 34.81 / 57.13 ± 18.30). Bununla birlikte literatüre bakıldığında, KPB ve kros-klemp sürelerinin uzun olduğu iki çalışmaya (55, 56) ait ABH gelişmemiş hasta grupları ile bizim vakalarımız arasında yapılan karşılaştırmalarda, sistatin-c 24. saat artışları ile pompa süresi arasındaki ilişkinin kuvvetli olmadığı görülmüştür. Ancak ABH gelişen vakalarında bulunduğu daha geniş hasta sayısına sahip vaka serilerinde KPB ve sistatin-c seviyeleri arasındaki ilişkinin rahat bir şekilde gösterilebileceği düşünülmektedir. Koyner ve ark. (56) çalışmasında akut böbrek hasarı gelişmeyen gruptaki hastalarda sistatin-c yükselmesi yavaş gerçekleşmiş, preoperatif dönemdeki değerine postoperatif 3. günde ulaşmıştır. Fakat akut böbrek hasarı gelişen hastalarda, postoperatif 3. günde sistatin-c değerleri %50 ye yakın artış göstermiştir. ABH gelişmeyen hasta grubuyla bizim hastalarımız arasında yapılan karşılaştırmada, vakalarımızda sistatin-c'nin postoperatif 24.saatteki anlamlı yükselmesinin sebebini görmek için her iki grubun demografik özellikleri incelendiğinde, çalışmamıza dahil edilen vakalarda diyabetik hasta sayımızın daha fazla olduğu görülmüş, farkın buradan kaynaklandığı düşünülmüştür.

Kan ve kan ürünü transfüzyonuna göre sistatin-c düzeylerinde kreatinin düzeylerinin aksine, anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Aynı şekilde, preoperatif dönemdeki dilüsyon ve kanamaya bağlı değişkenlik gösteren hematokrit seyri ile sistatin-c arasında, anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Bu konu ile ilgili literatüre bakıldığında, Karkouti ve ark. (45) yaptığı çalışmada, hemodilüsyon ile kreatinin arasındaki ilişkinin daha belirgin şekli sistatin-c düzeylerinde görülmüştür.

Sistatin-c ve preoperatif dönemde ACEİ ve ARB kullanımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Alassar ve ark. (47) yaptığı derlemede ise ACEİ ve ARB kullanımının, kardiyak cerrahi sonrasında renoprotektif özelliklerinden bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda ise, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, peroperatif dönemde ACEİ / ARB kullanan hastalarda, postoperatif dönemde sistatin-c'deki yükselmenin, kullanmayan hastalardan daha fazla olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, preoperatif dönemde renin-anjiyotensin sistem blokajının akut böbrek hasarı gelişiminde

artmış riske neden olduğunun gösterildiği Yacuob ve ark. (48) yaptığı çalışma ile benzer bulunmuştur.

5.3 Near-Infrared Spektroskopi (NIRS) Ve Renal Doku Oksimetre Ölçümleri

Cerrahi ve sonrasında yoğun bakım takiplerinde yapılan konvansiyonel monitorizasyon, vital organların perfüzyonlarında görülebilen akut değişimleri göstermede yeterli duyarlılığa sahip değildirler. Bu nedenle beyin, böbrekler, gastrointestinal sistem organlarına ait perfüzyondaki bozulmalar ve bu durum sonunda doğan sekeller (nörokognitif bozukluklar, akut böbrek hasarı, multipl organ disfonksiyonları) arasında korelasyonu erken dönemde gösterecek yeni monitorizasyon teknikleri ile erken terapötik önlemlerin alınması mümkün olabilecektir. Pratik sebeplerden dolayı en sık monitorizasyon, sistemik arteriyel basıncın takibi olmuştur ancak son çalışmalarda, dokulara giden hemoglobindeki oksijen saturasyonun takibinin daha önemli olduğunu göstermiştir (38).

Literatüre bakıldığında NIRS ile yapılan renal saturasyon ölçümlerinin genellikle pediatrik populasyon üzerinde yapıldığı görülmüştür (57-60). Gist ve ark. (60) yaptıkları çalışmada, postoperatif süreçte görülen ABH sayısı beklenenin altında olduğu için, renal saturasyon ölçümlerindeki değerlendirme sınırlı olabilmiş, NIRS monitorizasyonu sırasında desaturasyon görülen hastaların %75'inde ABH gelişmemiştir. Diğer çalışmalarda ise ABH sayısı yeterli olduğu için, NIRS desaturasyonu ile renal disfonksiyon arasında ilişki gösterilebilmiştir.

Çalışmamızda bazal değer altında geçen süre ve saturasyon değişim yüzdeleri (desaturasyon yüzdesi) ile kreatinin seyirleri arasında yapılan karşılaştırma sonucunda istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Ancak değerler incelendiğinde, bazal değer altı sürenin uzaması ile postoperatif 24. saatteki kreatinin artışının korele olduğu görülmüştür ($p=0.187$). Bazal değer altı geçen süre ve saturasyon değişim yüzdeleri ile sistatin-c seyirleri incelendiğinde anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Ancak, postoperatif 24. saatte artışın beklenenden az olması, postoperatif erken dönemde gelişen hemodilüsyona bağlanmış, sistatin-c'deki artış için postoperatif 6. saatten 24. saate olan seyir temel alınmıştır. Bu süreçte görülen artış ile, NIRS ölçümlerinde bazal değer altında geçen toplam sürenin ilişkili olduğu görülmüştür ($p<0.05$). Bu durum, serum kreatinin seviyelerinde anlamlı bir şekilde yansımayan böbrek hasarının, serum sistatin-c ile erken

dönemde yakalanabildiğini gösteren diğer çalışmalarla (27, 32, 33, 36, 54) benzer bulunmuş, aynı zamanda yapılan NIRS monitorizasyonunun da renal hasarı göstermede etkin olduğunu kanıtlamıştır.

NIRS monitorizasyonu ile elde edilen veriler (ortalama saturasyon, bazal ve desaturasyon yüzdesi) toplanmış, kan ve kan ürünü transfüzyonu ile yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı sonuç görülmemiştir. Slaster ve ark. (61) yaptıkları çalışmada, serebral desaturasyon görüldüğünde müdahalelerde bulunulmuş, bunlardan biri de transfüzyon olmuştur. Ancak bu ve literatürde incelenen diğer çalışmalarda, transfüzyon varlığı ile NIRS'ta görülen desaturasyonlar arasında ilişki incelenmemiştir.

Preoperatif dönemde ACEİ / ARB kullanımı ile yukarıda bahsedilen 2 parametre arasında yapılan karşılaştırmada, iki grup arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Mimura ve ark. (62) yaptıkları çalışmada renin-anjiyotensin sisteminin (RAS) inhibisyonunun renal dokulardaki hipoksiyi azaltan bir mekanizma olduğunu göstermiştir. Bahsedilen bu çalışmalarda, renal hipoksi kimyasal bileşikler, polarografik ve radyografik metotlar, kan oksijenizasyon seviyesi bağımlı MRG (BOLD-MRI) gibi ileri tetkiklerle gösterilmiştir. Bu karşılaştırmada anlamlı bir ilişki bulamamızın sebebi, NIRS monitorizasyonunun yeterli hassasiyete sahip olmaması olarak düşünülmüştür. Pruijm ve ark.'nın (63) tip 2 DM olan hastalarda yaptıkları çalışmada ise RAS blokajı ile renal hipoksi arasında ilişki görülmemiştir.

Bazal değer altında geçen süre ve desaturasyon yüzdeleri ile hemoglobin ve hematokrit değerleri arasında yapılan karşılaştırmada, preoperatif hemoglobin değerleri ile zıt yönde bir ilişki görülmüş ama istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Choi ve ark. (41) yaptıkları çalışmada, ABH gelişen grupta preoperatif hemoglobin değerleri daha düşük ($p=0.072$), desaturasyon yüzdeleri de anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0.001$). Ancak ABH gelişmeyen gruba bakıldığında, desaturasyon yüzdelerinin daha az, hemoglobin düzeylerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu çalışmada peroperatif arteryel kan gazlarında bakılan hemoglobin ve hematokrit değerleri ile renal saturasyon değerleri arasında ilişki görülmemiştir. Çalışmamızda ABH görülmemesi, ölçülen renal saturasyon ve hemoglobin / hematokrit değerleri arasındaki ilişkinin gösterilememesini açıklamaktadır.

6. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Erişkin kalp cerrahisinde renal saturasyon monitorizasyonu ve postoperatif süreçte renal fonksiyonlar ile ilişkisini göstermeyi amaçladığımız bu çalışma, toplam 52 hasta üzerinde yapılmıştır. Renal hasarı gösteren biomarkerler ve renal saturasyon ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Hasta sayısının artırılıp, akut renal hasar hatta ABY ve diyaliz gerekliliği duyulan hastalarda uzun süre yapılacak NIRS monitorizasyonunun, postoperatif morbidite ve mortaliteyi belirleyecek anlamlı bir parametre olacağını düşünmekteyiz.



7. SONUÇ

Akut böbrek hasarı, kardiyak cerrahi ve kardiyopulmoner bypass sonrası sık karşılaşılan önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Akut böbrek hasarının erken tanınması alınacak önlem ve yapılacak uygulamalarla renal hasarın ve diğer komplikasyonların daha az ve kalıcı olmadan iyileşmesine neden olacaktır. Bundan dolayı renal hasarın erken tespit edilmesini sağlayan renal biyomarkerların (NGAL, KIM-1, sistatin-c) yanında, kullanımı kolay ve doğruluk oranı yüksek metodlara da ihtiyaç vardır. Çalışmamızda her ne kadar ABH gelişen hastamız olmasa da, açık kalp cerrahisi sırasında kardiyopulmoner bypassa bağlı olarak gelişen renal hasarın belirteci olan sistatin-c ölçümlerinin kreatininden daha erken yükseldiğini ve bu yükselişin NIRS ölçümlerindeki bazal seviye altında geçen süre ile anlamlı ilişkili olduğunu gösterdik. Renal parankimde gerçekleşen hipoksinin erken dönemde serum biyomarkerlarına yansımaları, açık kalp cerrahisinde görülebilen renal morbiditenin daha erken safhada tespit edilebilip, uygun müdahalelerle azaltılabileceği ön görülebilir. Bundan sonraki çalışmalarda hasta sayısının artması ve daha uzun monitorizasyon süreleri ile ABH gelişme riskinin, serum kreatinin değerlerinin henüz yükselmediği peroperatif ve postoperatif erken dönemde belirlenebileceğini düşünmekteyiz. Bu yolla ileride sadece renal doku saturasyonu takibi ile gerekli önlemlerin alınarak renal mortalite ve morbiditenin düşürülebileceğine inanmaktayız.

8. KAYNAKLAR

1. Abu-Omar Y, Ratnatunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion*. 2006;21(4):209-13.
2. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Hypothermia, Circulatory Arrest, and Cardiopulmonary Bypass. In: Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK, editors. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, and Indications*. 1. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier Inc.; 2013. p. 68-119.
3. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983;86(6):845-57.
4. Wallace A. Cardiovascular Disease. In: Manuel C. Pardo J, Ronald D. Miller., editor. *Basics of Anesthesia*, Seventh Edition. 1. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier, Inc. All; 2018. p. 438-47.
5. Dennis C, Spreng DS, Jr., Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas JV, et al. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann Surg*. 1951;134(4):709-21.
6. Moller JH, Shumway SJ, Gott VL. The first open-heart repairs using extracorporeal circulation by cross-circulation: a 53-year follow-up. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2009;88(3):1044-6.
7. Donald DE, Harshbarger HG, Hetzel PS, Patrick RT, Wood EH, Kirklin JW. Experiences with a heartlung bypass (Gibbon type) in the experimental laboratory; preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1955;30(6):113-5.
8. Kirklin J, Theye R. Whole-body perfusion from a pump-oxygenator for open intracardiac surgery. *Surgery of the Chest*, WB Saunders Company, Philadelphia. 1962:694-707.
9. van Oeveren W, Kazatchkine MD, Descamps-Latscha B, Maillet F, Fischer E, Carpentier A, et al. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass. A prospective study of bubble versus membrane oxygenation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1985;89(6):888-99.
10. Martin TD, Craver JM, Gott JP, Weintraub WS, Ramsay J, Mora CT, et al.

Prospective, randomized trial of retrograde warm blood cardioplegia: myocardial benefit and neurologic threat. *Ann Thorac Surg.* 1994;57(2):298-302; discussion -4.

11. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke.* 1994;25(7):1393-9.
12. Lee WH, Jr., Krumhaar D, Fonkalsrud EW, Schjeide OA, Maloney JV, Jr. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery.* 1961;50:29-39.
13. Martin R, Dewitz T, McIntire L. Alterations in leukocyte structure and function due to mechanical trauma. *Quantitative cardiovascular studies: Clinical and research applications of engineering principles.* 1979:419.
14. Clark RE, Dietz DR, Miller JG. Continuous detection of microemboli during cardiopulmonary bypass in animals and man. *Circulation.* 1976;54(6 Suppl):Iii74-8.
15. Fearn SJ, Pole R, Wesnes K, Faragher EB, Hooper TL, McCollum CN. Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2001;121(6):1150-60.
16. Videm V, Mollnes TE, Garred P, Svennevig JL. Biocompatibility of extracorporeal circulation. In vitro comparison of heparin-coated and uncoated oxygenator circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1991;101(4):654-60.
17. Frederiksen JW. Cardiopulmonary bypass in humans: bypassing unfractionated heparin. *Ann Thorac Surg.* 2000;70(4):1434-43.
18. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK. Postoperative Care. In: Kouchoukos NT, Blackstone EH, Hanley FL, Kirklin JK, editors. *Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, and Indications.* 1. 1600 John F. Kennedy Blvd. Ste 1800 Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier Inc; 2013. p. 212-4.
19. Mangos GJ, Brown MA, Chan WY, Horton D, Trew P, Whitworth JA. Acute renal failure following cardiac surgery: incidence, outcomes and risk factors. *Aust N Z J Med.* 1995;25(4):284-9.
20. Svensson AS, Kovesdy CP, Kvitting JP, Rosen M, Cederholm I, Szabo Z. Comparison of serum cystatin C and creatinine changes after cardiopulmonary bypass in patients with normal preoperative kidney function. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(6):1597-603.
21. Virani SS, Nambi V, Lee V-V, Elayda MA, Pan W, Petersen LA, et al. Obesity: an

independent predictor of in-hospital postoperative renal insufficiency among patients undergoing cardiac surgery? *Texas Heart Institute Journal*. 2009;36(6):540.

22. Parikh CR, Mansour SG. Perspective on Clinical Application of Biomarkers in AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2017:ASN. 2016101127.

23. Corwin HL, Sprague SM, Delaria GA, Norusis MJ. Acute renal failure associated with cardiac operations. A case-control study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 1989;98(6):1107-12.

24. Cottee DB, Saul WP. Is renal dose dopamine protective or therapeutic? No. *Crit Care Clin*. 1996;12(3):687-95.

25. Suen WS, Mok CK, Chiu SW, Cheung KL, Lee WT, Cheung D, et al. Risk factors for development of acute renal failure (ARF) requiring dialysis in patients undergoing cardiac surgery. *Angiology*. 1998;49(10):789-800.

26. Israni AK, Kasiske BL. Laboratory assessment of kidney disease: glomerular filtration rate, urinalysis, and proteinuria. *Brenner and Rector's the kidney*. 2011;9:1585-619.

27. Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2008;15(3):222-34.

28. Vanmassenhove J, Kielstein JT, Ostermann M. Have renal biomarkers failed in acute kidney injury? Yes. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(6):883-6.

29. Butler EA, Flynn F. The occurrence of post-gamma protein in urine: a new protein abnormality. *Journal of clinical pathology*. 1961;14(2):172-8.

30. Westhuyzen J. Cystatin C: a promising marker and predictor of impaired renal function. *Annals of Clinical & Laboratory Science*. 2006;36(4):387-94.

31. Filler G, Bökenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martínez-Brú C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research. *Clinical biochemistry*. 2005;38(1):1-8.

32. Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum cystatin C—a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clinical nephrology*. 2005;64(1):41-6.

33. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, Göring F, Pietruck F, Janssen O, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney international*. 2004;66(3):1115-22.

34. Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Brocker-Preuss M, Bökenkamp A. Increased

urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem.* 2007;40(13-14):946-51.

35. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, Feldman HI, Froissart M, Kusek J, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):395-406.
36. Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2014;25(3):582-8.
37. Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson L-O, Wallentin L. Cystatin C. *Circulation.* 2004;110(16):2342-8.
38. Biedrzycka A, Lango R. Tissue oximetry in anaesthesia and intensive care. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2016;48(1):41-8.
39. Owen-Reece H, Smith M, Elwell C, Goldstone J. Near infrared spectroscopy. *British journal of anaesthesia.* 1999;82(3):418-26.
40. Hori D, Hogue C, Adachi H, Max L, Price J, Sciortino C, et al. Perioperative optimal blood pressure as determined by ultrasound tagged near infrared spectroscopy and its association with postoperative acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2016;22(4):445-51.
41. Choi DK, Kim WJ, Chin JH, Lee EH, Don Hahm K, Yeon Sim J, et al. Intraoperative renal regional oxygen desaturation can be a predictor for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(3):564-71.
42. Perrone RD, Madias NE, Levey AS. Serum creatinine as an index of renal function: new insights into old concepts. *Clin Chem.* 1992;38(10):1933-53.
43. Svensson AS, Kvitting JP, Kovesdy CP, Cederholm I, Szabo Z. Changes in serum cystatin C, creatinine, and C-reactive protein after cardiopulmonary bypass in patients with normal preoperative kidney function. *Nephrology (Carlton).* 2016;21(6):519-25.
44. Svenmarker S, Haggmark S, Holmgren A, Naslund U. Serum markers are not reliable measures of renal function in conjunction with cardiopulmonary bypass. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011;12(5):713-7.
45. Karkouti K, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo KM, et al. Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):391-400.
46. Freeland K, Jahromi AH, Duvall LM, Mancini MC. Postoperative blood transfusion

is an independent predictor of acute kidney injury in cardiac surgery patients. *Journal of nephropathology*. 2015;4(4):121.

47. Alassar A, Bazerbashi S, Easto R, Unsworth-White J. Which patients should be on renin-angiotensin system blockers after coronary surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2014;19(4):667-72.
48. Yacoub R, Patel N, Lohr JW, Rajagopalan S, Nader N, Arora P. Acute kidney injury and death associated with renin angiotensin system blockade in cardiothoracic surgery: a meta-analysis of observational studies. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(6):1077-86.
49. Bandleli SJ, Kayani WT, Lee VV, Pan W, Elayda MA, Nambi V, et al. Outcomes of preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2012;110(7):919-23.
50. Miceli A, Capoun R, Fino C, Narayan P, Bryan AJ, Angelini GD, et al. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on clinical outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(19):1778-84.
51. Wang QP, Gu JW, Zhan XH, Li H, Luo XH. Assessment of glomerular filtration rate by serum cystatin C in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Clin Biochem*. 2009;46(Pt 6):495-500.
52. Finney H, Newman DJ, Price CP. Adult reference ranges for serum cystatin C, creatinine and predicted creatinine clearance. *Ann Clin Biochem*. 2000;37 (Pt 1):49-59.
53. Vinge E, Lindergard B, Nilsson-Ehle P, Grubb A. Relationships among serum cystatin C, serum creatinine, lean tissue mass and glomerular filtration rate in healthy adults. *Scand J Clin Lab Invest*. 1999;59(8):587-92.
54. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221-6.
55. Wald R, Liangos O, Perianayagam MC, Kolyada A, Herget-Rosenthal S, Mazer CD, et al. Plasma cystatin C and acute kidney injury after cardiopulmonary bypass. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(8):1373-9.
56. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, et al. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. 2008;74(8):1059-69.
57. Ruf B, Bonelli V, Balling G, Horer J, Nagdyman N, Braun SL, et al. Intraoperative renal near-infrared spectroscopy indicates developing acute kidney injury in infants

undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a case-control study. *Crit Care*. 2015;19:27.

58. Owens GE, King K, Gurney JG, Charpie JR. Low renal oximetry correlates with acute kidney injury after infant cardiac surgery. *Pediatr Cardiol*. 2011;32(2):183-8.

59. Hazle MA, Gajarski RJ, Aiyagari R, Yu S, Abraham A, Donohue J, et al. Urinary biomarkers and renal near-infrared spectroscopy predict intensive care unit outcomes after cardiac surgery in infants younger than 6 months of age. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;146(4):861-7 e1.

60. Gist KM, Kaufman J, da Cruz EM, Friesen RH, Crumback SL, Linders M, et al. A Decline in Intraoperative Renal Near-Infrared Spectroscopy Is Associated With Adverse Outcomes in Children Following Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(4):342-9.

61. Slater JP, Guarino T, Stack J, Vinod K, Bustami RT, Brown JM, 3rd, et al. Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2009;87(1):36-44; discussion -5.

62. Mimura I, Nangaku M. The suffocating kidney: tubulointerstitial hypoxia in end-stage renal disease. *Nature reviews Nephrology*. 2010;6(11):667-78.

63. Pruijm M, Hofmann L, Zanchi A, Maillard M, Forni V, Muller M-E, et al. Blockade of the renin-angiotensin system and renal tissue oxygenation as measured with BOLD-MRI in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2013;99(2):136-44.