

**T.C.
GENELKURMAY BASKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
TOPIKAL HİPOTERMİ UYGULAMASININ POSTOPERATİF
KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Dr. Murat KADAN
Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

**Ankara
2011**

T.C.
GENELKURMAY BASKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ
ASKERİ TIP FAKÜLTESİ
KALP ve DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**AÇIK KALP CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
TOPIKAL HİPOTERMİ UYGULAMASININ POSTOPERATİF
KARDİYAK FONKSİYONLAR ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

Dr. Murat KADAN
Tbp.Yzb.

Gülhane Askeri Tıp Akademisi
Askeri Tıp Fakültesi'nin
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı
İçin Öngördüğü
TIPTA UZMANLIK TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

TEZ DANIŞMANI
Bilgehan Savaş ÖZ
Doç.Tbp.Kd.Alb.

Ankara
2011

GATA Askeri Tıp Fakóltesi Dekanlığına :

“Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Topikal Hipotermi Uygulamasının Postoperatif Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Olan Etkisi”
konulu bu çalışma jürimiz tarafından Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı’nda
Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Danışmanı : Doç. Tbp. Kd. Alb. Bilgehan Savaş ÖZ
GATA Kalp ve Damar Cerrahisi AD.
Öğretim Üyesi

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Mehmet ARSLAN
GATA Kalp ve Damar Cerrahisi AD. Başkanı

Üye : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ahmet Turan YILMAZ
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Servis Şefi

Üye : Doç. Tbp. Kd. Alb. Bilgehan Savaş ÖZ
GATA Kalp ve Damar Cerrahisi AD.
Öğretim Üyesi

Üye (yedek) : Prof. Tbp. Tuğgeneral Ufuk DEMİRKILIÇ
GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü
Kalp ve Damar Cerrahisi AD.
Öğretim Üyesi

ONAY:

Tbp. Yzb. Murat KADAN ’ın 14/09/2011 tarihinde savunduğı bu tez Akademi Kurulu’nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görölmüş ve kabul edilmiştir.

Dekan

TEŞEKKÜR

Bu tez çalışması, Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği' nde 2008 yılında tez konusu olarak verilmiş ve çalışılmaya başlanmıştır.

Bu çalışmada, kliniğimizde, izole koroner arter baypas operasyonu uygulanan hastalarda, standart cerrahi tekniklerde bir değişiklik yapmadan, topikal hipotermi uygulamasının postoperatif dönemdeki kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisinin incelenmesi hedeflenmiştir.

Çalışmanın gerçekleşmesinde ve uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeklerini ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocam **Prof. Tbp. Kd. Alb. Mehmet ARSLAN'** a teşekkürü bir borç bilirim. Bu tez çalışmasının hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimimde destek ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım ve saygıdeğer hocam Doç. Tbp. Kd. Alb. Bilgehan Savaş ÖZ' e çok teşekkür ederim. Ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca deneyim ve emeklerini esirgemedi katkıda bulunan saygıdeğer hocalarım ve ağabeylerim; E. Prof. Tbp. Tuğg. Harun TATAR, Prof. Tbp. Tuğg. Ufuk DEMİRKILIÇ, Prof. Tbp. Kd. Alb. Ertuğrul ÖZAL, E. Doç. Tbp. Alb. Hakan BİNGÖL, Doç. Tbp. Alb. Faruk CİNGÖZ, Doç. Tbp. Alb. Cengiz BOLCAL, Doç. Tbp. Yb. Celalettin GÜNAY, Yrd. Doç. J. Tbp. Bnb. Mehmet Ali ŞAHİN, Yrd. Doç. Hv. Tbp. Bnb. Adem GÜLER, Yrd. Doç. Hv. Tbp. Bnb. Suat DOĞANCI, Uzm. J. Tbp. Yzb. Erkan KAYA, Uzm. Tbp. Ütgm. Artan JAHOLLARI, Uzm. Tbp. Yzb. Murat TAVLAŞOĞLU, Uzm. Hv. Tbp. Yzb. Mustafa KÜRKÜOĞLU, Uzm. Tbp. Yzb. Anar EMRAH'a teşekkür ederim.

Varlığı ile hayatıma değer katan sevgili eşime, yaşama sevincim kızıma, bugünlere gelmemde sonsuz fedakarlıkları ve destekleri olan başta annem ve babam olmak üzere tüm aileme teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık öğrencisi arkadaşlarım, Tbp. Ütgm. Kıvanç ATILGAN, Dz. Tbp. Ütgm. Gökhan EROL, Dz. Tbp. Ütgm. Onur SÖYLER, Hv. Tbp. Ütgm. Barış DURGUN ve Tbp. Ütgm. F. Gürkan YEŞİL'e teşekkür ederim. Ayrıca eğitimim boyunca benden destek ve yardımlarını esirgemeyen tüm mesai arkadaşlarıma teşekkür ederim.

ÖZET

Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Topikal Hipotermi Uygulamasının Postoperatif Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Olan Etkisi

Bu çalışmada, hafif hipotermik kardiyopulmoner baypas ile uygulanan koroner arter baypas greftleme operasyonlarında, rutin cerrahi teknikler değiştirilmeden yapılan topikal hipotermi uygulamasının post operatif kardiyak fonksiyonlar üzerinde yarattığı etkilerin araştırılması hedeflenmiştir. Çalışmaya, izole koroner arter baypas greftleme operasyonu uygulanan 50 hasta dahil edildi. Olguların 42 si erkek, 8 i kadın, yaş ortalamaları $60,2 \pm 7,2$ idi. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Standart anestezi ve cerrahi prosedürlere ek olarak her iki grupta da kardiyopulmoner baypas esnasında hafif hipotermi ($28^{\circ}\text{C} - 32^{\circ}\text{C}$) uygulanırken, Grup I deki hastalara ($n=25$) ayrıca $+ 4^{\circ}\text{C}$ de serum fizyolojik ile topikal soğutma uygulandı. Hastalardan perioperatif ve intraoperatif olarak alınan çeşitli kan örnekleri değerlendirilirken, preoperatif ve postoperatif EKG ve ekokardiyografik bulguları, X-ray grafilerindeki diyafram seviyeleri, yoğun bakım sürecindeki pozitif inotropik ilaç ve İABP ihtiyaçları kayıt altına alındı. Çalışma sonucunda aortik kros klemp uygulamasının 8 nci saatindeki kan örneklerinde Troponin I düzeyinin Grup I de, kros klemp konulmasının 20 nci dakikasında (iskemi) ve kardiyopulmoner baypas sonlandırılmadan hemen önce (reperfüzyon) alınan kan örneklerinde miyogloblin düzeyleri Grup II de daha yüksek olarak saptandı ($p<0,05$). Yine iskemi dönemi TNF- α düzeyinin Grup I de daha yüksek olduğu saptandı ($p<0,001$). Kan örneklerinin zamana bağlı değişimlerinin gruplar arası karşılaştırmasında ise C3 ve TNF- α düzeyindeki değişimlerin Grup I de daha fazla enflamasyon oluştuğunun bir göstergesi olacak şekilde anlamlı olarak farklı olduğu saptandı (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$). Grup II deki hastalarda kalbin spontan olarak sinüzal ritimde çalışma oranı Grup I deki hastalara göre anlamlı olarak fazla saptandı (%80 e karşın, %32, $p<0,01$). Grup I deki hastaların 4 ünde (%16) İABP ihtiyacı saptanırken Grup II deki hiçbir hastada İABP gerekliliği saptanmadı ($p<0,05$). Grup I deki hastaların %24 ünde ($n=6$), Grup II deki hastaların %4 ünde ($n=1$) atriyal fibrilasyon gelişti ($p<0,05$). Grup I deki 7 hastada diyafram paralizisi gözlenirken (%28), Grup II de hiçbir hastada diyafram patolojisi gözlenmedi ($p<0,01$). Gruplar arasında bu farkı yaratabilecek parsiyel perikardiyotomi yapılma oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Grup I deki bir hasta postoperatif 18 nci günde kaybedilirken, gruplar arasında operatif mortalite açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). Yapılan çalışma sonucunda, grupların homojen olarak dağıtıldığı, preoperatif ve intraoperatif değişkenler incelendiğinde istatistiksel farklılık olmadığı göz önünde bulundurularak çıkan sonuçlar yorumlandığında, başta koroner baypas cerrahisi olmak üzere açık kalp cerrahisi uygulamalarında topikal hipotermi uygulamasının uygun bir yöntem olmadığı görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner Baypas, Hipotermi, Topikal Soğutma, Diyafram Paralizisi, Post Operatif Atriyal Fibrilasyon

Destekleyen Kurumlar: -

Yazar Adı : Tbp.Yzb. Murat KADAN

Danışman : Doç.Tbp.Kd.Alb. Bilgehan Savaş ÖZ

SUMMARY

Effect of Topical Hypothermia on Postoperative Cardiac Functions on Patients Undergoing Open Heart Surgery

In this study, we aimed to examine the effects of topical hypothermia on postoperative cardiac functions on coronary artery bypass surgery performed with mild hypothermic cardiopulmonary bypass and without any change on routine surgical procedures. Fifty patients undergone isolated coronary artery bypass surgery was included the study. 42 of these patients were male and the other 8 was female. The patients, whose average age was $60,2 \pm 7,2$, are randomized to two groups. Adjunct to standardized anesthesiology and surgical techniques, on both groups mild hypothermic cardiopulmonary bypass ($28^{\circ}\text{C} - 32^{\circ}\text{C}$) was performed. Furthermore topical cooling with $+ 4^{\circ}\text{C}$ serum physiologica was performed on patients in Group I. Perioperative, intraoperative outcomes of blood samples, preoperative and postoperative outcomes of ECG and echocardiography, diaphragmatic levels on X-ray graphics and the necessity of positive inotropic medications and IABP on intensive care unit, was recorded. Troponin I levels were higher in Group I than Group II at 8 th hour of aortic cross clamping, and myoglobin levels were higher in Group II than Group I at 20 th minutes of aortic cross clamping (ischemia) and just before the finishing of cardiopulmonary bypass (reperfusion) ($p < 0,05$). In addition, TNF- α levels were higher in Group I than Group II at ischemia time ($p < 0,001$). When we compare the alterations of blood samples within time in two groups, we found that the alterations of C3 and TNF- α levels were much more significant as an indicator of inflammation in Group I than Group II ($p < 0,05$ and $p < 0,001$ respectively). Spontan sinusl ritm restoration rate was more higher in Group II than Group I (80% vs 32%, $p < 0,01$). IABP was performed on 4 patients (16%) in Group I ($p < 0,05$). Atrial fibrillation was seen on 6 patients in Group I and on 1 patients in Group II ($p < 0,05$). Diaphragmatic paralysis was seen on 7 patients in Group I, while were not seen on any patients of the other group ($p < 0,01$). Partial pericardiotomy rates were compared within two groups for former difference, but there was no any statistically significant difference ($p > 0,05$). One patient in Group I was dead on postoperative 18 th day, but operative mortality rate was not statistically significant between two groups ($p > 0,05$). When we comment the results with a consideration of the homogeneity of groups and statistically similarity of preoperative and intraoperative outcomes, we think that topical hypothermia is not an appropriate method for open heart surgery, especially coronary bypass surgery.

Key words: Cardiopulmonary Bypass, Hypothermia, Topical Cooling, Diaphragmatic Paralysis, Post Operative Atrial Fibrillation

Supported by: -

Author : Murat KADAN, MD, Captain.

Counsellor : Bilgehan Savaş ÖZ, MD, Colonel.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
SUMMARY.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar	ix
GRAFİKLER.....	ix
RESİMLER.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
1.1. Giriş	1
1.2. Amaç.....	2
GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Tarihçe.....	3
2.2. Kardiyopulmoner Baypas.....	4
2.3. Miyokardiyal Koruma	14
2.3.1. Kardiyak Fizyoloji	15
2.3.2. Miyokardın İskemik Hasara Karşı Duyarlılığı.....	16
2.3.3. Miyokardiyal Hibernasyon ve Stunning	17
2.3.4. İskemi – Reperfüzyon Hasarı	18
2.3.5. Miyokardiyal Koruma Stratejileri.....	20
2.3.6. Miyokardiyal Hasarın Belirteçleri	26
2.3.6.1. Kreatin kinaz (CK)	26
2.3.6.2. Kreatin izoenzimleri, CKMB.....	26
2.3.6.3. Miyogloblin	27
2.3.6.4. Kardiyak Troponin I (TnI) ve Troponin T (TnT)	27
2.3.6.5. Laktat Dehidrogenaz (LDH).....	28
2.4. Açık Kalp Cerrahisinde Sistemik Enflamatuvar Yanıt	28
2.4.1. Kompleman Sistemi	29
2.4.2. Nötrofiller	30
2.4.3. Monositler.....	31
2.4.4. Sitokinler	32
2.4.5. Enflamatuvar Yanıtın Kontrolü	32
GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Çalışma Kriterleri ve Randomizasyon	36
3.2. Anestezi Uygulaması	37
3.3. Cerrahi Teknik	37
3.4. Çalışma Protokolü	40
3.5. Değerlendirme	42
3.6. İstatistiksel Analiz	43
BULGULAR.....	44
TARTIŞMA.....	58
5.1. Kan Örneklemeleri	59
5.2. Defibrilasyon Gerekliliği	60
5.3. İABP İhtiyacı	60
5.4. Disritmi İnsidansı	61
5.5. Drenaj ve Transfüzyon Miktarları, Re-Eksplorasyon Oranları	62

5.6. Diyafram Patolojileri.....	63
5.7. EKG deki Değişimler.....	64
5.8. Diğer Parametreler	66
5.9. Mortalite Oranları	66
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	68
6.1. Sonuç.....	68
6.2. Öneriler	69
KAYNAKLAR	70
EKLER	86
EK-A	87
EK-B	89

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACT		Activated Clotting Time
AF		Atriyal Fibrilasyon
AKK		Aortik Kros Klemp
ASD		Atriyal Septal Defekt
ATP		Adenozin Trifosfat
BSA		Vücut Yüzey Alanı
cAMP		Siklik Adenozin Monofosfat
CK		Kreatin Kinaz
CO ₂		Karbon dioksit
CPDA		Sitrat – Fosfat – Dekstroz - Adenin
DIC		Dissemine İntravasküler Koagülopati
EF		Ejeksiyon Fraksiyonu
GATA		Gülhane Askeri Tıp Akademisi
HIT		Heparine Bağlı Trombositopeni
HITT		Heparine Bağlı Trombositopeni ve Trombositoz
HSP		Heat-Shock Proteinleri
H ₂ O		Dihidrojen Monoksit (Su)
İABP		İntraaortik Balon Pompası
IL		İnterlökin
IMA		İnternal Meme Arteri
KABG		Koroner Arter Baypas Greftleme
KAO		Koroner Arterdeki Oksijen Satürasyonu
KBY		Kronik Böbrek Yetmezliği
KKA		Koroner Kan Akımı
KOAH		Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KP		Kreatin Fosfat
KPB		Kardiyopulmoner Baypas
KSO		Koroner Sinüsteeki Oksijen Satürasyonu
LDH		Laktat Dehidrogenaz
LIMA		Sol İnternal Meme Arteri
MI		Miyokard Enfarktüsü
MOT		Miyokardiyal Oksijen Tüketimi
NADPH		Membran İlişkili Adenin Dinükleotid
SIRS		Sistemik Enflamatuvar Yanıt Sendromu
SOR		Serbest Oksijen Radikalleri
SVD		Sistemik Vasküler Direnç
SVT		Supraventriküler Taşikardi
TNF-α		Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TnI		Troponin I
TnT		Troponin T

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kardiyopulmoner Baypas Temel Prensipleri.	5
Şekil 2.2. Kalp Akciğer Makinasının Temel Bileşenleri	6
Şekil 2.3. Sıcaklık, Oksijen Tüketimi ve Akım Debisi İlişkisi	10
Şekil 2.4. Isı Değiştirici ve Oksijenatör İlişkisi	12
Şekil 2.5. Kompleman Sistemi	31

TABLULAR

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. Hipoterminin Fayda ve Zararları.....	11
Tablo 2.2. Açık kalp cerrahisinde en sık etkilenen sitokinler ve özellikleri	34
Tablo 3.1. Operasyon Esnasında Kullanılan Kardiyopleji Solüsyonlarının Özellikleri.....	39
Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri	44
Tablo 4.2. Hastaların operasyonel verileri.....	45
Tablo 4.3 Olgulara ait perioperatif Troponin I değerleri.....	46
Tablo 4.4 Olgulara ait intraoperatif Troponin I değerleri.....	46
Tablo 4.5 Olgulara ait perioperatif Troponin T değerleri	47
Tablo 4.6 Olgulara ait intraoperatif Troponin T değerleri.....	47
Tablo 4.7 Olgulara ait perioperatif Miyogloblin değerleri.....	48
Tablo 4.8 Olgulara ait intraoperatif Miyogloblin değerleri.....	48
Tablo 4.9 Olgulara ait CK-MB değerleri	49
Tablo 4.10 Olgulara ait CK değerleri.....	50
Tablo 4.11 Olgulara ait LDH değerleri	50
Tablo 4.12 Olgulara ait C3 değerleri	51
Tablo 4.13 Olgulara ait C4 değerleri	52
Tablo 4.14 Olgulara ait TNF- α değerleri	53
Tablo 4.15. Hastaların Pozitif İnotropik Farmakolojik Ajan İhtiyaçları	54
Tablo 4.16. Hastaların İntraoperatif ve Erken Postoperatif Dönem Komplikasyonları.....	55
Tablo 4.17. Olgulara Ait Drenaj, Transfüzyon İhtiyacı ve Re-eksplorasyon Gerekliliğinin Karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.18. Olgulara Ait Diyafram Patolojileri	56
Tablo 4.19. Hastaların EKG ve Ekokardiyografik Değişimleri	56
Tablo 4.20. Grupların Entübasyon, YBÜ nde ve Hastanede Kalış Süreleri Açısından Karşılaştırılması	57
Tablo 4.21. Post Operatif Diğer Komplikasyonlar	57

GRAFİKLER

Grafik	Sayfa
Grafik 4.1 Troponin I'nin zaman içerisindeki değişimi	46
Grafik 4.2 Troponin T'nin zaman içerisindeki değişimi	47
Grafik 4.3 Miyoglobinin zaman içerisindeki değişimi.....	48
Grafik 4.4 CK-MB'nin zaman içerisindeki değişimi	49
Grafik 4.5 CK'nin zaman içerisindeki değişimi.....	50
Grafik 4.6 LDH'nin zaman içerisindeki değişimi	51
Grafik 4.7 C3'ün zaman içerisindeki değişimi	52
Grafik 4.8 C4'ün zaman içerisindeki değişimi	53
Grafik 4.9 TNF- α 'nın zaman içerisindeki değişimi	54

RESİMLER

Resim	Sayfa
Resim 5.1. Postoperatif dönemde diyafram paralizisi gelişmiş bir olgunun direk grafi görüntüleri.	64
Resim 5.2. Postoperatif dönemde plevral effüzyon nedeni ile ponksiyon uygulanan bir olgunun direk grafi görüntüleri.....	65

GİRİŞ VE AMAÇ

1.1. Giriş

Kalp ve damar hastalıkları, günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde başta gelen mortalite (ölüm) ve morbidite (iş görmezlik) nedenlerindendir. 1900'lü yıllardan itibaren kalp ve damar hastalıkları belirgin şekilde artmıştır ve yirminci yüzyıl sonlarına doğru kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümler, yaklaşık %28 oranına ulaşırken; literatürler incelendiğinde 2020 yılında kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölüm oranının %36 ile en sık ölüm nedeni olacağı öngörülmektedir (1).

Kalp ve damar hastalıklarının cerrahi tedavisi günümüzde ülkemizde ve tüm dünyada yaygın olarak uygulanmaktadır. Kalp akciğer makinası ve kardiyopulmoner baypasın (KPB) kalp cerrahisinde kullanılması ise kalp hastalıklarının cerrahi tedavisinde bir dönüm noktası olmuştur.

Kardiyak operasyonların çoğunda KPB kaçınılmazdır (2). KPB in getirdiği birçok olumlu özelliğin yanında bazı istenmeyen etkileri de olabilmektedir. KPB esnasında oluşan ekstrakorporal dolaşım nedeniyle kanın hücresel ve sıvısal komponentinin yabancı yüzeylerle teması, iskemi-reperfüzyon hasarı, cerrahi travma ve immün yanıt gibi faktörler belli oranda hücre zedelenmesi ve enflamasyon yapar (3). Bu hücre zedelenmesinin ve enflamasyonun şiddeti hastaya göre değişiklik gösterir. Enflamasyon genel olarak vücudun savunma sistemi içerisinde yer alsa da bazen organizmaya zarar verici boyutlara ulaşabilir. Bu zarar kişiden kişiye farklılık göstermekle birlikte basit geri dönüşümlü reaksiyonlardan, organ yetmezliği ve hatta ölüme kadar gidebilen geniş bir yelpazeyi içerir. Kompleks sistemik enflamatuvar cevabın major nedenlerinden birinin KPB olduğu uzun süredir bilinmektedir. Son araştırmalar KPB ile ilişkili gelişen enflamatuvar olaylarda sitokinlerin kilit rol oynadığını göstermiştir (2, 4). Tümör nekroz faktör alfa (TNF- α), interlökin (IL) 6 ve IL-8 gibi sitokinler KPB dan sonra miyokardiyal disfonksiyon ve hemodinamik bozulmaya katkıda bulunmaktadır (5).

Kardiyopulmoner baypasın uygulandığı vücut ısısını değiştirerek, enflamasyon ve organ hasarını ve böylelikle morbite ve mortalite oranlarını

azaltabilir miyiz sorusu her dönemde kalp cerrahlarının ilgisini çekmiştir. Günümüzde, kalp cerrahisi uygulanan merkezlerde, sistemik uygulanan hipotermiye ek olarak, kardiyak lokal hipotermi bazen uygulanmakta bazen de uygulanmamaktadır. Kardiyak lokal hipotermi uygulamasının oluşturduğu kardiyak ve sistemik hasarlar ve/veya faydalar konusunda kesin bir bilgi yoktur. Biz bu araştırmamız ile, hafif hipotermik KPB altında, kardiyak hipotermi veya normotermi uygulaması ile oluşan lokal enflamasyon, hücre ve doku hasarını değerlendirerek, bu iki farklı tekniğin, koroner arter baypas greftleme cerrahisinde görülen morbidite ve mortalite oranlarına etkisi olup olmadığı sorusuna ışık tutacağımızı düşünmekteyiz.

1.2. Amaç

Çalışmada, GATA Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde uygulanan koroner arter baypas greftleme operasyonlarında, kullanılan prosedürel ve cerrahi teknikler değiştirilmeden, topikal olarak hipotermi uygulamasının postoperatif dönemdeki kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Kardiyopulmoner baypas için tarihsel gelişim basamakları kolayca tanımlansa da aslında bu tarihsel gelişim hiç de kolay olmamıştır. Venöz kanın vücut dışına çıkartılarak oksijenlendirilmesi ve daha sonra bir pompa yardımıyla arteriyal dolaşıma tekrar verilmesi, böylelikle kalbin devre dışı bırakılarak ve aynı zamanda kansız bir ortam yaratılarak cerrahi girişime fırsat sağlanması fikri aslında ilk olarak 1885 yılında Frey ve Gruber tarafından ortaya atılmıştır (6). Ancak bu fikrin kullanıma girmesi için, modern anestezinin, modern cerrahi tekniklerin ve bilimsel verilerin olgunlaşması gerekmiştir. 1930 lu yılların sonlarına doğru Gibbon tarafından yapılan çalışmalar KPB için önemli bir köşe taşı oluşturmaktadır. 1950 yılında Bigelow köpeklerde 20⁰ C dereceye soğutma yaparak 15 dakika süre ile kardiyak arresti sağlamıştır (7). KPB kullanılarak yapılan ilk intrakardiyak cerrahi işlem 1951 yılında Dennis ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Sekundum tip atriyal septal defekt (ASD) nedeniyle opere edilen iki hastadan ilki ilave kardiyak defektler, diğeri ise hava embolisi nedeniyle kaybedilmiştir (8). Oksijenatör ve pompa yardımıyla ilk defa başarılı ASD tamiri operasyonu 1953 yılında Gibbon tarafından yapılmıştır. Ardışık olarak dört hastanın kaybedilmesi KPB gelişimi için geçici bir duraksama yaratsa da, 1954 yılında Lillehei ve arkadaşları tarafından konjenital kalp hastalığı olan bir hasta, ebeveynlerinden birisi oksijenatör olarak kullanılarak “kontrollü çapraz dolaşım” adı verilen bir metot ile opere edilmiştir. Bu teknik yüksek mortalite oranları nedeniyle çok kısa süre içerisinde terk edilse de açık kalp cerrahisi içi önemli bir basamak olmuştur. (6). Nihayet 1955 de John F. Kirklin ve arkadaşları tarafından pompa ve oksijenatör yardımı açık kalp cerrahisi üzerine ilk başarılı seri bildirilmiştir (9). 1955 yılında Melrose ve arkadaşları ilk kez potasyumlu kardiyoplejik solüsyonlar kullanarak kardiyak arresti gerçekleştirmişlerdir (7). KPB için bir diğer köşe taşı 1957 tarihinde Kammermeyer tarafından oksijen ve karbondioksit için yüksek geçirgenlik oranına sahip olan silikon membranların ortaya konmasıdır (8). Aynı yıl Gott

ve arkadaşları ilk defa retrograd kardiyopleji kullanarak kardiyak arrest sağlamışlardır (7). Sealy ve arkadaşları ilk defa 1958 yılında intrakardiyak onarım yapmak için KPB ya ek olarak hipotermi uygulamasını kullanmışlardır (6). KPB ile yaygın olarak açık kalp cerrahisi yapılması ise 1960' lı yıllardan sonra olmaktadır (8).

2.2. Kardiyopulmoner Baypas

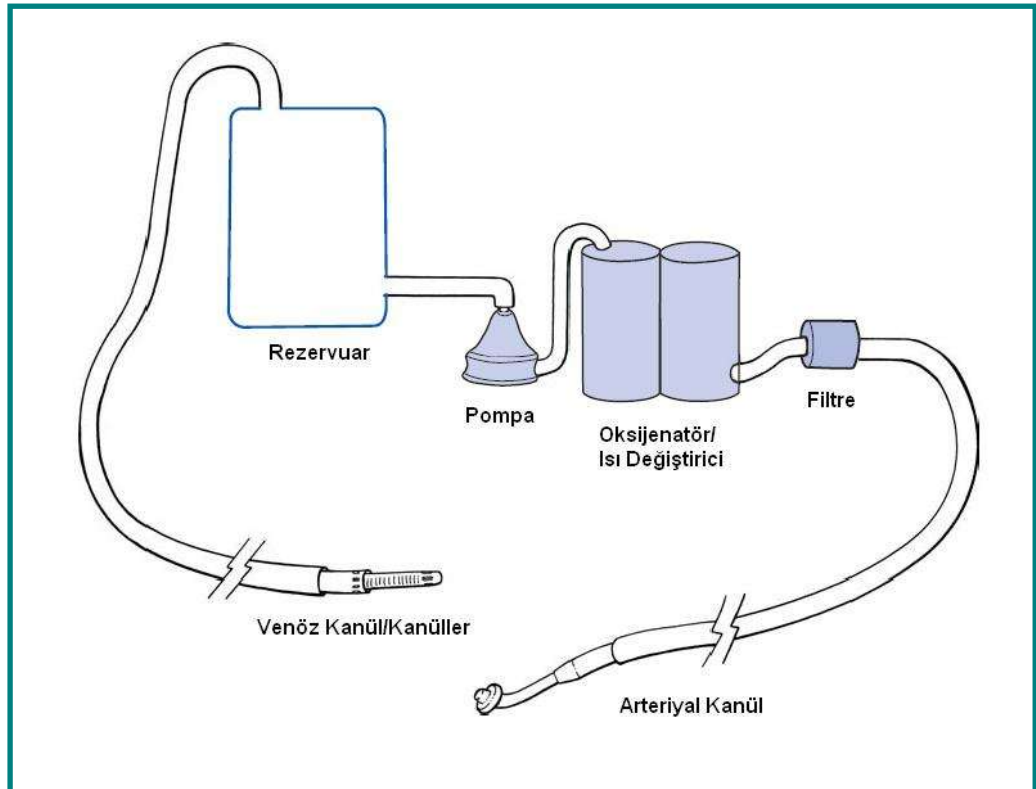
Kalp cerrahisi sırasında yeterli cerrahi görüşün sağlanması, hareketsiz, stabil ve kansız bir saha yaratılabilmesi amacıyla kalp ve akciğerlerin çoğu zaman devre dışı bırakılması gerekmektedir. Bu amaçla kalbin pompa vazifesinin ve aynı zamanda akciğerin gaz değişimi yapma vazifesinin geçici olarak bir cihaza devredilmesine kardiyopulmoner baypas, bu şekilde oluşan geçici kan dolaşımına ekstrakorporal dolaşım, kullanılan cihaza da kalp akciğer makinası adı verilir (9). KPB açık kalp cerrahisinin yanı sıra bazı intrakranial ameliyatlarda, kan değişimi uygulamalarında (eritroblastosis fetalis vb.), akciğerlerin uzun süreli devre dışı kalmasını gerektiren durumlar (pulmoner embolektomi, akciğer transplantasyonu vb.), donma nedeniyle hastanın ısıtılmasında ve kemoterapötik ajanların verilmesi sırasında izole ekstremita perfüzyonunda da kullanılabilen bir yöntemdir (8). KPB masum ve fizyolojik bir durum olmayıp, buna bağlı çeşitli organ ve sistemlerde fonksiyon bozuklukları meydana gelmektedir. Ancak tüm bunlara rağmen bu teknik günümüzde kalp ve damar patolojilerinin cerrahi tamirine olanak sağlayan yegane yöntemdir.

KPB da ana prensip hastadan alınan venöz kanın bir rezervuarda toplanması, toplanılan kanın oksijenlendirilmesi, ısıtılıp-soğutulması, bir filtre yardımıyla hava ve diğer makro / mikro partiküllerinden arındırılarak arteriyel dolaşıma geri verilmesidir (Şekil 2.1) (10).

Kalp akciğer makinası temelde aşağıdaki bileşenlerden oluşur:

- Kalpten veya büyük venlerden venöz kanı toplayan venöz kanüller,
- Cerrahi sahadaki kanın aspire edilmesini ve bu kanın yeniden sisteme kazandırılmasını sağlayan emici bir sistem (aspirasyon sistemi),

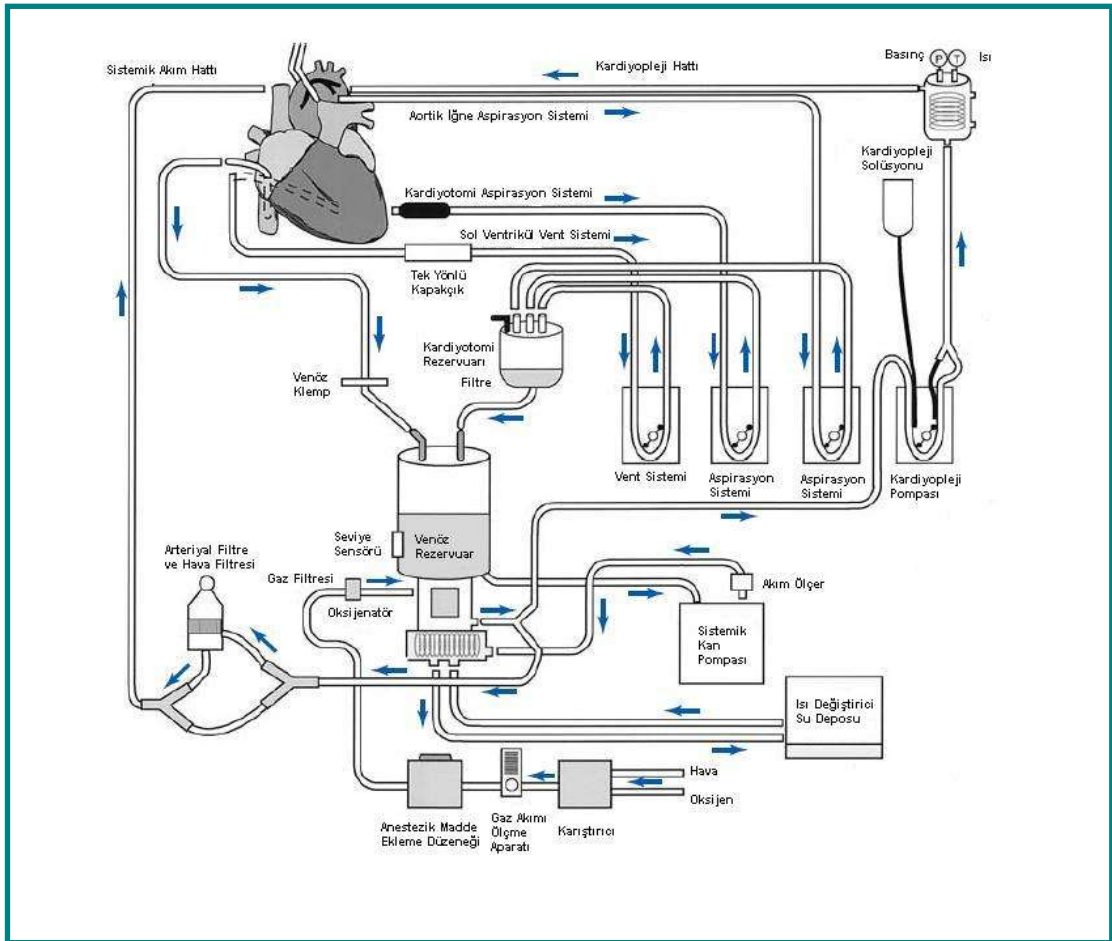
- Kalp odacıklarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem (vent),
- Venöz kanüllerden ve diğer emici sistemlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar,
- De-oksijenize kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir oksijenatör,
- Kanın ısını ayarlamaya yarayan bir ısı değıştirici makina,
- Kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa,
- Sisteme karışma olasılığı olan mikro / makro partiküllerin ve hava partiküllerinin temizlendiği filtre sistemi,
- Oksijenlenmiş ve filtre edilmiş kanı hastanın arteriyal sistemine ileten arteriyal kanüller,
- Sistem işleyişinin ve kanül basınçlarının izlenebildiği bir monitorden oluşur.



Şekil 2.1. Kardiyopulmoner Baypas Temel Prensipleri.

Cohn LH, Cardiac Surgery In the Adult (10) kitabından alınmıştır.

Kalp akciğer makinası, bu ana yapılar yanında birçok yardımcı sistemleri de kapsar. Sistemde kan örnekleri alınabilmesi ve bazı ilaçların verilebilmesini sağlayan çeşitli hatlar mevcuttur. Bizim klinik uygulamamıza da yerleştiği üzere, birçok merkezde kardiyopleji uygulamalarında da kalp akciğer makinasından yararlanılmaktadır. Ayrıca cerrahi sahadan çekilen düşük konsantrasyondaki kan elemanlarının yıkanıp konsantre edilmesi ve bir filtreden geçirilerek hastaya geri verilmesini sağlayan bazı sistemler (cell saver sistemi) de kalp akciğer makinası bileşenleri arasında sayılabilir (11). Kalp akciğer makinası tüm bileşenleri ile birlikte Şekil 2.2 de gösterilmiştir.



Şekil 2.2. Kalp Akciğer Makinasının Temel Bileşenleri

Cohn LH, Cardiac Surgery In the Adult (10) kitabından alınmıştır.

Kalp akciğer makinasının kan ile temas eden bileşenleri genellikle polikarbonat, polietilen, paslanmaz çelik, titanyum, polivinilklorid, teflon,

silikon ve poliüretan gibi toksisite, mutajenite ve immünojenitesi az olan biyolojik doku ve sıvılarla kısmen uyumlu materyallerden imal edilmektedir. Böylelikle kanın yabancı yüzeylerle teması esnasında meydana gelen türbülans, staz, kavitasyon gibi sistemin kan akışkanlığı üzerindeki olumsuz etkileri kısmen azaltılmaktadır (9).

KPB esnasında sistemik venöz kanın tamamının kalp akciğer makinasına dönmesi “total” KPB olarak adlandırılır. “Parsiyel” KPB da ise sistemik venöz dönüşün bir kısmı sağ atriya, sağ ventriküle, pulmoner arteriyel sisteme ve sol kalp sistemine dönmektedir. Total KPB için kalbe çift venöz kanül konularak venöz dolaşımın tamamen durdurulması gerekmektedir. Parsiyel KPB nin de etkin olabilmesi için akciğerlerin çalışması ve kalbin etkin bir ejeksiyon basıncına sahip olması gerekmektedir. Ejeksiyonun yetersiz olması kalbin şişmesine ve gerilmesine, ventilasyonun etkin olmaması ise oksijenlenmenin yetersiz kalmasına neden olmaktadır (6).

Kalp akciğer makinasının hazırlanmasında kullanılan başlangıç volümü, plazmanın pH ve iyonik dağılımlarına benzer olarak dengeli elektrolit solüsyonlarından hazırlanan, arteriyel ve venöz hatları doldurarak hava çıkartılmasını sağlayan dengeli elektrolit solüsyonlarıdır (12). Seçilecek solüsyonlar kan ile aynı ozmolaritede olmalıdır. Eğer hipoozmolar olursa hemoliz ve hücreler arası boşluğa sıvı kaçışına; hiperozmolar olursa damar içi volüm yüklenmesine neden olabilir. Bu solüsyona bazen albumin, taze donmuş plazma ve dextran veya mannitol gibi kolloid solüsyonlar eklenebilir. Albüminin hatlara yapışarak trombosit harabiyetinin azalmasını sağlayabildiği bildirilse de, pahalı olması, enfeksiyon ve allerjik reaksiyon risklerini de beraberinde bulundurması nedeniyle kullanımı çok tercih edilmemektedir.

Başlangıç solüsyonu olarak eklenen volüm, KPB esnasında hemodilüsyonun oluşmasını sağlar. Normotermik şartlarda hematokrit düzeyleri oksijen taşınması açısından oldukça önem taşımakta iken, hipotermik şartlarda durum böyle değildir. Hipotermi varlığında kan viskozitesinde artma meydana gelir. Yüksek hematokrit varlığında viskozitedeki artma, mikrovasküler yatak perfüzyonunda bozulmaya neden olur. Ayrıca KPB esnasında kullanılan düşük perfüzyon basıncı ve pulsatil

olmayan akım viskozitede ve periferik dirençte artışa neden olmaktadır. Başlangıç volümü ile yaratılacak hemodilüsyon, KPB esnasında hematokrit değerlerini ve kan viskozitesini düşürerek total dirençte belirgin bir azalma ve doku perfüzyonunda artma sağlar (13).

Hemodilüsyonun bir diğer yararı viskozitedeki azalmaya paralel olarak kan hücreleri ve proteinlere olan travmanın azalmasıdır. Hemodilüsyon ile renal kan akımında ve kreatinin klirensinde artış izlenir (13).

Gerek kan ve kan hücrelerinin damar dışına çıkmasına verdiği cevap, gerekse KPB devrelerinin trombotik etkisi nedeniyle KPB esnasında etkin bir antikoagülasyona ihtiyaç vardır. Bu amaçla kullanılan heparin, 1915 yılında Jay McLean tarafından bulunmuştur (14). Molekül ağırlığı ortalama 15000 dalton olan ve mast hücrelerinde bulunan bir polisakkarittir. Etkisini Faktör XIIa, Faktör IXa, Faktör Xa, Faktör XIa gibi plazma faktörlerini inhibe eden ve doğal bir plazma proteini olan Antitrombin III ü aktive ederek sağlar. KPB esnasında 300-400 U/kg dozunda uygulanır. Monitorizasyonu Activated Clotting Time (ACT) ile, hasta başında yapılabilir ve nispeten güvenlidir. Normalde 80-120 olan ACT değerinin KPB esnasındaki hedef değeri 400-480 saniye civarındadır (9, 10).

Heparin KPB için olmazsa olmaz bir molekül olmasının yanı sıra, bir çok dezavantajı da beraberinde bulundurmaktadır. Öncelikle, trombin formasyonunu, yüksek dozlarda dahi baskılayamamaktadır (15). Ayrıca heparine bağlı trombositopeni (HIT) ve heparine bağlı trombositopeni ve trombositoz (HITT) nadir fakat oldukça ciddi komplikasyonlardır. HIT, heparin kullanılan olguların %2-5 inde görülür ve uzamış kanama ile seyreder. Başka herhangi bir neden yokluğunda trombosit sayısında %40-50 oranında azalma tanı koydurucudur (16). Venöz veya arteriyel tromboembolizmin oluşmasıyla birlikte trombosit sayısında %50 azalma durumunda ise HITT den bahsetmek mümkündür. HITT, %0.1-0.2 oranında görülmekle birlikte tromboz ve trombositopeni ile seyreden ve çoğu kez fatal seyreden bir durumdur (17).

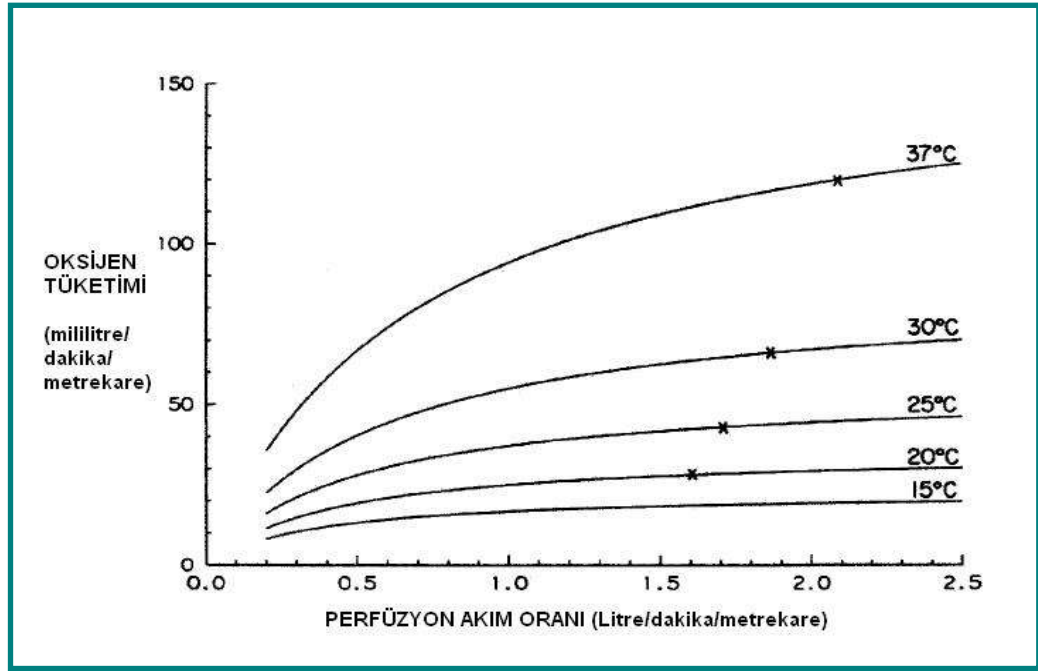
Heparinin KPB sonrasında nötralizasyonu protamin sülfat ile yapılır. Somon balığı sperminden elde edilen polikasyonik bir protein olan protamin sülfat tek başına zayıf bir antikoagülan etki gösterirken, ortamda heparin

bulunduğunda antagonistik etki gösterir. Nötralizasyon için her 100 Ünite heparin için 1-1.3 mg protamin sülfat yapılması önerilmektedir. Protamin sülfat ile nötralize edildiğinde oluşan heparin-protamin kompleksi, nötrofil aktivasyonuna çok ciddi oranda neden olmasının yanı sıra, kompleman faktörlerinin oldukça güçlü bir uyarıcısıdır (18). Kompleman aktivasyonu genellikle geçici olan vazodilatasyona, bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımına, kardiyak disfonksiyona ve kapiller permeabilitede artışa neden olur. Bu nedenle protamin uygulamasını takiben olguların yaklaşık yarısında geçici hipotansiyon ve kardiyak debide düşme görülebilmektedir (9).

Kalp akciğer makinasının hazırlanmasından, yeterli heparinizasyonun sağlanmasından ve cerrahi olarak arteriyal ve venöz kanüllerin yerleştirilmesi ve hatların bağlanarak hava çıkartılmasından sonra, arteriyal hatlardaki klemplerin kaldırılması ve pompanın çalışmaya başlaması ile KPB başlar. KPB stabil hale geldikten sonra venöz hatlardaki klempler de alınır ve debi yükseltilir.

Normotermik durumda vücudun oksijen ihtiyacı 80-125 ml/dk/m² dir. KPB de debi hesaplanırken genellikle hastanın vücut yüzey alanı baz alınır. Genel olarak 28 °C ve üzerinde kabul edilen akım düzeyleri 2.2-2.4 L/dk/ m² iken, 28 °C nin altında 1.6 L/dk/ m² lik akım yeterli kabul edilmektedir (Şekil 2.3) (10, 19).

KPB esnasında arteriyal basınç pompa debisi ve sistemik vasküler direnç (SVD) arasındaki ilişki ile belirlenir. Buna göre SVD sıfır kabul edilirse pompa debisi değiştirilerek arteriyal basınç değiştirilebilir. Ancak SVD, KPB esnasında özellikle başlangıç solüsyonunun kana karışması sonucu oluşan hemodilüsyon ve viskozitedeki azalma nedeniyle hızla artar. Yine sistemik hipotermi de SVD i arttıran önemli bir diğer faktördür. Hipotermi derinleştikçe vazokonstrüktör madde salınımları artar ve SVD yükselir (20). Normalde KPB esnasında ortalama arteriyal basınç normotermik hastalarda 50-70 mmHg, derin hipotermide ise 45 mmHg iken yeterli perfüzyon sağlanmaktadır. Ancak karotis ve renal arter stenozu gibi durumlarda yüksek perfüzyon basınçlarında çalışılması önerilmektedir (10).



Şekil 2.3. Sıcaklık, Oksijen Tüketimi ve Akım Debisi İlişkisi

Cohn LH, Cardiac Surgery In the Adult (10) kitabından alınmıştır.

KPB sırasında başta santral sinir sistemi ile kalp olmak üzere organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için sistemik hipotermi uygulanması ve operasyon sonunda ise hastanın tekrar ısıtılması önerilmektedir. Hipotermi ile tüm dokularda metabolik hız azalır ve oksijen tüketiminde azalma meydana gelir (6). KPB esnasında her 10 °C lik ısı azalması, hücresel oksijen ihtiyacını %50 oranında azaltır. Ayrıca hipotermi, normotermik ısılarda iskemi esnasında hücre içine kalsiyum girişine ve destrüktif enzimlerin aktivasyonuna neden olan hücresel uyarıcı nörotransmitterlerin salınımını da azaltır (21).

KPB esnasında uygulanan hipotermimin faydaları ve zararları Tablo 2.1 de bildirilmiştir.

Normal vücut ısısı olan 37 °C de kan ve vücut sıvıları alkalendir ve aynı ısıdaki suya göre daha yüksek pH' a sahiptir. Bu göreceli alkaliniteden asit-baz tampon sistemleri sorumludur (12). Asit baz sistemlerini KPB esnasında belirlemek için iki adet strateji mevcuttur. pH stat ve alfa-stat. Alfa-stat erişkinlerde daha iyi sonuçlar vermekteyken, pH-stat' ın pediatrik

vakalarda ve derin hipotermik dolaşım arresti durumunda kullanılması önerilmektedir (22). pH-stat durumunda tüm sıcaklıklarda pH 7.4, pCO₂ 40 mmHg olarak tutulurken, hasta soğutuldukça pH artacağı ve pCO₂ düşeceğinden, kana yaklaşık %5 oranında CO₂ eklenmesini gerektirmektedir. Alfa-stat durumunda ise hasta soğutuldukça pH artmakta ve hasta alkalotik hale gelmektedir. pH –stat durumunda serebral kan akımı nispeten fazla ve oksijen ihtiyacından bağımsız iken, alfa-stat durumunda serebral kan akımı kısmen daha az olup, oksijen ihtiyacına göre otomatik olarak ayarlanmaktadır (23).

Tablo 2.1. Hipoterminin Fayda ve Zararları

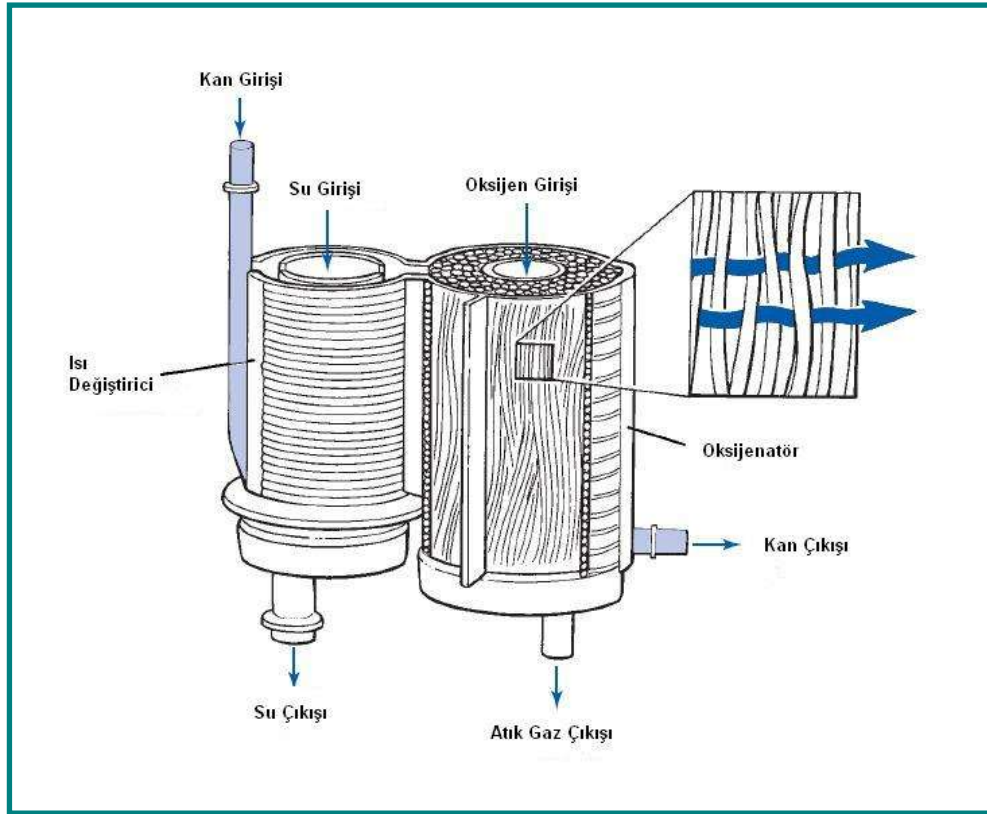
FAYDALARI	ZARARLARI
Başta kalp olmak üzere tüm vücudun metabolizmasını yavaşlatır.	Kan viskozitesinde artmaya ve akış hızında azalmaya neden olur
Oksijen tüketimi azalır	PCO ₂ nin düşmesine neden olur
Serebral korumayı sağlar	Alkaloz oluşturur
Perfüzyon akım oranlarında azalma sağlayarak kan elemanlarının pompadan gördüğü zararlı etkileri azaltır.	Oksihemoglobin eğrisinde sola kaymaya neden olur ve hemoglobinin oksijene olan afinitesinde artışa neden olarak dokulara oksijen veriminini zorlaştırır
Vital organların korumasını sağlar	CO ₂ nin çözünürlüğünü artırır
Reperfüzyon hasarı riskini azaltır	Hiperglisemi oluşturur
ATP depolarının korunmasını sağlar	Pulmoner komplikasyon oranı artar
Apoptozisi önler	Hemoraji ve DIC riski artar
Membran stabilizasyonunu sağlar	

Hipotermi, genel vücut hipotermisi, topikal hipotermi ve koroner perfüzyon ile sağlanan hipotermi olmak üzere üç farklı biçimde yapılabilir.

Genel vücut hipotermisi, vücuda dışarıdan soğuk uygulanarak yapılan yüzeysel soğutma ve internal hipotermi olarak iki başlıkta incelenebilir.

İnternal hipotermi, KPB devrelerindeki dolaşım hatlarının ısı değiştiriciler ile temasının sağlanması yoluyla sıcaklığının azaltılması ve

arttırılması esasına dayanır. Isı değiştirci cihazların kazan kısmında ısısı değiştirilen su, borularla KPB hatları ile temasın kurulacağı bölüme iletilir. İki ayrı hattın temasının sağlandığı bölge, kan sıcaklığının artmasıyla gazların kanda eriyebilirliğinin azalması nedeniyle genellikle gaz değişim ünitesinin proksimalinde yer alır (şekil 2.4). Böylece tekrar ısınma sırasında meydana gelebilecek gaz mikroembolileri de engellenmiş olur (8,10).



şekil 2.4. Isı Değiştirci ve Oksijenatör İlişkisi

Cohn LH, Cardiac Surgery In the Adult (10) kitabından alınmıştır.

Koroner perfüzyon hipotermisinde aortik kros klemp (AKK) uygulanmasından sonra aort kökünden verilen kardiyoplejik solüsyonlar ile hipotermi sağlanırken, topikal hipotermide direk olarak kalbin etrafına slush buz ya da soğuk serum uygulaması ile yapılır. Drew ve Anderson sadece tüm vücut hipotermisinin yeterli olmayacağını ve kalbinde ısının düşürölmesi gerektiğini ilk fark eden cerrahlar olmuştur (24). 1959 yılında Shumway ve arkadaşları perikardiyal buzlu serum fizyolojik kullanılarak yapılan lavaj ile

kalp ısının topikal olarak 0-4 °C'ye kadar düşürülmesinin, ATP ve kreatin fosfat gibi yüksek enerjili moleköl düzeylerinin korunmasında yararlı olabileceğini öne sürmüşlerdir (24). Ancak topikal hipotermi kullanılarak miyokardiyal ısının daha fazla düşürülmesi sonucunda, koroner arterlerde spazm, miyokard ödemi, kardiyak myositlerde protein denatürasyonu, sodyum-potasyum pompası bozukluğu gibi istenmeyen olaylar da meydana gelebilir. Yapılan çalışmalarda buzlu serum kullanılarak yapılan topikal hipoterminin daha fazla frenik sinir hasarı ve diyafram paralizisine neden olduğu saptanmıştır (25, 26).

Hipotermi genel olarak 3 grupta incelenmektedir;

- Hafif hipotermi : 28-32 °C arası
- Orta dereceli hipotermi : 20-28 °C arası
- Derin hipotermi : < 20 °C

Soğuma ve ısınma sırasında hastanın ısısı, en sık rektal ve nazofarengeal bölgeden ölçülür. Nazofarengeal problemler daha çok beyin, rektal problemler ise daha çok vücut ısısını yansıtır. Nazofarengeal ısı kalbe yakınlığından dolayı topikal solüsyonlardan etkilenir. Bunun dışında mesane içinden veya timpanik bölgeden de ısı görüntülemesi yapmak mümkündür. Isı değiştiriciler ile yetişkinlerde 30 - 37 °C arasında dakikada 0,7-1,5 °C düşüş sağlanabilir. Isı düştükçe soğuma hızı da yavaşlar (8).

KPB sonlandırılmasından önce hasta ısıtılmalıdır. Sıcaklık ısınma fazında dakikada 0,2-0,5 °C artırılabilir. Isıtma esnasında kazan ısısı 42 °C'yi aşmamalıdır. Arter ile ven arasındaki ısı farkı erişkinlerde 12 °C'yi, pediatrik hastalarda 8 °C'yi aşarsa proteinler denatüre olur, eritrositlerin sıvı absorbe etmesi sonucu hemoliz artar ve mikroemboliler oluşabilir (8).

Isınma esnasında hastanın anestezi madde ihtiyacı da artar. Bu nedenle bu aşamada ek doz tedavilerin ve gerekirse kas gevşeticilerin yapılarak hastanın uyanması ve titremesi önlenmelidir. Akciğerler KPB sonlandırılmadan önce el ile şişirilerek kompliyansları değerlendirilmeli ve %100 oksijen desteği ile ve pCO₂ 30-35 mmHg aralığında tutularak mekanik ventilasyona başlanmalıdır (12).

KBP sonlandırılma aşamasında sıklıkla kardiyak disritmiler görülebilmekte olup, bradikardi varlığında gerekirse pacemaker kullanılarak, atriyal fibrilasyon (AF) veya supraventriküler taşikardi (SVT) mevcudiyetinde intraoperatif olarak kardiyoversiyon yapılarak sol ventrikül fonksiyonları düzeltilmeli ve kardiyak debi korunmalıdır.

Kalp akciğer makinasının debisinin tedricen azaltılması ve hemodinamik stabilitenin sağlanması koşuluyla ekstrakorporal dolaşım cerrahin kararı ile durdurulduktan sonra heparinizasyonun geri döndürülmesi için protamin sülfat, hemodilüsyonun geri döndürülmesi için kan transfüzyonu yapılabilir. Ayrıca hastanın elektrolit dengesizlikleri de yakından takip ve tedavi edilmelidir. Hastanın ısı kaybının önlenmesi açısından yüzeysel ısıtmanın ameliyat süresince sürdürülmesi önerilmektedir.

2.3. Miyokardiyal Koruma

Kalp cerrahisi operasyonlarında KPB kullanılmaya başlanması ve AKK uygulayarak kardiyak arrest sağlanması ile koroner kan akımı durur ve kalbin iskemi periyodu başlar. Bu aşamada oluşan miyokardiyal hasar mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden birisidir ve operasyonun başarısını gölgeleyebilmektedir. Bu nedenle bu hasarı en düşük düzeyde tutmak amacıyla yapılan her türlü işlem miyokardiyal koruma olarak değerlendirilebilir. Yetersiz ya da yanlış koruma nedeniyle meydana gelmiş miyokard hasarı erken dönemde mortaliteye ve yüksek doz mekanik ya da farmakolojik destek ihtiyacı gibi morbiditeye neden olurken, geç dönemde genelde miyokardiyal fibrozis olarak kendisini gösterir (27).

Miyokardiyal korumanın temel prensibi, miyokarda sunulan enerji ve miyokardın ihtiyacı arasındaki dengenin korunmasıdır. Bu amaçla, kardiyopleji solüsyonları ile kardiyak arrestin sağlanması ve aynı zamanda koroner perfüzyon hipotermisi uygulanması ile ve kalbin dekompresyonu ile miyokardiyal oksijen ihtiyacı %97 oranında azalmaktadır (8).

Miyokardiyal koruma kardiyak fizyoloji, fizyopatoloji, metabolizma ve iskemi reperfüzyon hasarlarının ve mekanizmalarının anlaşılmasıyla mümkündür.

2.3.1. Kardiyak Fizyoloji

Miyokardiyal enerji üretimi aerobik oksidatif fosforilasyon yoluyla olur. Glikoz metabolizması aerobik olarak, glikozun piruvata ve sonra da asetil KoA ya dönüşmesi ile başlar ve asetil KoA'nın mitokondride karbondioksit (CO_2) ve suya (H_2O) dönüşmesi ve bu işlem sonucunda yüksek enerjili bir molekül olan 36 adenozin trifosfat (ATP) molekülünün ortaya çıkması ile son bulur. ATP ve kreatinin fosfat (KP) miyokardın temel enerji kaynakları olarak kullanılmaktadırlar. Anaerobik metabolizma ile glikoz laktata dönüşür ancak bu durumda 2 adet ATP elde edilir ki bu kalbin enerji ihtiyacını karşılamaya yetmemektedir. İnsan kalbi tüm vücut ağırlığının % 0.5'inden daha azını oluşturmalarına rağmen, miyokardiyal oksijen tüketimi, tüm vücut oksijen tüketiminin %7'sinden fazlasını kapsamaktadır. Kalp kasının kendisine gelen kandaki oksijen alımı diğer organlara göre daha yüksek olduğu için kalp, oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda miyokardiyal kan akımını arttırarak bu ihtiyacı karşılayabilmektedir. İstirahat sırasında 100 gr sol ventrikül miyokardı, dakikada 8 ml oksijen tüketmektedir. Potasyum ile sağlanan kardiyak arrest sırasında ise bu oran 1.5 ml ye kadar inmektedir ki bu yaklaşık % 80 oranında bir azalmaya karşılık gelmektedir.

Miyokardiyal oksijen ihtiyacı, kalp hızına, duvar gerilimine, hormonal dengelere (katekolaminler vb.) ve oksijen sunumuna bağlıdır (28). Miyokardiyal oksijen tüketimini Fick Formülü ile hesaplamak mümkündür.

$$\text{MOT} = \text{KKA} \times (\text{KAO} - \text{KSO})$$

MOT: Miyokardiyal oksijen tüketimi

KKA: Koroner kan akımı (ml/dk)

KAO: Koroner arterdeki oksijen saturasyonu (%)

KSO: Koroner sinüste oksijen saturasyonu (%)

Miyokardiyal oksijen tüketimi kalp cerrahisi esnasında önemli farklılıklar göstermektedir. En düşük miyokardiyal oksijen tüketimi kalbin arrest olduğu anda sağlanırken, en yüksek tüketim KPB dan sonraki periyottadır. Buckberg ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada kalbin oksijen tüketiminin değişik dönemleri araştırılmış ve en yüksek olduğu durumun normotermik fibrilasyon, en düşük olduğu durumun hipotermik, hiperkalemik arrest olduğu ortaya konmuştur (29).

2.3.2. Miyokardın İskemik Hasara Karşı Duyarlılığı

Miyokardiyal iskemi kalp cerrahisinde sık karşılaşılan bir durumdur. AKK uygulanması ile birlikte koroner kan akımı durur ve iskemi başlar. İskemi sonrasında dakikalar içerisinde oksidatif fosforilasyon durur ve anaerobik metabolizma başlar. Anaerobik metabolizma ile yeterli ATP sentezlenemediği için enerji depoları hızla boşalır. Laktik asit, inorganik fosfatlar gibi anaerobik metabolitler ve protonlar hücre içinde birikmeye başlarlar. Bu da hücre içi pH' ı düşürür. Ayrıca oluşan birikimler asidoza ve Na-K/ATPaz pompasının fonksiyonunda azalmaya neden olur. Böylece hücre içi iyon konsantrasyonlarında bozulma meydana gelir ve ritim bozuklukları ortaya çıkar. Buraya kadar olanlar iskemi ortadan kalkarsa geriye dönüşlüdür. Hipoksik zedelenmede geri dönüşsüz zedelenmeyi karakterize eden iki olay vardır. Birincisi mitokondriyal bozukluğun reperfüzyon ve re-oksijenizasyona rağmen düzelmeyişi, ikincisi ise hücre membran bütünlüğünde bozulmadır (30). İskemi devam ettiği sürece hücre içinde birikim yapan anaerobik metabolitlerin de etkisiyle hücre içi kalsiyum ve ozmolarite artar, hücre içi ödem meydana gelir, lipaz ve hidrolitik enzimlerin aktive olması ile membran bütünlüğü bozulur ve patoloji nekroza doğru ilerler (27).

Erken dönemde oluşan değişiklikler hücrede herhangi bir yapısal değişikliğe neden olmaz iken süre ilerledikçe ATP depolarının azalması ile birlikte patoloji gelişir. 10-15 dakikalık bir iskeminin ardından ATP depoları yarıya kadar düşer. Sonraki 1-2 dakika içerisinde miyokardiyal kontraktilite azalmaya başlar. Normotermik koşullarda 30-40 dakika içerisinde ATP düzeyleri normal seviyenin %10 una kadar düşer ve geri dönüşsüz miyokardiyal hasar oluşmaya başlar. Miyokardiyal iskemi için kritik süre 20 dakika olarak belirtilmiş ve bu süreden daha az süren iskemilerden sonra sağlanan reperfüzyon durumlarında, doku hasarının oldukça az olarak saptandığı bildirilmiştir (31). Yaklaşık 60 dakikalık bir süreç sonrasında hücre membranı lizisi ile nekroz oluşur. Patoloji çalışmalarında iskemiden en erken 4 saat sonra miyokardiyal biyopsi örneklerinde koagülasyon nekrozu, ödem ve nötrofilik infiltrasyon saptanmıştır (27). 24 saat içerisinde nötrofil

infiltrasyonu artar, miyositler parçalanır ve fibrositlerin proliferasyonu başlar. Fibrin birikimi ise 7 günden sonra başlar (32).

2.3.3. Miyokardiyal Hibernasyon ve Stunning

İskemik bir dokuda iskeminin sonlanmasından sonra tekrar oksijenasyonun olması durumu reperfüzyon olarak adlandırılır. Reperfüzyon sonucunda iskemiye maruz kalmış dokunun eski fonksiyonlarını tekrar kazanması uzun bir süreçte gerçekleşir. Hücrel nekroza neden olmayan, iskemi – reperfüzyon hasarının ardından meydana gelen, geçici ve geri dönüşümlü ancak çoğu zaman inatçı olan miyokardiyal fonksiyon bozuklukları stunning olarak adlandırılır (33). Stunned miyokardiyum azalmış kontraktile ve sistolik/diyastolik fonksiyon bozuklukları ile karakterizedir. Stunned miyokardiyum koroner kan akımındaki artışa ve inotropik uyarılara miyokardiyal fonksiyonları arttırarak yanıt verir. Bu da miyositlerde aktif kontraksiyon oluşturacak kadar ATP var olduğunu gösterir. Ancak stunned miyokardda inotropik ajanlar, hızlı ATP harcanmasına neden olacakları için daha fazla hasara yol açarlar. Önceleri, stunning durumunun nekrozu önlemek amacıyla azalmış oksijen harcama durumu olduğu öne sürülmüşse de aslında durumun böyle olmadığı, tam tersine stunning durumunda artmış oksijen kullanımı olduğu ortaya konulmuştur (34). Yakın geçmişe kadar stunning etyolojisinde, uzamış iskemi sonrasında görülen ATP seviyelerindeki azalma düşünülürken, günümüzde reperfüzyonun erken dönemlerinde oluşan serbest oksijen radikallerine bağlı hasarın ve kalsiyum yüklenmesine bağlı eksitasyon-kontraksiyon ilişkisinde oluşan bozulmanın daha geçerli birer etyolojik faktör olduğu düşünülmektedir (34). cAMP ve Heat Shock Proteinlerinin (HSP) etkisi ise halen araştırılmaktadır (33).

Miyokardiyal hibernasyon ise istirahat halinde kronik olarak miyokard kan akımının azaldığı, miyokard ve sol ventrikül fonksiyonlarının gerilediği patolojik bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Hibernasyonun kronik kan akımı azalmasına bağlı olarak gelişen bir adaptasyon mekanizması olduğu düşünülebilir (35). Bu tablonun oluşması için iskeminin aylar/yıllarca sürmesi gerekmektedir. Hibernasyonda miyokard kan akımının azalması ile beraber,

metabolik aktivite sınırlı olarak devam eder ve nekroz gelişimi önlenir. Ayrıca hibernasyonda, stunningden farklı olacak şekilde bölgesel duvar hareket bozukluğu cerrahi sonrası reperfüzyonun ardından kısmen ya da tamamen normale döner. Hibernasyonun mekanizmaları tam olarak anlaşılamamış olup, cAMP düzeyinde değişimlerin ve HSP 72 gibi bazı koruyucu maddelerin etkili olduğu düşünülmektedir (33). Rahimtoola hibernasyon için 3 temel kriter belirtmiştir; 1. Kronik duvar hareket bozuklukları, 2. Kronik hipoperfüzyon, 3. Reperfüzyon sonrasında iyileşmenin saptanması (36).

Hibernasyon ve stunned miyokardiyumun ayrılması, canlı ve cansız miyokardiyal dokuların ortaya konması özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda tedavi açısından oldukça önem taşımaktadır. Değişik görüntüleme yöntemleri (dobutamin stres ekokardiyografi, talyum sintigrafisi vb.) hiberne miyokard ile nekrotik miyokard dokusunu ayırt etmek amacıyla kullanılabilir. Cerrahi açıdan, hiberne bölgeyi besleyen koroner arterlerin tespiti ve revaskülarizasyonu özellikle sol ventrikül fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda önem taşımaktadır.

2.3.4. İskemi – Reperfüzyon Hasarı

İskemi sonrasında kan akışının tekrar başlaması ile miyokard dokusundaki anormal oksidatif metabolizma sonucunda ortaya çıkan metabolik ve fonksiyonel değişikliklere iskemi - reperfüzyon hasarı adı verilmektedir. Weman ve arkadaşları 2000 yılında yapmış oldukları bir çalışmada erken dönemde fatal sonuçlanan olgularda yapılan postmortem anjiyografi ve patolojik araştırmalarda iskemi reperfüzyon oranını %25.8 olarak bulmuşlardır (37).

İskemi sonucu gerçekleşen anaerobik metabolizma sonucu oluşan metabolitler doku perfüzyonu olmadığı için dokuda birikir. Kan akımının normale döndürülmesiyle (reperfüzyon) buradaki metabolitlerin oksidasyonu sonucu oluşan maddeler dolaşıma karışır ve kan ile tüm vücuda yayılır. Reperfüzyonla birlikte oluşan hasarın büyüklüğü, iskemi süresi ve şiddeti ile ilgilidir. Kısa süreli iskemilerde reperfüzyon hasarının şiddeti hafif olurken,

iskemi süresi uzun ise ve geri dönüşümsüz hasarın olduğu durumlarda reperfüzyonla birlikte hücrelerin kurtarılması mümkün olmayabilir.

İskemi – reperfüzyon hasarının etyopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin (SOR) rol oynadığını söylemek mümkündür. İskemik sahaya oksijen ulaşması sonucu burada oluşan en önemli toksik maddelerden biri SOR' dir. Normal koşullarda hücrelerde SOR çok az miktarlarda oluşur ve vücut savunma sistemleri tarafından yok edilirler. İskemi sonrası reperfüzyon safhasında oluşan SOR düzeyleri, vücut savunma sistemlerinin yok etme kapasitesini aştığında, lokal ve sistemik etkiler ortaya çıkar (31). Hiperoksik KPB' in, normoksik KPB' a göre, daha fazla SOR oluşmasına neden olarak miyokardial hasarı arttırdığı saptanmıştır (38). SOR' nden başlıcaları; süperoksit, hidrojen peroksit, hidroksil, hidroperoksit ve saf oksijendir. SOR hücre membranlarının yapısını oluşturan doymamış yağ asitlerinin yapısını bozarak membran fonksiyonlarını bozar. Hücre membranı yapısındaki değişiklikler, akışkanlık kaybına, transmembran iyonik gradient oluşmasına ve membran salgılama fonksiyonlarında bozukluklara neden olmaktadır. Serbest oksijen radikalleri tarafından oluşturulan hücre membran ve sarkoplazmik retikulum hasarı hücre içi Ca^{++} konsantrasyonunda net artışla sonuçlanır. Ca^{++} artması sonucu hücrenin iyon dengesi bozulur. Artan hücre içi Ca^{++} , mitokondrilerde hasara neden olarak ATP üretiminde azalmaya neden olur (39). Ayrıca Ca^{++} birçok hücrede bulunan proteaz, lipaz gibi hücrelerde normalde aktive olmaması gereken enzimleri aktive ederek hücre yıkımına katkıda bulunur. Ca^{++} düzeyinde artma olmasına karşın, kontraktile elemanlarının Ca^{++} a olan duyarlılığı azalır ki, bu da miyokard kontraktilesinin depresyonu ile sonuçlanır. Sonuç olarak KPB sonrası oluşan SOR, miyokard fonksiyonlarını ve miyokardın kontraktilesini bozar (40).

Das ve arkadaşları, domuzlar üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada süperoksit dismutaz, glutatyon peroksitaz ve katalaz gibi SOR hasarını azaltan enzimlerin iskemi sonrasında miktarlarının önemli derecede azalmış olduğu tespit etmişlerdir (41).

Reperfüzyon hasarında yukarıda anlatılan faktörler dışında nötrofiller, preinflamatuvar sitokinler ve kompleman sisteminin aktivasyonu gibi

faktörlerde önemli rol oynar (31). Bu nedenle reperfüzyon hasarı sadece miyosit hasarından farklı bir olgudur. Geniş boyutları ve iskemiye bağlı hasarlanmış endotelial hücrelere yapışma özelliklerinden dolayı nötrofiller, reperfüzyon ile miyokardiyal kapiller damarları tıkayabilirler. Bu durum da koroner mikrodolaşımı etkiler ve mikrovasküler obstrüksiyona neden olabilir ki bu durumu klinik olarak “no-flow fenomeni” olarak bilinir (34).

Yukarıda bahsedilen faktörlere ek olarak endotelial hasar da iskemi - reperfüzyon hasarından sorumlu tutulan bir diğer faktördür. Weman ve arkadaşları, yaptıkları bir araştırmada koroner arteriyal endarterektomi yapılmasını, iskemi - reperfüzyon hasarı için risk faktörü olarak değerlendirmişlerdir (37).

İskemi – reperfüzyon hasarı makroskopik olarak, gelişen kontraktür sonucunda mekanik sertlik, doku nekrozu ve “taş kalp” olarak adlandırılan bazı değişikliklere neden olurken, mikroskopik olarak miyokard dokusunda kontraktür bant nekrozu şeklinde görülür. Moore ve arkadaşları kontraktür bant nekrozu oranını koroner arter bypass greftleme (KABG) operasyonu sonrasında % 31 civarında, postmortem olgularda % 51 olarak bildirmişlerdir (42). Klinik olarak genelde miyokardiyal stunning, çeşitli disritmiler ve düşük debi ile kendisini gösterir.

Kardiyoplejik solüsyonların kalp cerrahisi pratiğinde kullanılmaya başlaması, kan kardiyoplejilerinin uygulanmaya başlanması ve idame kardiyopleji uygulamaları ile birlikte iskemi – reperfüzyon hasarı riskinin azaldığı düşünülmektedir. Kardiyopleji solüsyonlarının kullanılmaya başlaması ile birlikte bölgesel kontraktür bandı görülme sıklığının fatal olgularda % 51 den % 24 e kadar düştüğü bildirilmektedir (24).

2.3.5. Miyokardiyal Koruma Stratejileri

KPB öncesinde, hipo / hipertansiyon, taşi / bradi aritmiler, düşük debi gibi durumlar, subendokardiyal hasarın ilerlemesine neden olarak / arttırarak postoperatif dönemde miyokardiyal disfonksiyona yol açabilen önemli durumlardır. Hipotansiyon özellikle subendokardiyal dokuda kan akımının azalması ile preoperatif dönemde iskemiye neden olmaktadır. Hipertansiyon

ise kalbin oksijen ihtiyacını arttırarak rölatif iskemi tablosu yaratır. Taşikardi, koroner kan akımının olduğu diyastol süresini kısaltarak iskemiye katkıda bulunur. Düşük debi ise başlı başına bir iskemi nedenidir.

KPB öncesinde yukarıda sayılan faktörlerin önlenmesi miyokardiyal koruma için ilk adımdır. Arteriyal kan basıncının ve kalp hızının optimum düzeylerde tutulması, düşük debi sendromu gelişmiş hastalarda inotropik destek tedavileri ile birlikte, özellikle intraaortik balon pompası (İABP) yardımıyla miyokardiyal oksijen sunumunun arttırılması postoperatif dönemde miyokardiyal fonksiyonların korunması için önemlidir.

KPB kullanılan açık kalp cerrahilerinde, miyokardiyal korumada yukarıda bahsi geçen temel faktörlerden bir diğeri etkin ve güvenli kardiyak arresttir. Kardiyak arrest, kardiyopleji adı verilen solüsyonlarla sağlanır. Kardiyoplejik solüsyonlar kalbin durdurulmasını ve kalp kasının iskemi - reperfüzyon hasarından korunmasını sağlamaya yönelik solüsyonlardır. Kardiyoplejik solüsyonlar koroner sirkülasyon yoluyla miyokarda oksijen desteği sağlarlar (43). Kardiyopleji işlemi için birçok merkezde roller pompa, rezarvuar ve ısı değiştiriciyi içeren ayrı bir sistem kullanılır.

Kullanılan kardiyoplejik solüsyonlar ilk KPB uygulamalarından bu yana değişiklikler geçirmiştir. İlk olarak 1955 yılında Melrose ve ark. (8) kalbi diyastolde hiperkalemik solüsyon kullanarak durdurmuşlardır. Potasyumun fazla verilmesi elektromekanik arreste sebep olur. Arrest sağlamak için kardiyoplejik solüsyon içinde litrede 15-30 mmol potasyum olmalıdır. Kardiyoplejik solüsyonlarda bulunan başlıca maddeler potasyum, sodyum, kalsiyum, bikarbonat, glikoz ve mannitoldür. Kardiyoplejik solüsyonların pH' ı hafif alkali (pH: 7,6-7,8) olmalıdır. Bu alkali durum bikarbonat gibi tamponlama maddeleri ile sağlanır. Elektriksel nötralizasyon için solüsyona klorür de eklenir.

Kullanılan solüsyonların dengeli hiperozmolar olması, hücre içi Ca^{++} 'un artmasını önler ve hücrel ödemi azaltır. Aşırı hiperozmolarite ise hücrel dehidratasyona neden olabilir. Mannitol ve glikoz, solüsyonda ozmolariteyi arttıran maddelerdir. Kardiyoplejiye eklenen ilaçların pH ve ozmolariteyi değiştirme olasılığına karşı dikkatli olunmalı ve bazı ilaçların

soğuk ortamlarda kristalleşebileceği akılda tutulmalıdır. Kardiyoplejik solüsyonlara çeşitli medikal ajanların eklenmesi ve miyokard korunmasında başarının artırılması en çok araştırılan konulardan biridir. Bu amaçla kullanılan ilaveler arasında L-karnitin, kortizon, verapamil, nifedipin gibi Ca^{++} kanal blokerlerini, propranolol, aspartat ve glutamatı saymak mümkündür.

İdeal kardiyopleji solüsyonları şu özelliklere sahip olmalıdır;

- Cerraha ve cerrahi tekniğe engel olmayacak şekilde uygulanabilmeli,
- Diyastolik ve hızlı arrest oluşturmali,
- Arrest sürdürülebilir ve geri dönüşümlü olmalı,
- Membran stabilitesini koruyucu etkisi olmalı,
- Miyokardda ödem oluşumunu engellemeli,
- Kalbin oksijen ve diğer metabolik ihtiyaçlarını karşılayacak materyallere sahip olmalı,
- İskemi ile oluşacak asidozu tampon edebilme özelliğine sahip olmalıdır.

Kardiyopleji, asendan aortaya yerleştirilen bir kanül aracılığıyla, AKK sonrasında, aort kökünden antegrad yolla veya özel kanüllerle koroner sinüsden retrograd yolla verilebilir. Antegrad yol ile kardiyopleji en sık uygulanan yöntemdir. Ancak özellikle yetmezlik komponentli aort kapak hastalığının bulunması durumunda verilen kardiyopleji materyalinin sol ventriküle kaçması yeterli kardiyak korumanın yapılamamasına neden olmaktadır. Bu gibi durumlarda AKK uygulanmasını takip eden hızlı bir aortotominin ardından direk olarak koroner ostiumlar aracılığıyla da koroner arteriyal yatağın beslenmesi sağlanabilir. Antegrad yol ile kardiyopleji verilirken basınç en az 70 mmHg olmalı, hasta kilosuna göre hesaplanan kardiyopleji dozu, (10-20 ml/kg) 200 ml/dk. hızında ve en az 3 dk süreyle verilmelidir.

Sol ana koroner lezyonu veya kolleterallerin yeterli olmadığı koroner arter tıkanıklıklarında kardiyoplejinin antegrad verilmesi yeterli koruma sağlamayabilir. Bu durumda retrograd yol tercih edilebilir. Retrograd kardiyoplejide uygulanacak basınç 25-40 mmHg, doz ise 100 ml/dk olmalıdır.

Kötü ventrikül fonksiyonlu koroner arter hastalarında, koroner re-operasyonlarda ve aort cerrahilerinde uygulanması önerilmektedir (27). Ancak retrograd kardiyoplejinin homojen olmayan şekilde miyokarda dağıldığı, sağ ventrikül perfüzyonunun ancak % 70 oranında sağlamasından dolayı sağ ventrikülü yeteri kadar koruyamadığı yönünde ciddi veriler de bulunmaktadır (24).

Devamlı retrograd ile aralıklı antegrad kardiyopleji teknikleri karşılaştırıldığında, birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (44). Yine, intermittent antegrad kardiyopleji ile intermittent retrograd kardiyopleji teknikleri miyokardiyal koruma açısından karşılaştırıldığında, birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir (45). Bununla birlikte, sıcak kan kardiyoplejisinin antegrad ve retrograd uygulanmasının, sadece antegrad uygulamaya göre daha iyi miyokardiyal koruma sağladığı gösterilmiştir (46).

Temelde, kristalloid ve kan kardiyoplejisi olmak üzere iki çeşit kardiyopleji vardır. Yapılan deneysel çalışmalarda hipotermi ile metabolizma yavaşlatılmış olsa da, miyokardiyal hücreler içerisinde metabolizmanın devam etmesi gerektiği gösterilmiştir (47). Bu amaçla arrest esnasında da dokunun ihtiyacı olan, oksijen ve glikozun dokuya sunulması amaçlanmıştır. pH, ozmolarite, kalsiyum ve potasyum gibi değişik özelliklerinden yararlanılarak kanın kardiyopleji için iyi bir seçenek olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır (48, 49). Kan kardiyoplejisi, oksijen, doğal tamponlayıcı ajanlar, antioksidanlar, serbest radikal uzaklaştırıcılar içerir. Bu şekilde kalp arrest olduğu anda aynı zamanda oksijenlenmekte ve böylece ATP ihtiyacını karşılayabilmekte ve yıkım ürünleri ortamdaki uzaklaştırılabilmektedir.

Kan kardiyoplejisinin temel avantajları şunlardır;

- Kan, seçenekler içinde en fizyolojik materyaldir. Kalp oksijenli iken durdurulur, böylece diyastol öncesi kısa elektromekanik aktivite süresince ATP kaybı olmaz. Oksijenlenmiş kan tekrar infüzyon ile verilerek metabolizmanın devamı için gerekli enerji sağlanır.

- Daha fazla oksijen taşıma kapasitesine sahiptir ve ayrıca içerdiği plazma proteinlerinin yarattığı basınç sayesinde hücreler arası bölmede ödem oluşmasını sınırlar.
- Kristalloid kardioplejik sistemlere göre çok daha iyi bir tampon sistem özelliği vardır.
- İskemi reperfüzyon hasarını azalttığı ileri sürülmektedir. Kalsiyum akışını sınırlar, asidozu tamponlar. Kalbi arrest halinde tutarken metabolik gereksinimi azaltır.
- Kristalloid kardioplejiden daha visközdür ve bu sayede mikrodolaşım düzeylerine kadar perfüzyon sağlar.
- Kalbin ısısının ayarlanmasında kristalloid kardioplejiye göre çok daha etkilidir.
- Oksijen serbest radikallerini ve toksik metabolitleri ortamdaki uzaklaştırır.
- ATP nin tamir amaçlı olarak kullanımını artırır.
- Tüm bu etkileri ile miyokardın mekanik fonksiyonlarının korunmasını sağlar.

Genellikle kullanılacak kanın hematokriti %20 civarındadır. Ortalama 20 °C de kullanılır. Elektrolit içeriği; K: 25-30 mmol/lit, pH:7.8, Ca: 0.3 mmol/lit olarak ayarlanır. Yapılan çalışmalarda kan kardioplejinin mortalite üzerine çok etkisi bulunmazken, perioperatif miyokard enfarktüsü (MI) ve dolaşım desteği ihtiyacı kristalloid kardioplejiye göre daha az olarak bulunmuştur (27).

Kardioplejik solüsyonlar sıcak (31-37°C), soğuk (4-19°C) veya ılık (20-30°C) şekilde verilebilir. Sıcak kardiopleji solüsyonları genellikle ilk kardiopleji indüksiyonunda ve operasyon sonu ısınma döneminde AKK alınmadan hemen önce verilirler. İndüksiyon sırasında verilen kardiopleji, arresti sağlamak ve miyokardın ATP rezervlerini korumak amacıyla uygulanır. Isınma sırasında ise kalbin her tarafının eşit olarak ısınmasını, koroner kapillerdeki metabolik artıkların temizlenmesini sağlar ve reperfüzyon hasarını azaltır. Yapılan bir çalışmada, antegrad soğuk kristalloid kardiopleji kullanımından sonra, AKK kalkmadan önce kullanılan, terminal dönem sıcak

kan kardiyoplejisinin daha az miyokardiyal hasara neden olduğu saptanmıştır (50, 51).

Kardiyoplejik solüsyona glutamat ve aspartat ilavesi, miyokard ATP depolarının yenilenmesini sağlar (8, 24). Buna karşın, kardiyoplejik solüsyona glutamat ve aspartat ilavesinin, miyokardiyal korumada etkinliği olmadığını gösteren çalışmalar da bildirilmiştir (52). Colagrande ve ark. (53), kardiyopleji solüsyonuna L-arginine eklenmesi ile miyokardiyal hasarın azaldığını göstermişlerdir. Kardiyopleji solüsyonuna L-karnitin eklenmesinin ise miyokardiyal hasarı azaltmadığı gösterilmiştir (54).

Miyokardın korunması ve kardiyopleji ile ilgili çok sayıdaki araştırmalardan gelen olumlu verilere karşın, kabul görmüş bir yaklaşımdan söz etmek mümkün değildir. Yaklaşımın belirlenmesinde cerrahın kişisel seçimi oldukça önemlidir.

Bununla birlikte genelde yaklaşım üç basamaklıdır;

1. Başlangıç kardiyoplejisi (induction)
2. İdame kardiyopleji (maintenance)
3. Reperfüzyon kardiyoplejisi (hot-shot)

Başlangıç kardiyoplejisinde, planlı kardiyopleji dozunun 1/3 ünün sıcak başlangıç olarak antegrad yoldan başlatılması ve 2/3 ünün soğuk ya da ılık olarak mümkünse retrograd yoldan tamamlanması önerilmektedir. Bu şekilde aynı zamanda lokal hipotermi de sağlanmış olur. Verilmesi planlanan dozun ısı, cinsi ve verilme yöntemi kadar verilme süresi de önemlidir. Kardiyoplejik solüsyonun 1 dk. içinde verilmesi ile kalp oksijenin %20 sinden yararlanabilirken, 5 dakikada verilmesi durumunda bu oran yaklaşık %100 e kadar çıkmaktadır. Bu nedenle önerilen başlangıç kardiyopleji süresi yaklaşık 3 dakikadır.

İdame kardiyopleji, zamanla hipotermimin ve verilen kardiyoplejik solüsyonun yıkılmasına neden olan koroner arteriyal sistemin dışındaki kardiyak kollaterallere (bronşiyal, perikardiyal vb.) yönelik olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla yaklaşık olarak 20 dakikalık sikluslar halinde 1/3 kardiyopleji dozu soğuk ya da ılık olarak, antegrad, retrograd, kombine ya da yapılan her koroner greft üzerinden verilmesi önerilmektedir. Tamamlanan

greftler üzerinden eş zamanlı uygulama da yapılabilir Kardiyoplejinin seri tekrarları sonucu potasyum düzeyinde yükselme olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve idame safhasında verilecek olan potasyum miktarı 10-20 mEq/litre olacak şekilde ayarlanmalıdır. İdame olarak verilecek kardiyopleji sadece kardiyak arrestin devam etmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda, hipotermiinin korunmasını, metabolitlerin ortamdan uzaklaşmasını ve yaratacağı hiperozmolarite ile miyokardiyal ödem oluşumunun önlenmesini sağlar.

En son olarak reperfüzyon kardiyoplejisi safhasında 1/3 doz kardiyopleji, 50-80 mmHg basıncı aşmayacak şekilde, ılık – sıcak olarak verilmektedir. Yapılan bir çalışmada, AKK alınmadan hemen önce verilen sıcak kan kardiyoplejisinin aerobik metabolizmayı düzelterek diyastolik kompliyansı arttırdığı bildirilmektedir (27). Bu etki esasen ısıya bağlı olarak miyokardiyal respirasyonun ve enerji üretiminin daha erken dönemlerde başlamasına dayanır. Hot-shot uygulanan hastalarda uygulanmayan hastalara göre ATP ve glikojen seviyeleri daha yüksek seviyelerde bulunmuş ve işlemin miyokardiyal metabolizmayı arttırdığı gözlenmiştir (55).

2.3.6. Miyokardiyal Hasarın Belirteçleri

2.3.6.1. Kreatin kinaz (CK)

Serum CK aktivitesi iskeminin 4 ila 6 ncı saatlerinde artmaya başlar, 24 ncü saatte en yüksek değerine ulaşır ve yaklaşık 2 ile 3 gün içerisinde normale döner. Her ne kadar iskeminin önemli bir göstergesi olsa da, kas hastalığı ya da ciddi kas travması olanlarda, aşırı egzersiz sonrası, alkol zehirlenmelerinde, şeker hastalarında, konvülziyonlardan sonra, kas içi enjeksiyonlardan sonra, torasik çıkış sendromlarında ve pulmoner emboli de de kan düzeylerinde yükselmeler görülebilir (56). Bu nedenle günümüzde tek başına bir belirteç olarak kullanılmamaktadır.

2.3.6.2. Kreatin izoenzimleri, CKMB

Kreatin kinazın elektroforez ile ayrılabilen 3 ayrı izoenzimi mevcuttur. Bunlardan BB sıklıkla beyin ve böbrekte bulunurken, MM formu iskelet kas hücrelerinde bulunur. Kalp hücreleri ise MM ve MB formunun ikisini de

içermektedirler. Her ne kadar CKMB ince barsak, dil, diyafram, uterus ve prostat hücrelerinde de bulunsa da, bu bölgedeki konsantrasyonları ihmal edilebilecek düzeydedir. Bu durum MB izoenzimini kardiyak hasarın belirteci olarak oldukça kıymetli kılar. 86000 dalton molekül ağırlığına sahip olan bu enzim, iskeminin ilk 3 saati içerisinde yükselmeye başlar. En yüksek değerine yaklaşık 24 ncü saate ulaşır ve 2 ile 3 gün içerisinde normale döner (56).

2.3.6.3. Miyogloblin

Bu düşük molekül ağırlıklı (17800 dalton) hem proteini iskemi ardından dolaşıma en erken salınan enzimdir. İlk olarak görülmeye iskeminin ilk saati ile ikinci saatinde başlar. En yüksek düzeyine 6 ile 7 saatte ulaşırken, en fazla 24 saat içerisinde normal değerine döner (56). Miyogloblinin kalbe spesifitesi CK ya göre bile oldukça düşüktür. Bununla birlikte özellikle miyokardiyal iskemi belirteci olarak ya da semptomatik bir hastada erken dönemde alınan kan değerlendirmelerinde yüksek sonuçlarla karşılaşılmaması diğer miyokard hücrelerine spesifik belirteçlerle desteklendiği takdirde mortalite ve morbidite oranlarında ciddi azalmalara yol açabilir (57). Bununla birlikte miyogloblin düzeyleri, reperfüzyon durumlarında da hızlı oranda yükselmeler gösterir. Bu da başarılı revaskülarizasyon sonrasında oluşacak reperfüzyon nedeniyle miyogloblin seviyelerinin yüksek seyretmesini açıklar (57).

2.3.6.4. Kardiyak Troponin I (TnI) ve Troponin T (TnT)

Troponinler her ne kadar hem kalp hem iskelet kasında bulunsalar da farklı genler tarafından kodlanırlar ve farklı aminoasit dizilimlerine sahiptirler. Bu nedenle bunlara karşı oluşturulan antikorlar da farklı ve miyokarda spesifik olup, miyokardiyal iskeminin klinik olarak tespitinde kullanımı FDA tarafından onaylanmıştır (58). 23500 dalton molekül ağırlığına sahip olan ve 31 aminoasitten oluşan TnI, miyokardiyal aktin üzerine bağlanarak aktin – miyozin etkileşimini inhibe eder. İskeminin ilk 3 saati içerisinde yükselmeye başlar, en yüksek düzeyine 24 ncü saatte ulaşır ve yaklaşık 5-10 gün içinde normalde döner. Miyokardiyal hasarın derecesini göstermede oldukça spesifiktir (59). 33000 dalton molekül ağırlığına sahip olan TnT ise etkisini tropomiyozine bağlanarak ve böylelikle troponin kompleksini ince filamene

yakınlaştıracak gösterir. İskeminin ilk 3 saati içerisinde yükselmeye başlar, en yüksek seviyesine 12 saat civarında ulaşır ve 5-14 gün içerisinde normale döner (56).

2.3.6.5. Laktat Dehidrogenaz (LDH)

135000 dalton molekül ağırlığına sahip bu enzimin, elektroforez üzerindeki hareket hızlarına göre sınıflandırılan 5 alt grubu bulunmaktadır. Bunlardan LDH₁ izoenzimi elektroforezde en hızlı hareket eden form olup, aynı zamanda kardiyak miyositlere en spesifik olan formdur. LDH, iskeminin erken bir göstergesi olmaktan ziyade geç bir belirticidir. Zira iskemi başladıktan yaklaşık 10 saat sonra düzeylerinde artma başlar, en yüksek değerine 24-48 saatte ulaşır ve 10-14 günde normale döner (56). Bu nedenle klinik kullanımı, iskemi sonrası gelişen enflamatuvar yanıtın devamlılığının bir göstergesi olarak sınırlı kalmıştır.

2.4. Açık Kalp Cerrahisinde Sistemik Enflamatuvar Yanıt

Açık kalp cerrahisinde gelişen sistemik enflamatuvar yanıt, miyokardiyal stunningden, kalıcı miyokardiyal hasara, renal, hepatik fonksiyon bozukluklarından sistemik enflamatuvar reaksiyonlara kadar bir çok karmaşık sonuçları olan bir reaksiyondur. Birçok yerde kesişen bu tepkimeler dizisi temelde KPB' a bağlı olarak başlar ve miyokardiyal iskemi – reperfüzyon hasarı ile devam eder. Bu iki basamağı birbirinden ayırmak hemen hemen imkansızdır.

Sistemik enflamatuvar yanıt, KPB ile birlikte heparinize kanın endotelyal olmayan yüzeylere teması ile başlar. Bu durum vücudun savunma mekanizmalarından bir kısmını oluşturan plazma zimojenlerini ve hücrel kan elemanlarını aktive eder. Aktive olan bu elemanlar içerisinde, plazma kompleman sistemi, nötrofiller, monositler, endotelyal hücreler, proenflamatuvar sitokinler ve daha az bir oranda trombositler sayılabilir. Lenfositler de KPB esnasında değişikliğe uğrasa da bu hücreler sıklıkla akut rejeksiyona ve yabancı proteinlere karşı oluşan hücrel immün yanıtta yer alırlar ve KPB' a karşı gelişen akut yanıtta yer almazlar (60).

Miyokardiyal iskemi reperfüzyon olaylarında, iskemik dokunun reperfüzyonu hasarlı bölgede nötrofillerin hızlı birikimine yol açar. Nötrofillerin bu bölgede birikmesine, hasarlı bölgeden salınan uyarıcı sitokinler neden olur (61). Miyokardiyal iskemi süresince aktive olan nötrofiller miyokardiyal hasarı arttırırlar (62). Ayrıca aktive nötrofiller, TNF- α , IL-1 β ve kompleman aktive edici faktör gibi önemli proenflamatuvar sitokinleri salgılayarak iskemi bölgesinde lokalize bir enflamasyon oluşturur. Enflamasyon sonucu oluşan endotel retraksiyonu ve vazodilatasyona bağlı olarak normalde damar dışına çıkmaması gereken kompleman ve plazma enzim sistemleri kolaylıkla iskemik dokuya geçerler ve doku hasarına katkıda bulunurlar. İskemik doku ne kadar büyük ise reperfüzyon hasarının sistemik etkileri o kadar fazla görülür.

2.4.1. Kompleman Sistemi

Kompleman sistemi 30 dan fazla plazma proteininden oluşan bir grup olup, birbirleri ile etkileşerek kuvvetli vazoaktif anafilatoksinler (C3a, C4a, C5a) ve terminal membran atak kompleks (C5b-9) oluştururlar (63). Kompleman sistemi Şekil 2.5 de şematik olarak gösterilmiştir. Açık kalp cerrahisi esnasında kompleman sisteminin aktive edildiği üç farklı zaman vardır. Bunlar; 1. Endotel olmayan yüzey ile kanın teması, 2. Protamin – Heparin kompleksinin aktivasyonu, 3. İskemi – reperfüzyon aşaması. Kan ile sentetik yüzeyin teması ve iskemi – reperfüzyon durumları komplemanı hem klasik hem alternatif yoldan aktive ederken, heparin – protamin kompleksi sadece klasik yoldan aktive eder (64).

C3a ve ortak yolun başında C5 in ayrılması ile oluşan C5a, kuvvetli anafilatoksinlerdir. Nötrofillere sürat ile bağlandığı için plazmada tespit edilmesi güç olan C5a, başlıca agonisttir. Enflamasyon bölgesinde vasküler permeabiliteyi değiştirerek nötrofil migrasyonuna yardımcı olur. C3b bir opsonin olarak davranarak, hedef hücre yüzeylerine bağlanır ve fagositler tarafından tanınmasını sağlayarak fagositozu düzenler. C5b ise membran atak kompleksinin (C5b-9) oluşmasına kadar giden yolun ilk bileşenidir. C5b-9, eritrositler gibi ökaryot hücrelerde, direk olarak membranda

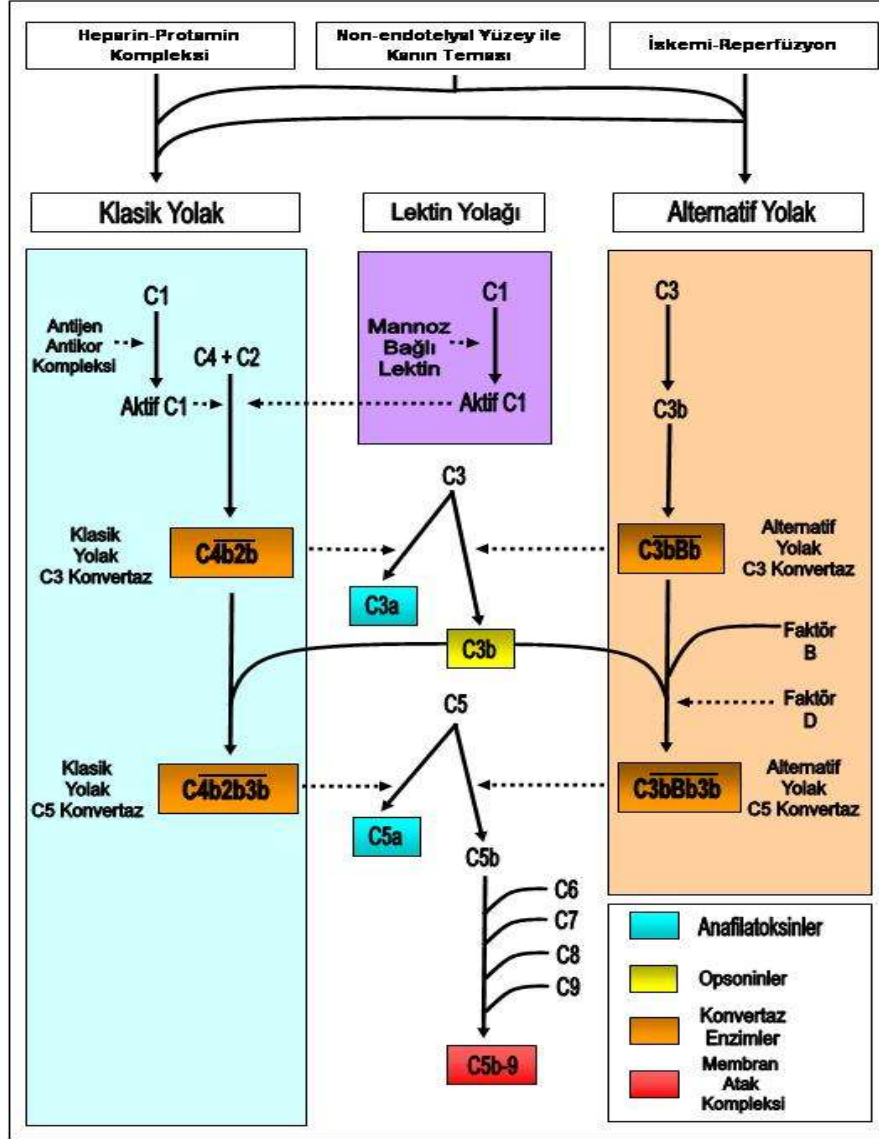
gözenekler oluşturarak intraselüler ve interselüler osmotik gradientin kaybına, intraselüler şişmeye neden olarak hücre kaybına (ve dolayısı ile hemolize) neden olabildiği gibi, araşidonik asit metabolitlerinin (Tromboksan A2, lökotrienler vb) ve SOR nin sırasıyla makrofaj ve nötrofillerden salınımını teşvik ederek, dolaylı yoldan hücre kaybına da neden olabilir (60, 64).

2.4.2. Nötrofiller

KPB esnasında nötrofil sayıları hemodilüsyona sekonder olarak azalır. Bununla birlikte nötrofiller, özellikle C3a, C4a, C5a ve kallikrein aracılığı ile kuvvetli bir biçimde aktive olurlar (65). KPB esnasında nötrofil aktivasyonuna katkıda bulunan diğer agonistler arasında IL1- β , TNF- α , IL-8, C5b-9, Faktör XIIa, heparin, histamin, hipokloröz asitler ve lökotrien B4, trombosit aktive edici faktör ve tromboksan A2 gibi araşidonik asit metabolitleri sayılabilir (60, 66). Aktive nötrofiller, yaralanma veya enflamasyon bölgelerinde toplanırlar. Bölgede toplanan nötrofiller L selektin, P selektin ve intraselüler adezyon molekülleri (ICAM/VCAM) aralarında gerçekleşen bir takım tepkimelerin sonucunda, pseodopotlar oluşturur ve transendotelyal bir geçiş ile hücreler arası boşluğa migrasyona uğrar.

Nötrofiller kuvvetli proteolitik ve sitotoksik madde depolarına sahiptir. Azurofilik granüller lizozim, miyeloperoksidaz, katyonik proteinler, elastaz, kollajenaz, proteinaz-3, asit hidrolaz, defensinler ve fosfolipaz içerir (67). Yine nötrofillerde bulunan bazı granüller, β_2 integrinler, laktoferin, lizozim, tip IV kollajenaz, histaminaz, heparanaz, kompleman aktive edici faktör, alkalin fosfataz ve membran ilişkili nikotinamid adenin dinükleotid (NADPH) içerir (60). Aktive olmuş ve transendotelyal geçişe uğramış nötrofiller, respiratuvar patlama durumunda aralarında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, tekil oksijen moleküllerinin de olduğu sitotoksik reaktif oksijen ve azot ara ürünlerini de üretir (60). KPB esnasında bahsi geçen bu sitotoksik maddeler ekstraselüler çeyreye ve dolaşıma salıverilir (68). Dolaşıma giren bu maddeler, KPB ve kalp cerrahisi ile ilişkili olarak kabul edilen sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) bulgularının çoğuna aracılık eder. Bu

nedenle KPB esnasında enflamatuvar yanıtın önlenmesinde en ciddi hedef nötrofiller olmalıdır.



Şekil 2.5. Kompleman Sistemi

2.4.3. Monositler

Monositler ve makrofajlar (doku monositleri) göreceli olarak büyük hacimli, uzun yaşam süresine sahip kimyasal sinyallere yanıt olarak hareket edebilen, hücre parçaları ve mikroorganizmaları fagosite edebilen, kimyasal araçlar üreterek immün yanıtta rol oynayan hücrelerdir.

KPB esnasında monositlerin aktivasyonuna yol açan mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Monositler, üzerlerinde bol miktarda yüzey reseptörü bulundurur fakat KPB daki enflamatuvar yanıtta rol oynayanlar, C3a, C4a ve C5a dır (60). KPB esnasında monositlerin sentetik yüzeyler ile temas ederek ve bahsi geçen kompleman faktörleri ile aktive olduğu düşünülmektedir (9).

Monositler erken yanıt sitokinleri olan IL1- β , TNF- α , IL-8 in başlıca kaynaklarıdır. Bu sitokinler yukarıda da bahsedildiği üzere nötrofil ve monositlerin lokal enflamasyon bölgelerine yönlendirilmelerinde önemli rol oynamaktadır (60). Ayrıca doku faktörü üretimi ile intrinsek koagülasyon yolunu tetikler ve prokoagülan etki yaratırlar. Ayrıca monositler IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10 ve IL-12 gibi diğer proenflamatuvar sitokinlerin de salınımını sağlayarak immün cevabın devamlılığını sağlarlar (9).

2.4.4. Sitokinler

Sitokinler kan ve doku hücreleri tarafından üretilen ve ekstrasvasküler çevreye salınarak parakrin ve endokrin etki gösteren küçük peptidlerdir. Özgül reseptörlerine bağlanarak hücreye özgü reaksiyonları başlatırlar. IL1- β ve TNF- α erken yanıt sitokinleri olup, enflamasyon bölgesindeki yerleşik makrofajlar tarafından üretilirler. Bu iki sitokine ek olarak IL-6, ve IL-8 KPB esnasında rol oynayan başlıca enflamatuvar sitokindir. KPB esnasında rol alan başlıca antienflamatuvar sitokin ise IL-10 dur. IL-10 monosit ve makrofajlardan yapılan proenflamatuvar sitokinlerin ve özellikle IL-12 nin sentezini inhibe eder. Yine IL-1 e yanıtı azaltan, IL-1 reseptör antagonisti olan IL-1ra üretimini artırır (60). Sitokinler ile ilgili özet bilgiler Tablo 2.2 de özetlenmiştir.

2.4.5. Enflamatuvar Yanıtın Kontrolü

Yukarıda bahsedilen sistemik antienflamatuvar yanıtın kontrolü amacıyla çeşitli yöntemler ve ilaçlar kullanılmış ve fikirler ileri sürülmüştür. 1959 yılında Drew ve Anderson tarafından hastanın kendi akciğerlerinin oksijenatör olarak kullanılması suretiyle enflamasyonun azaltılabileceği ileri sürülmüştür (69). Daha sonra Richter ve arkadaşları, 30⁰C ile 32⁰C arası ısı

derecelerinde oksijenatör kullanılmamasının antienflamatuvar sitokinler IL-1ra ve IL10 seviyelerini değiştirmeden IL-6 ve IL-8 pik konsantrasyonlarını belirgin olarak azalttığını göstermiştir. Aynı zamanda bu çalışmada daha kısa entübyasyon süresi ve daha az pulmoner enfeksiyon insidansı olduğu da bildirilmiştir (69). Ne var ki bu metot çok sayıda kanülyasyon gerektirmesi ve cerrahi sahada kalabalığa neden olması dolayısıyla çok fazla kabul görmemiştir.

Hipotermi uygulaması, antienflamatuvar etkiyi arttırmakta gibi görünmektedir. Normotermik KPB da sitokinlerin ve diğer hücrel enflamasyon aracılarının salınımında artma olduğu, hipotermi uygulanması ile birlikte bu maddelerin üretim ve salınımlarının yeniden ısınma başlayana kadar azaldığı bildirilmiştir (60). Sonuçta KPB esnasında sistemik olarak vücut sıcaklığının azaltılmasının immün yanıtı azalttığı kabul edilmektedir.

alışan kalpte cerrahi, akut enflamatuvar yanıtı azaltsa da tamamen önleyememektedir. Cerrahi travma, perikardiyotomi, perikardiyal mayilerin aspirasyonu, düşük dozda da olsa heparin uygulaması, diğer ilaçlar, hipotansiyon, anestezi gibi etkenler ile akut enflamasyon belirteçlerinde KPB uygulanan hastalardaki kadar olmasa da, artış olmaktadır (70). Her ne kadar çalışan kalpte cerrahi uygulanan hastaların postoperatif iyileşmeleri ve miyokardiyal fonksiyonların normale dönmesi daha çabuk olsa da, KPB ın anastomoz kalitesine katkısı ve operasyon boyunca sağladığı emniyet de dikkate alınmalıdır.

Heparin kaplı perfüzyon sistemlerinin kullanılması önceleri yeni bir çığır gibi gözükse de, sonuçlar tartışmalıdır. Heparin kaplı yüzeylerin kullanılması ile C5b-9 konsantrasyonlarında azalma olduğu gösterilmişse de, hiçbir etkisinin olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (60). 805 hasta üzerinde yapılan Avrupa çalışmasında birçok alt gruplarda çelişkili sonuçlar üretilmiş olup, bazı farklılıklar istatistiksel olarak değer taşımamaktadır (60). Bu nedenle enflamatuvar aracılarının dışlanması ile dolaşımdaki vazoaktif ve sitotoksik materyallerin azaltılması heparin yüzey kaplamasından daha önemli gibi görünmektedir. Bu amaçla nötrofiller üzerine etkili olabilecek lökosit tutucu filtre geliştirilse de yapılan klinik çalışmalarda bu filtrelerin

kullanımının solunum ve renal fonksiyonlarda klinik olarak faydalı gösterilememiştir (60).

Tablo 2.2. Açık kalp cerrahisinde en sık etkilenen sitokinler ve özellikleri

Sitokin	Kaynak	Fonksiyonu	Etki Süresi		
			Başlangıç	Pik	Total
TNF α	- Aktive makrofajlar - T hücreleri - Mast hücreleri	- Tümör hücreleri için toksik - Proenflamatuvar sitokin - Nötrofil ve monositler için kemotaktik etki - Koagülasyon zincirini başlatır - Miyokardiyal baskılama yapar - Sistemik vazodilatasyona neden olur - Hipoglisemi oluşturur	KPB ile başlar	2-18 saat	24 saat
IL1- β	- Aktive makrofajlar - Monositler	- Bakteri fagositozunda rol alır - Akut faz reaksiyonunda IL-6 oluşumunu regüle eder - Makrofaj ve nötrofiller için kemotaktik etki - Ateş, uykusuzluk, istah azalmasına neden olur	KPB ın sonlandırılmasından sonra başlar	24 saat	-
IL-6	- Makrofajlar - Monositler - Fibroblastlar - Endotel hücreleri	B hücre proliferasyonu ve plazma hücre oluşumunu sağlar	KPB başlamasından 2 saat sonra başlar	4 saat	3-5 gün
IL-8	- Makrofajlar - Monositler - Fibroblastlar - Endotel hücreleri	- Nötrofilleri aktive eder - Nötrofillerin kemotaksisini sağlar	Isınma esnasında başlar	1-3 saat	24 saat
IL-10	Th2 helper hücreleri	- İndirek etki ile sitokin oluşumunu baskılar - Aktive makrofaj ve monositlerden IL-12 oluşumunu baskılar ve antienflamatuvar etki gösterir - IL-1 e yanıtı azaltan IL-1ra üretimini artırır - Eksojen verilirse proenflamatuvar yanıtı baskılar	KPB ın sonlandırılmasından sonra başlar	KPB sonrası 1 saat	Bir kaç saat

Kompleman sisteminin inhibisyonu, KPB a karşı antienflamatuvar yanıtın inhibisyonu için sağlam bir zemin oluşturur. Yapılan çalışmalarda yüksek riskli vakalarda, kompleman sistem inhibisyonunun, miyokardiyal hasar, postoperatif morbidite ve mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (71, 72, 73).

C1 inhibitörleri, C5 inhibitörleri, anti-faktör D monoklonal antikor ile Bb, C3a, C5b-9 ve C5a üretiminin inhibisyonu gibi bir çok inhibitör tanımlanmıştır (60). Ancak C3 aktivasyon yollarını birleşim noktasında bulunması ve plazma konsantrasyonlarının C5a ya göre 15 kat fazla olması nedeniyle, inhibisyon için iyi bir hedef gibi görünmektedir (74).

KPB' a karşı enflamatuvar yanıtın inhibisyonunda uzun yıllardır süre gelen tedavi kortikosteroidler olmuştur. Pediatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada, KPB öncesi 1 mg/kg deksametazon uygulamasının enflamatuvar yanıtta azalma ve klinik olarak iyileşme sağladığı bildirilmiştir (75). Steroidler, fosfolipaz aktivitesini inhibe ederek etkilerini gösterirler. Hızlı yanıt sitokinleri olan IL-8 ve TNF- α salınımını azaltırken, IL-10 salınımını artırır. Ayrıca, endotel hücrelerinin selektin ve nötrofillerin sitokin ve integrin ekspresyonunu baskılar. Yine adezyon moleküllerinin oluşumlarını inhibe ederek endotel hücrelerine nötrofil adezyonunu da baskılar. Tüm bu etkilerinin sonucunda steroidler hemodinamik stabilite sağlar, vasküler geçirgenliği, ödem oluşumunu ve sonrasında sıvı gereksinimini azaltır, pulmoner vasküler ve alveoler yapıları korur.

Yine proteaz inhibitörleri, aprotinin, antioksidan ajanlar, östrojen, adenozin sodyum nitropurissid, antisitokin monoklonal antikorlar gibi çeşitli farmakolojik ajanlar da enflamatuvar aktiviteyi baskılamak için kullanılabilmektedir.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Kriterleri ve Randomizasyon

Çalışma öncesinde, GATA Etik Kurul' unun 172 oturum numaralı belgesi ile çalışma izni alındı (EK-A). Koroner anjiyografi ile teyit edilmiş, perkütan ya da minimal invaziv işlemler ile tedavi edilemeyecek düzeyde iskemik kalp hastalığı bulunan ve GATA Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde, hafif hipotermik KPB ile, elektif izole KABG operasyonu uygulanan toplam 50 hasta yazılı onaylarının alınmasının ardından çalışmaya alındı. Yazılı onam formunun örneği EK-B dedir.

Daha öncesinde açık kalp cerrahisi ya da torakotomi yoluyla pulmoner operasyon geçirmiş olan hastalar, acil operasyon ihtiyacı olan (koroner anjiyografi yapıldıktan sonraki ilk 24 saat içerisinde operasyona alınması gereken) hastalar, eşlik eden kardiyak cerrahi müdahale gerektiren hastalar (kapak replasmanı, ASD tamiri, anevrizmektomi, koroner endarterektomi gibi), ekokardiyografik olarak ya da koroner anjiyografi ile teyit edilmiş ventrikül anevrizması olan hastalar, son iki hafta içerisinde geçirilmiş miyokard infarktüsü olan hastalar, düşük ejeksiyon fraksiyonuna ($EF < \%35$) sahip olan hastalar, preoperatif olarak İABP, geçici ve/veya kalıcı pacemaker desteği, pozitif inotropik farmakolojik ajan ihtiyacı olan (adrenalin, dopamin, dobutamin vb.) hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca preoperatif olarak revaskülarizasyon planlanan koroner arterlerinin intraoperatif olarak non-greftabl olduğu değerlendirilen hastalar optimum standardizasyon sağlamak açısından çalışmadan çıkartıldı.

Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı;

Grup I: Hafif hipotermik ($28^{\circ}\text{C} - 32^{\circ}\text{C}$) KPB ile topikal hipotermi ($+4^{\circ}\text{C}$ de soğuk serum fizyolojik solüsyonu ile) uygulanan hastalar ($n=25$)

Grup II: Hafif hipotermik ($28^{\circ}\text{C} - 32^{\circ}\text{C}$) KPB ile topikal hipotermi uygulanmayan hastalar ($n=25$)

3.2. Anestezi Uygulaması

Hastalara operasyondan 45 dakika önce 0,05 mg/kg dozunda midazolam (Demizolam, Dem Medikal, İstanbul, Türkiye) intravenöz yoldan uygulandı. Anestezi indüksiyonu, 5-10 µg/kg fentanyl citrate (Fentanyl Citrate, Antigen Pharmaceuticals, Tipperary, Ireland), 0,05-0,1 mg/kg midazolam (Demizolam, Dem Medikal, İstanbul, Türkiye) ve 1-2 mg/kg propofol %1 (Propofol %1 Fresenius , Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweeden) dan oluşan kombinasyonun arka arkaya intravenöz olarak uygulanması ile sağlandı. Nöromuskuler paralizi için 0,1 mg/kg dozunda Veküronyum Bromür (Norcuron, Schering-Plough, İstanbul, Türkiye) intravenöz yoldan uygulandı. Daha sonra trakeal entübasyon 8-9 mm iç çaplı endotrakeal tüp ile yapıldı. Anestezinin idamesi amacıyla, endotrakeal tüp aracılığı ile, %2 sevoflurane (Sevorane likit, Abdi İbrahim, İstanbul, Türkiye), %50 oksijen ve %48 medikal hava ihtiva eden inhalasyon anestezisi kullanıldı. Ayrıca klinik olarak gerekli görüldükçe 100 µg/kg fentanyl citrate (Fentanyl Citrate, Antigen Pharmaceuticals, Tipperary, Ireland), 1 mg/kg propofol %1 (Propofol %1 Fresenius , Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweeden) ve 2 mg veküronyum bromür (Norcuron, Schering-Plough, İstanbul, Türkiye) uygulandı. Bu uygulamalara ek olarak KPB esnasında mekanik ventilasyon durdurulurken, anestezinin devamı, 30 dakikalık aralıklar ile KPB hatlarına, 50 mg propofol %1 (Propofol %1 Fresenius , Fresenius Kabi AB, Uppsala, Sweeden) eklenmesi ile sağlandı.

3.3. Cerrahi Teknik

Median sternotomi yapıldıktan ve sol internal meme arteri (LIMA), kullanılması planlanan vakalarda pedikülü ile birlikte hazırlandıktan sonra standart yöntemler ile asendan aorta ve sağ atriyal kanülasyon yapıldı. KPB da roller pompa (Ann Arbor, Michigan, USA), membran oksijenatör (Dideco Evo Adult Fiber Oxygenator, Dideco, Mirandola, Italy ve hafif hipotermi (28 °C – 32 °C) kullanıldı. KPB süresince hastanın sistemik ısısı rektal proba ölçüldü. Antikoagülasyon, 300 ünite/kg dozunda kullanılan heparin (Nevparin, Mustafa Nevzat, İstanbul, Türkiye) ile elde edildi. KPB sırasında perfüzyon

hızı dakikada 2,4 L/m²/dk ve üzerinde olacak şekilde pulsatil olmayan akımla sağlandı. Her iki gruptan da AKK konmadan hemen önce “bazal” değerlendirme için sağ atriymdan kan örneği alındı. AKK konulması sonrasında asendan aortaya yerleştirilen aortik kök iğnesinden verilen kardiyopleji solüsyonu ile kardiyak arrest sağlandı. Başlangıç kardiyoplejisi için 20 °C sıcaklıkta kan kardiyoplejisi kullanıldı. Grup I deki hastalara bu aşamada +4 °C de, 1000 mililitre izotonik serum fizyolojik solüsyonu ile topikal hipotermi uygulandı. Hastalara operasyon süresince yaklaşık 20 dakikalık aralıklarla antegrad yoldan idame kardiyopleji uygulandı. İdame kardiyopleji türü olarak kan kardiyopleji seçilirken sıcaklık 22 °C olarak uygulandı. İdame kardiyopleji verilmeden önce sağ atriymdan “iskemi” değerlendirmesi için kan örneği alındı. Distal anastomozların tamamlanmasının ardından 32 °C sıcaklıkta kan kardiyopleji solüsyonu verildi ve AKK kaldırıldı. Operasyon esnasında kullanılan kardiyopleji solüsyonlarının özellikleri Tablo 3.1 de verilmiştir. Grup I deki hastalara bu aşamada 36 °C sıcaklıkta serum fizyolojik solüsyonu perikardiyal boşluğa dökülerek topikal ısıtma uygulandı. Bu esnada kalbin spontan çalışıp çalışmaması, meydana gelen disritmiler, defibrilasyon ihtiyacı (sayı olarak) ve pacemaker ihtiyacı kaydedildi. Daha sonra proksimal anastomozlar için aortaya side klemp konuldu ve 4.0 prolene suture ile anastomozlar yapıldı. KPB sonlandırılmasından hemen önce hastanın sağ atriymundan “reperfüzyon” değerlendirmesi olarak bir kere daha kan örnekleme yapıldı. Hastaların vücut sıcaklığının rektal 36 °C ye ulaşmasını takiben, uygun hemodinami varlığında KPB sonlandırıldı. Bu süre belirlenmesinde hastaların hemodinamik durumları, ritim düzensizlikleri ve vücut ısıları kadar cerrahın görüşü de etkili oldu. KPB dan çıkılmasını takiben heparinin nötralizasyonu 1.1-1.3 oranında protamin sülfat (Protamine ICN, Onko, İstanbul, Türkiye) ile yapıldı. Standart kanama kontrolünü takiben, sağ ventrikül epikardına bir adet pace teli yerleştirildi. Mediastene ve toraksa/lara bir/birer adet silikon drenlerin yerleştirilmesinden sonra sternum tel sütürler ile yaklaştırıldı ve cilt altı ve cilt usulüne uygun olarak kapatıldı. Hastalar taşınabilir mekanik

ventilatör (Oxylog 2000, Drager Medical, Lubeck, Germany) eşliğinde yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ne alındı.

Sağ atriyumdan yapılan tüm kan örneklemelerinde, örneklemenin mümkün olduğunca koroner sinüsten olabilmesi için kalp boş çalıştırıldı.

Tablo 3.1. Operasyon Esnasında Kullanılan Kardiyopleji Solüsyonlarının Özellikleri

	Başlangıç	İdame	Reperfüzyon
Isı	20 °C	22 °C	32 °C
Doz	10 ml/kg	Başlangıç dozunun 1/3 ü	Başlangıç dozunun 1/3 ü
Karışım Oranı	1/4 kristalloid solüsyon/kan (200 cc kristalloid solüsyon +800 cc kan)	1/4 kristalloid solüsyon /kan (100 cc kristalloid solüsyon +400 cc kan)	1/4 kristalloid solüsyon /kan (100 cc kristalloid solüsyon +400 cc kan)
Kristalloid Solüsyon	• 1000 cc %5 dextrose solüsyonu • 180 mEq/lit potasyum • 5,04 mg NaHCO₃ • 24 mEq/lit MgSO₄ • 50 cc CPDA	• 1000 cc %5 dextrose solüsyonu • 40 mEq/lit potasyum • 5,04 mg NaHCO₃ • 24 mEq/lit MgSO₄ • 80 cc CPDA • 20 cc %20 mannitol solüsyonu	• 1000 cc %5 dextrose solüsyonu • 40 mEq/lit potasyum • 5,04 mg NaHCO₃ • 24 mEq/lit MgSO₄ • 80 cc CPDA • 20 cc %20 mannitol solüsyonu

LIMA diseksiyonu aşamasında frenik sinir hasarını önlemek için azami dikkat gösterildi. Birinci interkostal arter koterle değil, klip yardımı ile

devaskülarize edildi. Ayrıca frenik sinir hasarını minimize etmek açısından LIMA pedikülünü serbestleştirmek amacıyla parsiyel perikardiyotomi yapılmamasına özen gösterildi. Parsiyel perikardiyotomi yapılmak zorunda kalınan hastalarda bu durum ayrıca kayıt altına alındı. Genel itibari ile çalışmanın tamamında kliniğimizde standart hale gelmiş olan cerrahi tekniklerin hiçbirisinde değişiklik yapılmadı.

3.4. Çalışma Protokolü

Tüm hastalardan preoperatif olarak rutin biyokimyasal ve mikrobiyolojik hazırlık incelemeleri yapıldı. Tüm hastaların preoperatif dönemde ve taburcu olmadan hemen önce aynı kardiyolog tarafından ekokardiyografik incelemeleri yapıldı ve elde edilen veriler kaydedildi. Her iki gruba ait hastaların preoperatif dönemde, postoperatif 24 ncü saatte ve taburcu olmadan hemen önce çekilen elektrokardiyogramları ve ekokardiyografik sonuçları, hastaların grup dağılımlarından habersiz olan bir kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi.

Hastalardan preoperatif dönemde, AKK konulmasının 8 nci ve 24 ncü saatinde olmak üzere üç defa periferik bir venöz yoldan kan örnekleri alındı. Bu örneklerden GATA Biyokimya AD. Acil Laboratuvarında, Troponin I, Troponin T, Miyogloblin, CK, CK-MB ve LDH düzeyleri incelendi. CK, CK-MB ve LDH düzeyleri spektrofotometrik yöntem ve Olympus AU640 (Shizuoka-ken, Japan) cihazı ile, Miyogloblin ve Troponin I düzeyleri kemilüminesans yöntemi ve Beckman Coulter Access II (Fullerton CA, USA) cihazı ile, Troponin T düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemi ve Roche Elecys 2010 (Tokyo, Japan) cihazı ile ölçüldü.

Tüm hastaların aynı teknisyen tarafından, aynı cihaz ile (AMX-4 plus, General Electric Company, NWL Bordentown NJ, USA), aynı mesafeden ve hastaya özel doz ile preoperatif dönemde, post operatif 48 nci saatte ve taburcu olmadan hemen önce torasik X-ray grafileri alındı. Bu grafiler aynı banyo cihazında (Mediphot 903, ART Colenta, Cambridgeshire, UK) hazırlandıktan sonra, sağ ve sol diyafram seviyeleri ile plevral effüzyon varlıkları kaydedildi.

Tüm hastalardan intraoperatif olarak AKK konulmasından hemen önce (bazal), idame kardiyopleji verilmesinden hemen önce (iskemi) ve KPB sonlandırılmasından hemen önce (reperfüzyon) olmak üzere üç kere sağ atriyumdan kan örnekleme yapıldı. Bu örnekleme ile indirek olarak koroner sinüs kan örnekleme yapılmaya çalışıldı. Bu yöntemle kardiyak miyositlerin rezervlerinin ve iskemi düzeyinin doğrudan miyokardiyal enzimler ve kompleman belirteçleri üzerinden, iskeminin değişik evrelerinde değerlendirilmesi ve gruplar arası farkların ortaya konulması hedeflendi. Alınan kan örneklerinden GATA Biyokimya AD. Acil Laboratuvarı ve Mikrobiyoloji AD. İmmünoloji BD. Laboratuvarlarında Troponin I, Troponin T, Miyogloblin, C3, C4 ve TNF- α düzeyleri incelendi. İmmünoloji BD. Laboratuvarında, C3 ve C4 düzeyleri Dade Behring BN II kitleri kullanılarak (Siemens, Germany) nefelometrik yöntemle, TNF- α düzeyleri Human TNF-alpha Instant ELISA kitleri kullanılarak (e Bioscience, USA) Elisa yöntemi ile çalışıldı. GATA Biyokimya AD, Acil laboratuvarında Miyogloblin ve Troponin I düzeyleri Backman Coulter Access II (Fullerton CA, USA) cihazı ve kemilüminesans yöntemi ile, Troponin T düzeyleri, Roche Elecys 2010 (Tokyo, Japan) cihazı ve elektrokemilüminesans yöntemi ile çalışıldı

Hastaların intraoperatif olarak AKK süreleri (dakika), total KPB süreleri (dakika), kullanılan kardiyopleji miktarları (mililitre), yapılan proksimal ve distal anastomoz sayıları (adet), defibrilasyon ve pacemaker ihtiyaçları, İABP ve pozitif inotropik farmakolojik destek gereklilikleri kaydedildi.

Yoğun bakıma alınan hastaların entübasyon süreleri (saat), YBÜ'nde kalış süreleri (saat), toplam drenaj ve transfüzyon miktarları (Tam kan, eritrosit süspansiyonu) (mililitre), gelişen disritmileri (tür), revizyona alınıp alınmaması, İABP ve pozitif inotropik farmakolojik destek gereklilikleri kaydedildi.

Post operatif dönemde hastaların serviste kalış süreleri (gün), post operatif dönemde disritmi gelişip gelişmediği, gelişti ise türü, plevral effüzyon ve/veya diyafram paralizisinin bulunup bulunmadığı kaydedildi.

Taburcu olduktan sonraki bir ay içerisinde hastalar haftalık olarak, hastanedeki yatış verilerine ve varsa gelişmiş olan komplikasyonlarının

özelliklerine göre (disritmi, diyafram elevasyonu ve kardiyak fonksiyonlar vb.) gerek telefon ile ve gerekli ise polikliniğe davet edilip ileri tetkik yapılmak sureti ile takipleri yapıldı.

3.5. Değerlendirme

Hastaların preoperatif, postoperatif 24 ncü saat ve taburcu aşamasındaki EKG leri, hastaların ait olduğu grup dağılımlarından habersiz olan bir kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Sinüzal ritmi koruyup korumadıkları, varsa dal blokları, ileti kusurları ve gelişen disritmiler, türlerine ve sürelerine göre kaydedildi. Antiartimik ilaçlar, kullanım dozları ve süreleri ile birlikte kaydedildi. Yeni gelişen ST segment elevasyon ya da depresyonları, Pardee dalgası, Q dalgası, dal blokları gibi spesifik iskemi bulgusu olan değişiklikler, miyokardiyal fonksiyonlar için anlamlı olarak değerlendirilirken, özellikle anterior derivasyonlardaki T dalgası negatiflikleri (ST segment değişiklikleri içermeyen) perikardiyal reaksiyon olarak değerlendirildi ve EKG değişikliği olarak kaydedilmedi.

Preoperatif, postoperatif 48 nci saat ve taburcu aşamasında hastalardan elde edilen torasik X-ray grafilerde, plevral effüzyon mevcudiyeti, varsa derecesi, ponksiyon gerektirip gerektirmediği tespit edildi. Yine bu grafilerde, 1 nci kot dahil olmak üzere anterior gölgelenmelerinden kotlar sayılarak diyafram seviyeleri tespit edildi. Literatür verilerine uygun olarak, preoperatif grafisine göre iki kot ve fazla sayıda diyafram seviye değişikliği diyafram paralizisi için pozitif sonuç olarak değerlendirildi (76).

Hastaların ait olduğu grup dağılımlarından habersiz olan bir kardiyoloji uzmanı tarafından preoperatif dönemde ve taburcu aşamasında ekokardiyografik inceleme yapıldı. Bu incelemede, operasyon öncesine göre yeni gelişmiş bir ya da fazla kapak fonksiyon bozukluğu, ventrikül duvar yapısında ya da hareketlerinde bozulma, ventriküler anevrizma formasyonu ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda %10 ve daha fazla oranda azalma pozitif ekokardiyografi bulgu olarak değerlendirildi.

Hastaların ekstübasyon zamanlaması için hemodinamik parametrelerine ek olarak kas gücü, vücut ısı, drenaj miktarı, solunum

parametreleri ve kan gazı değerleri göz önüne alındı. Entübasyon süresi, hastanın ameliyata alındığı ve entübe edildiği andan ekstübe olduğu zamana kadar geçen süre (saat) olarak kaydedildi. Tüm hastalar mediasten ve toraks drenleri alındıktan sonra servise alındılar. Bu sürenin belirlenmesinde hastanın hemodinamik durumu, vital bulguları, drenaj miktarları, drenajın vasfı (seröz, hemorajik vb.), hava kaçağı mevcudiyeti ve disritmi durumu etkili olduğu kadar cerrahın görüşü de etkili oldu. YBÜ’ nde kalış süresi ameliyattan yoğun bakıma alınmasından servise çıkartılmasına kadar geçen süre (saat) olarak kaydedildi.

Tüm alışma boyunca, postoperatif ilk 30 günlük mortaliteler operatif mortalite olarak değerlendirildi.

3.6. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel değerlendirmesi SPSS for Windows 15.0 paket programında yapıldı. Değerlendirmelerde nitel verilerin gruplar arası karşılaştırmalarında “Khi-Kare testi” ve “Fisher-Exact testi”, nicel verilerin karşılaştırmasında bağımsız örneklerde “t testi” kullanıldı. Ayrıca nicel verilerin zamana bağlı değişimlerinin incelenmesinde “paired t testi”, zamana bağlı değişimlerin gruplar arasındaki farklılıklarının incelenmesi tekrarlı ölçümlerde iki yönlü varyans analizi ile değerlendirildi.

Tanımlayıcı değer olarak nitel verilerde frekans ve yüzde, nicel verilerde ise aritmetik ortalama±standart sapma kullanıldı.

İstatistiksel anlamlılık sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

BULGULAR

Bu çalışmada 42 si erkek, 8 i kadın toplam 50 gönüllü hasta, iki gruba ayrılarak incelendi. Hastaların ortalama yaşları Grup I de $62,8 \pm 9,9$ (40-80), Grup II de $57,7 \pm 9,4$ (39-84) idi. Hastaların vücut yüzey alanları (BSA) Grup I de $1,868 \pm 0,11$, Grup II de $1,852 \pm 0,11$ olarak hesaplandı. Grup I deki hastaların %24 ü (n=6), Grup II deki hastaların %32 si (n=8) Tip I diyabetes mellitus (DM) nedeniyle tedavi almakta idi. Grup I deki hastaların %36 sı (n=9) ve Grup II deki hastaların %64 ü (n=16) hipertansif (HT) iken gruplar arası yapılan karşılaştırmada anlamlı farklılık saptandı ($p<0,05$). Her iki grupta da birer hastada radyolojik olarak tanı konulmuş periferik damar hastalığı (PDH) mevcut idi. Grup I de 2 hastada (%8), Grup II de 4 hastada (%16) kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) mevcut iken, Grup II de bir hasta kronik böbrek yetmezliği (KBY) nedeniyle hemodiyaliz tedavisi almakta idi. Preoperatif EF ları Grup I de $55,4 \pm 7,79$, Grup II de $54,6 \pm 7,02$ olarak tespit edildi. Hastaları preoperatif demografik verileri Tablo 4.1 de verilmiştir. Hipertansiyon dışındaki demografik verileri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.1. Hastaların demografik verileri

	Grup I	Grup II	p değeri
Yaş (yıl)	$62,8 \pm 9,9$	$57,7 \pm 9,4$	$>0,05$
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	22/3	20/5	$>0,05$
Boy (cm)	$169,8 \pm 6,52$	$166,24 \pm 6,11$	$>0,05$
Kilo (kg)	$76,4 \pm 9,03$	$78,4 \pm 9,93$	$>0,05$
BSA	$1,868 \pm 0,11$	$1,852 \pm 0,11$	$>0,05$
DM	6	8	$>0,05$
HT	9	16	$<0,05$
Dislipidemi	8	10	$>0,05$
PDH	1	1	$>0,05$
KOAH	2	4	$>0,05$
KBY	0	1	$>0,05$
Diğer	0	1	$>0,05$
Preop EF (%)	$55,4 \pm 7,79$	$54,6 \pm 7,02$	$>0,05$

Hastaların operasyonel verileri incelendiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$). AKK süresi, Grup I de $55,76 \pm 23,2$, Grup II de $53,44 \pm 16,7$ dakika olarak saptanırken, total perfüzyon süreleri Grup I de, $106,44 \pm 40,5$, Grup II de $104,28 \pm 28,06$ olarak saptandı. Her iki grupta da hafif hipotermi ($28^{\circ}\text{C} - 32^{\circ}\text{C}$) kullanıldı. Her iki grupta ortalama distal anastomoz sayısı 3, ortalama proksimal anastomoz sayısı 2 olarak saptandı. Grup I de 19 hastada, Grup II de 20 hastada LIMA greft olarak kullanılırken, her iki grupta da 14 er hastada sağ koroner arter (RCA) ve/veya dalları revaskülarize edildi. Hastaların operasyonel verileri Tablo 4.2 de verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların operasyonel verileri

	Grup I	Grup II	p değeri
AKK süresi (dk)	$55,76 \pm 23,2$	$53,44 \pm 16,7$	$>0,05$
Total perfüzyon süresi (dk)	$106,44 \pm 40,5$	$104,28 \pm 28,06$	$>0,05$
Hipotermi ($^{\circ}\text{C}$)	$28,7 \pm 0,93$	$28,8 \pm 0,92$	$>0,05$
Soğuk kardiyopleji miktarı (ml)	$1035,6 \pm 360,17$	$1014 \pm 242,2$	$>0,05$
Sıcak kardiyopleji miktarı (ml)	$398 \pm 82,25$	414 ± 70	$>0,05$
Distal anastomoz sayısı (n)	3 (2 – 6)	3 (2 – 5)	$>0,05$
Proksimal anastomoz sayısı (n)	2 (1 – 4)	2 (1 – 5)	$>0,05$
LIMA kullanımı (n)	19	20	$>0,05$
RCA revaskülarizasyonu (n)	14	14	$>0,05$

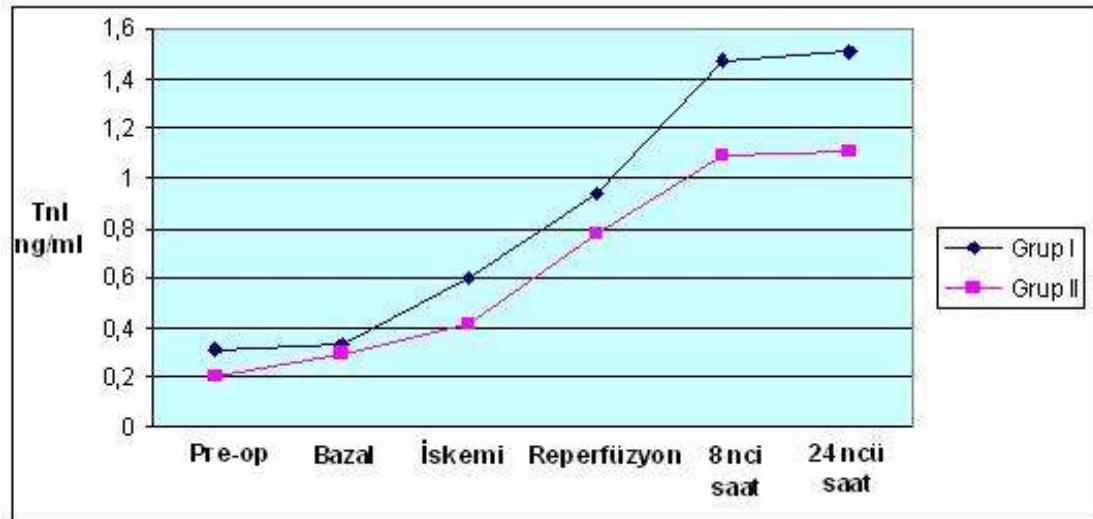
Olgulara ait, perioperatif Troponin I değerleri Tablo 4.3 de, intraoperatif Troponin I değerleri Tablo 4.4 de, Troponin I'nın zaman içerisindeki değişimi Grafik 4.1 de verilmiştir. Genel olarak tüm zamanlardaki değerler Grup I de daha yüksek olmakla birlikte, sadece AKK 8 nci saatte alınan kan örnekleme sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık içermektedir ($p<0,05$).

Tablo 4.3 Olgulara ait perioperatif Troponin I değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Preop (ng/ml)	0,314 ± 0,97	0,204 ± 0,35	>0,05
8 nci saat (ng/ml)	1,475 ± 0,719	1,09 ± 0,604	<0,05
24 ncü saat (ng/ml)	1,510 ± 1,343	1,113 ± 0,854	>0,05

Tablo 4.4 Olgulara ait intraoperatif Troponin I değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Bazal (ng/ml)	0,326 ± 0,755	0,296 ± 0,251	>0,05
İskemi (ng/ml)	0,602 ± 0,886	0,415 ± 0,337	>0,05
Reperfüzyon (ng/ml)	0,938 ± 0,850	0,782 ± 0,372	>0,05

**Grafik 4.1** Troponin I nin zaman içerisindeki değişimi

Olgulara ait, perioperatif Troponin T değerleri Tablo 4.5 de, intraoperatif Troponin T değerleri Tablo 4.6 da, Troponin T nin zaman içerisindeki değişimi Grafik 4.2 de verilmiştir. Perioperatif dönemlerde alınan kan örneklemelerinde, tüm zamanlarda TnT değeri Grup I de daha yüksek olmakla birlikte sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). Bazal ve

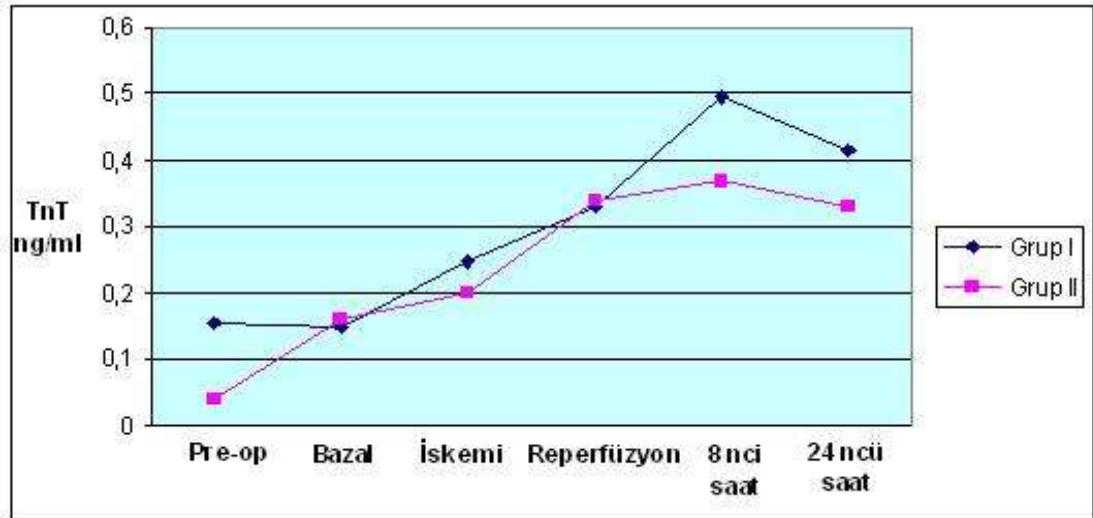
reperfüzyon dönemi TnT değerleri Grup II de, iskemi dönemi TnT değeri Grup I de daha yüksek olarak saptanmasına rağmen, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.5 Olgulara ait perioperatif Troponin T değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Preop (ng/ml)	0,155 ± 0,497	0,042 ± 0,057	>0,05
8 nci saat (ng/ml)	0,495 ± 0,725	0,367 ± 0,235	>0,05
24 ncü saat (ng/ml)	0,417 ± 0,59	0,331 ± 0,217	>0,05

Tablo 4.6 Olgulara ait intraoperatif Troponin T değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Bazal (ng/ml)	0,149 ± 0,420	0,162 ± 0,208	>0,05
İskemi (ng/ml)	0,294 ± 0,603	0,201 ± 0,176	>0,05
Reperfüzyon (ng/ml)	0,330 ± 0,65	0,339 ± 0,204	>0,05



Grafik 4.2 Troponin T nin zaman içerisindeki değişimi

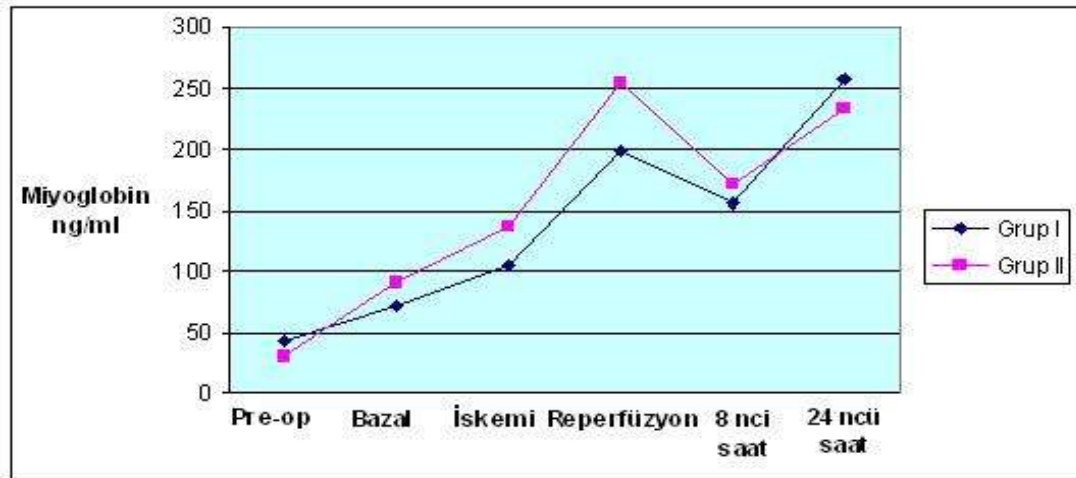
Olgulara ait, perioperatif miyoglobin değerleri Tablo 4.7 de, intraoperatif miyoglobin değerleri Tablo 4.8 da, miyoglobinin zaman içerisindeki değişimi Grafik 4.3 de verilmiştir. 8 nci saat miyoglobin değeri Grup II de daha yüksek saptanmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$). İntraoperatif dönemlere ait verilerden tamamı Grup II de daha yüksek olarak saptanmış olup, iskemi ve reperfüzyon dönemine ait olan farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.7 Olgulara ait perioperatif Miyoglobin değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Preop (ng/ml)	43,24 ± 48,789	30,368 ± 8,470	>0,05
8 nci saat (ng/ml)	156,17 ± 67,164	170,93 ± 81,62	>0,05
24 ncü saat (ng/ml)	256,63 ± 196,79	233,48 ± 113,867	>0,05

Tablo 4.8 Olgulara ait intraoperatif Miyoglobin değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Bazal (ng/ml)	71,911 ± 40,82	91,028 ± 36,53	>0,05
İskemi (ng/ml)	105,06 ± 53,35	137,02 ± 50,49	<0,05
Reperfüzyon (ng/ml)	199,068 ± 88,52	253,22 ± 69,395	<0,05

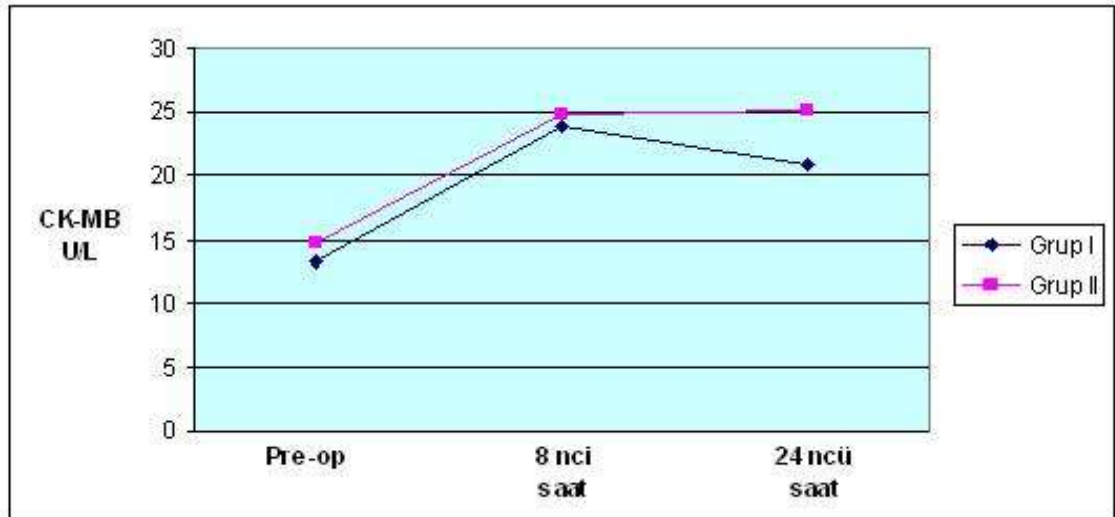


Grafik 4.3 Miyoglobinin zaman içerisindeki değişimi

Olgulara ait CK-MB düzeyleri Tablo 4.9 da, CK-MB nin zamana bağlı değişimi Grafik 4.4 de verilmiştir. Tüm zamanlardaki değerler Grup II de daha yüksek olmakla birlikte, sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık içermemektedir ($p>0,05$).

Tablo 4.9 Olgulara ait CK-MB değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Preop (U/l)	13,32 ± 5,49	14,68 ± 4,63	>0,05
8 nci saat (U/l)	23,84 ± 6,414	24,8 ± 4,76	>0,05
24 ncü saat (U/l)	20,88 ± 8,31	25,2 ± 8,225	>0,05

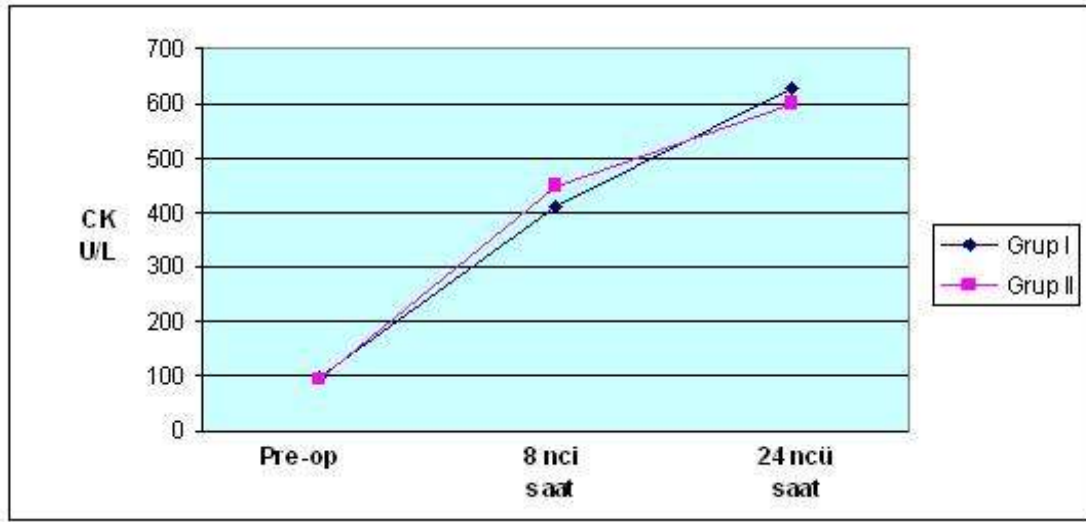


Grafik 4.4 CK-MB nin zaman içerisindeki değişimi

Olgulara ait CK değerleri Tablo 4.10 da CK nin zamana bağlı değişimi Grafik 4.5 de, LDH değerleri Tablo 4.11 de, LDH nin zamana bağlı değişimi Grafik 4.6 da verilmiştir. Genel olarak AKK 8 nci saat değerleri Grup II de, diğer değerler Grup I de daha yüksek olarak saptanmış olsa da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.10 Olgulara ait CK değerleri

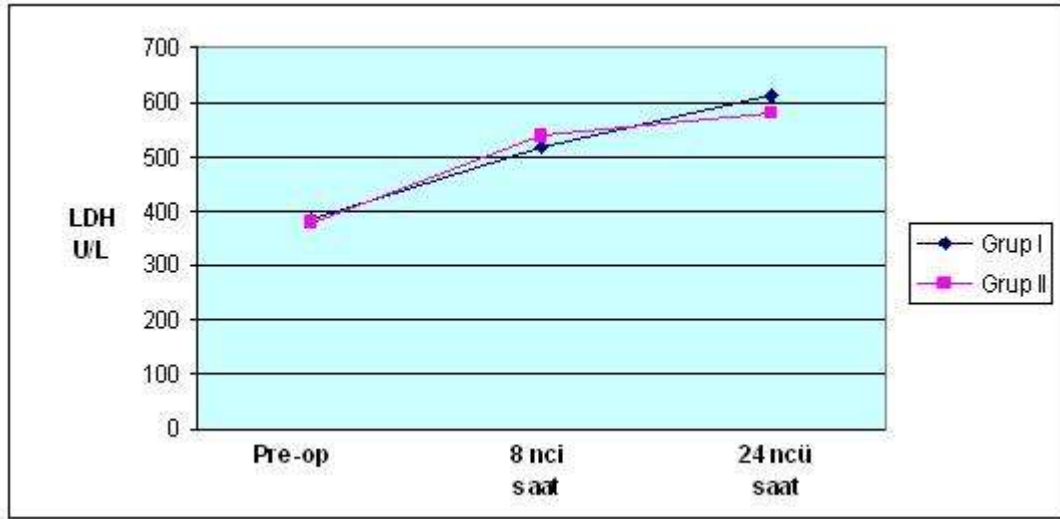
	Grup I	Grup II	P değeri
Preop (U/l)	98,28 ± 98,99	91,56 ± 55,49	>0,05
8 nci saat (U/l)	411,04 ± 130,087	448,6 ± 181,39	>0,05
24 ncü saat (U/l)	624,6 ± 245,75	599,21 ±256,73	>0,05



Grafik 4.5 CK nın zaman içerisindeki değişimi

Tablo 4.11 Olgulara ait LDH değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Preop (U/l)	381,12 ± 61,42	378,32 ± 91,13	>0,05
8 nci saat (U/l)	518,12 ±103,39	538,04 ± 129,84	>0,05
24 ncü saat (U/l)	610,12 ± 110,98	581,84 ± 132,92	>0,05

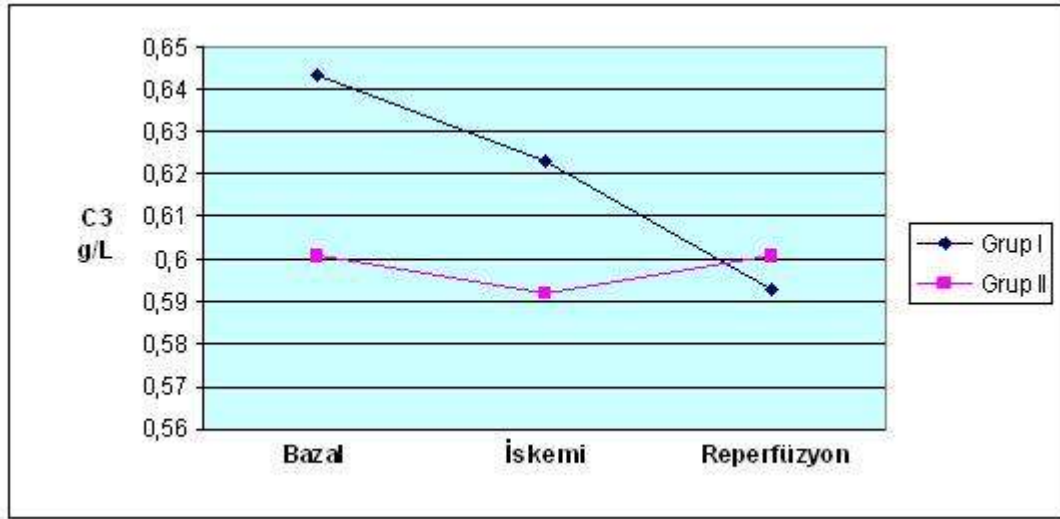


Grafik 4.6 LDH nın zaman içerisindeki değişimi

Olgulara ait C3 değerleri Tablo 4.12 de, C3 ün zaman içerisindeki değişimi Grafik 4.7 de verilmiştir. Bazal ve iskemi dönemi değerleri Grup I de, reperfüzyon dönemi değeri Grup II de daha yüksek olarak saptanmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.12 Olgulara ait C3 değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Bazal (g/l)	0,6436 ± 0,119	0,601 ± 0,979	>0,05
İskemi (g/l)	0,623 ± 0,104	0,592 ± 0,116	>0,05
Reperfüzyon (g/l)	0,593 ± 0,817	0,601 ± 0,876	>0,05

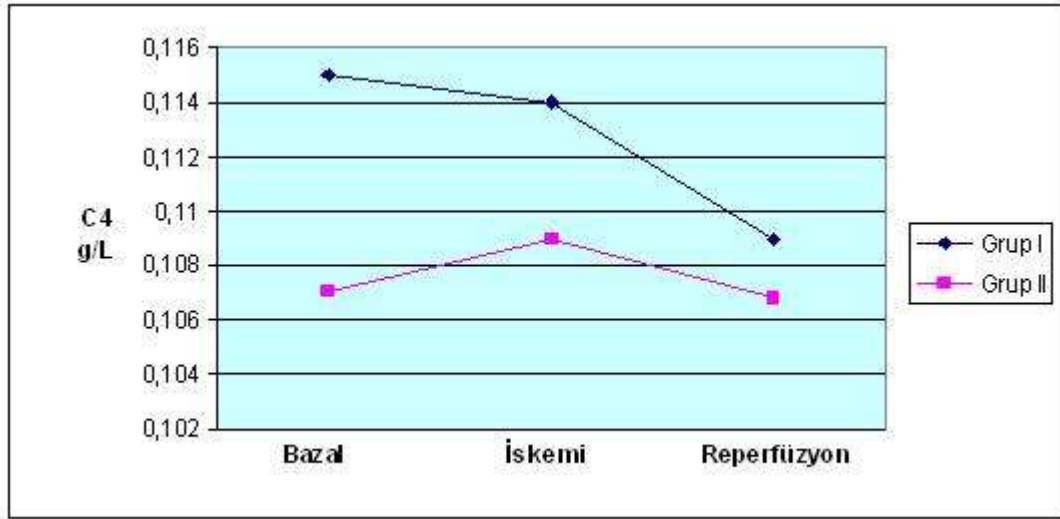


Grafik 4.7 C3 ün zaman içerisindeki değişimi

Olgulara ait C4 değerleri Tablo 4.13 de, C4 ün zamana bağlı değişimi Grafik 4.8 de verilmiştir. Tüm zaman dönemlerinde C4 değerleri, Grup I de daha yüksek olarak saptanmasına rağmen sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0,05$).

Tablo 4.13 Olgulara ait C4 değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Bazal (g/l)	0,115 ± 0,219	0,107 ± 0,06	>0,05
İskemi (g/l)	0,114 ± 0,20	0,109 ± 0,52	>0,05
Reperfüzyon (g/l)	0,109 ± 0,203	0,1068 ± 0,50	>0,05

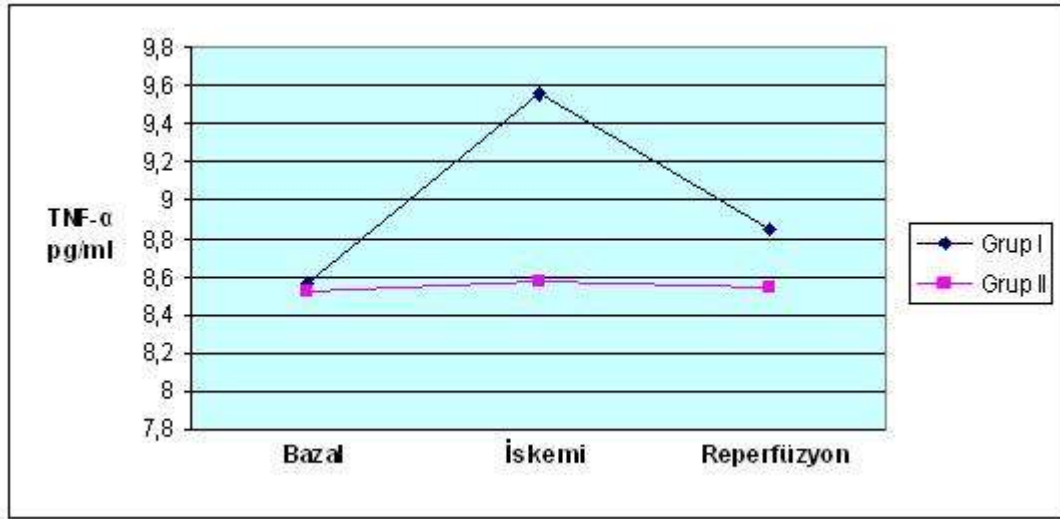


Grafik 4.8 C4 ün zaman içerisindeki değişimi

Olgulara ait TNF- α değerleri Tablo 4.14 de, TNF- α nın zaman içerisindeki değişimi Grafik 4.9 da verilmiştir. Genel olarak tüm dönemlere ait değerler, Grup I de daha yüksek olarak saptanmış olup, iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmıştır (sırasıyla, $p < 0,001$ ve $p < 0,05$).

Tablo 4.14 Olgulara ait TNF- α değerleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Bazal (pg/ml)	8,566 $\pm$ 0,642	8,516 $\pm$ 0,722	>0,05
İskemi (pg/ml)	9,556 $\pm$ 0,879	8,577 $\pm$ 0,676	<0,001
Reperfüzyon (pg/ml)	8,846 $\pm$ 0,602	8,544 $\pm$ 0,48	<0,05



Grafik 4.9 TNF- α nın zaman içerisindeki değişimi

Olgulara ait kan örneklerinin zaman içindeki değişimleri incelendiğinde, C3 ve TNF- α değerlerindeki değişimlerin gruplar arasındaki karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi (sırasıyla $p < 0,05$ ve $p < 0,001$).

Hastalar intraoperatif dönem ve YBÜ ndeki pozitif inotropik farmakolojik ajan ihtiyaçları açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların Pozitif İnotropik Farmakolojik Ajan İhtiyaçları

	Grup I	Grup II	P değeri
Adrenalin (n)	14	11	$>0,05$
Dopamin (n)	1	0	$>0,05$
Dobutamin (n)	2	0	$>0,05$

Gruplar arasında kalbin spontan olarak sinüzal ritimde çalışma oranları ve İABP ihtiyacı açısından yapılan karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptandı. Grup I deki hastaların %32 sinde ($n=8$) kalp sinüzal ritimde spontan olarak çalışırken, Grup II de bu oran %80 ($n=20$) olarak saptandı ($p < 0,01$). Grup I deki hastaların %16 sinde ($n=4$) İABP ihtiyacı oluşurken, Grup II de hiçbir hastada İABP kullanım gereksinimi olmadı

($p<0,05$). Grup I de 6 hastada (%24) post operatif erken dönemde AF gelişirken, Grup II de 1 hastada AF gözlemlendi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirildi ($p<0,05$). Post operatif erken dönemde Grup I de 1 hastaya ventriküler fibrilasyon (VF) gelişmesi nedeniyle eksternal defibrilasyon uygulanırken, her iki gruptan birer hastada postoperatif süreçte SVT gözlemlendi. AF dışında gelişen disritmiler ve defibrilasyon açısından karşılaştırıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların intraoperatif ve erken postoperatif dönem komplikasyonları Tablo 4.16 da verilmiştir.

Tablo 4.16. Hastaların İntraoperatif ve Erken Postoperatif Dönem Komplikasyonları

	Grup I	Grup II	P değeri
Spontan Sinüzal Ritim Restorasyonu (n)	8	20	<0,01
İABP ihtiyacı (n)	4	0	<0,05
AF (n)	6	1	<0,05
VF (n)	1	0	>0,05
Diğer disritmiler (n)	1	1	>0,05
Kardiyoversiyon ihtiyacı (n)	1	0	>0,05

Olgulara ait drenaj miktarları, transfüzyon ihtiyaçları, re-eksplorasyon gerekliliği arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.17)

Tablo 4.17. Olgulara Ait Drenaj, Transfüzyon İhtiyacı ve Re-eksplorasyon Gerekliliğinin Karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	P değeri
Total drenaj (ml)	1022 ± 507,12	1004 ± 473,33	>0,05
Transfüzyon ihtiyacı (ml)	764 ± 462,7	848 ± 476,20	>0,05
Re-eksplorasyon (n)	1	2	>0,05

Hastalar postoperatif dönemde diyafram elavasyonu açısından değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,01$). İntraoperatif olarak parsiyel perikardiyotomi uygulaması açısından değerlendirildiklerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$). Yine plevral effüzyon gelişmesi ve plevral ponksiyon ihtiyacı olan hastalar değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Olgulara ait diyafram patolojileri Tablo 4.18 de verilmiştir.

Tablo 4.18. Olgulara Ait Diyafram Patolojileri

	Grup I	Grup II	P değeri
Diyafram elevasyonu (n)	7	0	<0,01
Parsiyel perikardiyotomi (n)	11	13	>0,05
Plevral effüzyon (n)	3	2	>0,05
Plevral ponksiyon ihtiyacı (n)	1	2	>0,05

Hastaların postoperatif dönemdeki EKG ve ekokardiyografik verilerindeki değişimler karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.19). Yine hastaların entübasyon süreleri, YBÜ'nde kalış süreleri ve hastanede yatış süreleri açısından gruplar arası anlamlı istatistiksel farklılık saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 4.20).

Tablo 4.19. Hastaların EKG ve Ekokardiyografik Değişimleri

	Grup I	Grup II	P değeri
Anlamlı EKG değişikliği (n)	0	0	>0,05
Anlamlı EF değişikliği (n)	1	1	>0,05
Duvar hareket bozukluğu (n)	2	0	>0,05
Anevrizma gelişimi (n)	0	0	>0,05
Kapak disfonksiyonu (n)	0	0	>0,05

Tablo 4.20. Grupların Entübasyon, YBÜ nde ve Hastanede Kalış Süreleri Açısından Karşılaştırılması

	Grup I	Grup II	P değeri
Entübasyon süresi (saat)	13,06 ± 3,66	13,28 ± 2,37	>0,05
YBÜ nde kalış süresi (saat)	29,4 ± 12,28	30,24 ± 20,99	>0,05
Hastanede kalış süresi (gün)	8,72 ± 2,42	8,20 ± 1,35	>0,05

Hastalara ait post operatif diğer komplikasyonlar Tablo 4.21 de verilmiştir. Grup I de post operatif erken dönemde VF ve ardından düşük debi gelişen bir hastaya eksternal defibrilasyon uygulandıktan sonra eksternal pacemaker ve İABP desteğine başlandı. Çalışmaya katılan hiçbir hastada perioperatif MI gözlenmezken, Grup I e dahil olan bir hasta postoperatif 18 nci gününde solunum arresti ve kardiyak arrest nedeniyle kaybedildi. Gruplar arasında adı geçen komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).

Tablo 4.21. Post Operatif Diğer Komplikasyonlar

	Grup I	Grup II	P değeri
Perioperatif MI (n)	0	0	>0,05
Pacemaker ihtiyacı (n)	1	0	>0,05
Düşük debi (n)	1	0	>0,05
Ölüm (n)	1	0	>0,05

TARTIŞMA

Bu çalışmada, izole KABG operasyonu uygulanan hastalarda, hafif hipotermik ($28^{\circ}\text{C} - 32^{\circ}\text{C}$) kardiyopulmoner baypas altında topikal hipotermi uygulamasının, postoperatif kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerini araştırdık. Çalışma, topikal hipotermi uygulamasının kardiyak fonksiyonlar ve kantitatif kardiyak belirteçler üzerine pozitif bir etki yaratmadığı fakat, ekstrakardiyak komplikasyonlarda ciddi bir artışa neden olduğu tezini (77) desteklemektedir.

Açık kalp cerrahisi uygulamalarında hipotermi kullanılmaya başlandığı tarihten itibaren, değişik hasta ve hastalık grupları üzerinde, sistemik ve topikal hipoterminin yarattığı olumlu ve olumsuz etkiler ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (78, 79). Son dönemlerde sistemik hipotermi konusunda kısmi de olsa bir görüş birliği oluşmuş ve dikkatler topikal hipotermi uygulamasına ve bu uygulamanın kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkileri üzerine yoğunlaşmıştır (79).

Açık kalp cerrahisinde topikal hipotermi uygulaması, KPB uygulanan merkezlerde miyosit viabilitesinin korunmasını, reperfüzyon esnasında miyokardiyal hasarın azalmasını ve postoperatif dönemde kontraktıl performansın korunmasını sağladığına inanıldığı için tercih edilmekte idi (79). Nikas ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, topikal hipotermi uygulamasının miyokardiyal ısıda anlamlı bir değişikliğe neden olmadığı, bununla birlikte başta frenik sinir hasarı olmak üzere postoperatif aritmi insidansında artışa neden olduğu ve miyositler üzerine hipotermik hasar oluşturmaları nedeniyle gereksiz olduğu tezini savunmaktadır (25). Bu bilgiler ışığında günümüzde birçok merkezde topikal hipotermi uygulaması artık tartışılır hale gelmiştir.

Minatoya ve arkadaşları, normotermik KPB altında kardiyak normotermi tekniği ile hipotermik KPB altında kardiyak hipotermi tekniğini karşılaştırmışlar ve kardiyak normotermi grubunda daha az hasar saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmada, miyokardiyal hasar göstergesi olarak, postoperatif dönemde aldıkları kan numunelerinden elde ettikleri kardiyak belirteçlerin örneklenmesinden, ekokardiyografik bulgulara kadar

geniş bir yelpazede değerlendirme yapmışlardır (77). Biz çalışmamızda perioperatif ve intraoperatif dönemlerde elde ettiğimiz kan numunelerinden örneklenen kardiyak belirteçleri miyokardiyal hasarın indirek göstergesi olarak kullandık.

5.1. Kan Örneklemeleri

Çalışmamızda, perioperatif ve intraoperatif olarak alınan kan örnekleri sonuçlarını gruplar arasında karşılaştırdık. Bu karşılaştırmaların bir kısmında; genellikle istatistiksel olarak anlamlı fark yaratmayan birtakım farklılıklar gözlemledik ($p>0,05$). Ayrıca, 8 nci saat Tnl değerinin Grup I de, iskemi ve reperfüzyon dönemlerine ait miyogloblin değerlerinin ise Grup II de daha fazla olduğunu saptadık ($p<0,05$). Bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı görünse de, grupların Tnl ve miyogloblin bazal değerlerinin farklı olduğu düşünüldüğünde direk olarak birebir karşılaştırmanın klinik olarak anlamlı bir sonuç yaratmadığı kanaatine vardık.

Bununla birlikte, üzerinde çalıştığımız belirteçlerin zaman içerisindeki değişimlerinin, artış ve azalışlarının multifaktöriyel analizi sonucu, özellikle C3 ve TNF- α belirteçlerinin zamana karşı olan değişimlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptadık (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$). C3 düzeyi, Grup I de iskemi oluşmaya başladıkça ve ilerledikçe hızlı bir azalmaya uğramakta iken, Grup II de iskeminin başlangıcında bazal değerine göre bir miktar azalmakta ancak, reperfüzyon aşamasında hemen hemen bazal seviyesine geri dönmekte idi (Bkz Grafik 4.7). Normalde AKK konulduktan sonra gelişen iskemi ve kompleman aktivasyonu sonucunda, alt grupları olan C3a ve C3b ye parçalanması sonucu C3 miktarında azalma olması beklenmektedir (80). Bu açıdan bakıldığında C3 ün zaman içerisindeki değişimi, Grup I de kompleman aktivasyonunun ve dolayısıyla enflamatuvar cevabın daha fazla olduğunu ve topikal hipotermi uygulamasının bu açıdan daha çok hasara neden olabileceği sonucunu doğrulamaktadır.

Çalışmamızda, C3 deki zamana bağlı değişikliğe benzer şekilde, TNF- α düzeyinde de oldukça anlamlı bir istatistiksel değişiklik saptadık

($p<0,001$). Bir erken yanıt sitokini olan ve KPB ile salınımı başlayan TNF- α nın, Grup I de AKK uygulaması ile beraber ani bir artış gösterdiğini, reperfüzyon aşamasında bazal seviyeye yakın seviyelere kadar azaldığını, Grup II de ise oldukça stabil bir seyir izlediğini saptadık (Bkz Grafik 4.9). TNF- α nın enflamasyonun en önemli belirteçlerinden biri olduğu düşünüldüğünde, çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç, topikal hipotermi uygulamasının daha fazla enflamasyon ve lokal hasar oluşturduğu tezini (25) desteklemektedir.

5.2. Defibrilasyon Gerekliliği

Kalbin spontan sinüzal ritimde tekrar çalışmasını, çoğu yazar, miyokardiyal fonksiyonların bir belirteci olarak kabul etmektedir (24). Lichtenstein ve arkadaşları, yayınlarındaki çalışmalarında topikal soğutma uygulamadıkları grupta, kalbin spontan olarak sinüzal ritimde çalışma oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (81). Bizim çalışmamızda da bu oran, topikal uygulama yapılmayan grupta anlamlı olarak fazla idi (%80 e karşı %32, $p<0,01$). Çalışmamızda, topikal soğutma uygulanan hastaların %32 sinde ($n=8$) bir kere, %28 inde ($n=7$) iki kere ve %8 inde ($n=2$) üç ve daha fazla sayıda defibrilasyon yapılma gereği duyulurken, topikal soğutma yapılmayan gruptaki hastaların, %16 sının ($n=4$) bir kere, %4 ünün ($n=1$) iki kere defibrile edildikten sonra sinüzal ritmi koruduğunu saptadık. Bu durumu miyokardiyal fonksiyonların erken dönemdeki bir göstergesi olarak görürsek, topikal hipotermi uygulamanın erken dönemde miyokardiyal fonksiyonlarda bozulmaya neden olduğunu söylemek mümkündür.

5.3. İABP İhtiyacı

Koroner ve sistemik kan akımının diyastolik güçlenmesini sağlamaya yönelik olarak kullanılan İABP, diyastolik karşıt pulsasyon yaratılması esası üzerine kurulmuştur (82). İABP kullanımı ile kalp hızı %10-20 oranında azalır, diyastolik koroner perfüzyon basıncı yükselir, sistolik ard yük azalır, miyokardiyal O_2 ihtiyacı en az %20-30 azalır ve kardiyak output yaklaşık %20 oranında artar (83,84). İABP uygulaması, düşük debi ve özellikle koroner

iskemisi olan hastalarda kolaylıkla uygulanan standart tedavidir. Kardiyak hipotermi ve kardiyak normotermi tekniklerinin karşılaştırıldığı iki ayrı çalışmada, iki grup arasında İABP ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı, dolayısı ile İABP kullanımının topikal hipotermi ile direk olarak ilişkili olmadığı bildirilmiştir (85,86). Bizim çalışmamızda ise, topikal hipotermi uygulanan hasta grubunda %16 (n=4) oranında İABP kullanım gerekliliği mevcut iken, diğer grupta İABP ihtiyacı gözlenmedi ($p<0,05$). Kardiyak performansı etkileyen diğer tüm faktörler arasında gruplar arasında anlamlı fark olmamasını da değerlendirerek İABP ihtiyacını yorumladığımızda, topikal uygulama yapılmasının erken dönemde miyokardiyal derlenmeyi kötü yönde etkilediği sonucuna varabiliriz.

5.4. Disritmi İnsidansı

AF, KABG operasyonunun sık görülen bir komplikasyonu olup, önemli morbidite ve mortalite nedenidir (87). Genellikle postoperatif 2 nci gün ortaya çıkar. Büyük ölçekli bir çalışmada KABG sonrası AF gelişim oranı % 32,3 olarak bulunmuştur (88). Postoperatif AF' nin patogenezinde sistemik enflamatuvar cevap önemli rol oynar (89). Postoperatif AF gelişimi için ileri yaş major risk faktörlerinden biridir (90,91). Diğer risk faktörleri arasında preoperatif AF hikayesi, KOAH' nın bulunması, entübasyon süresinin uzun olması, uzamış AKK süresi, renal yetmezlik ve YBÜ' nde transfüze edilen kan miktarının yüksekliği sayılabilir (88,92,93). Postoperatif mediastinal drenaj miktarı arttıkça, AF gelişme riski artar (94). KABG operasyonu uygulanan 40 hasta üzerinde yapılan ve topikal hipotermi uygulamasının etkisini araştıran bir çalışmada, AF gelişmesi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (78). Çalışmamızda, topikal uygulama yapılan hastaların %24' ünde (n=6) AF görülürken, topikal uygulama yapılmayan hastaların %4' ünde (n=1) AF görüldü ($p<0,05$). Uygun antiaritmik tedavi ile tüm hastalarda sinüzal ritim restore edildi. Hastalar bahsi geçen risk faktörleri açısından homojen olarak dağıtılırken, AF' ye giren hastalar incelendiğinde AKK süreleri, entübasyon süreleri, toplam drenajları ve transfüzyon ihtiyaçları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Bu sonuçlar da göz

önüne alındığında, mevcut AF gelişiminin topikal hipotermi uygulamasına sekonder olduğunu düşünüyoruz.

AF un yanı sıra, çalışmamızda topikal hipotermi uygulanan hasta grubunda bir hastada VF, her iki grupta da birer hastada SVT gözlemlendi. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, topikal hipotermi uygulaması ile aritmi gelişimi arasındaki bağlantının bir göstergesi olarak kabul edilebilir.

5.5. Drenaj ve Transfüzyon Miktarları, Re-Eksplorasyon Oranları

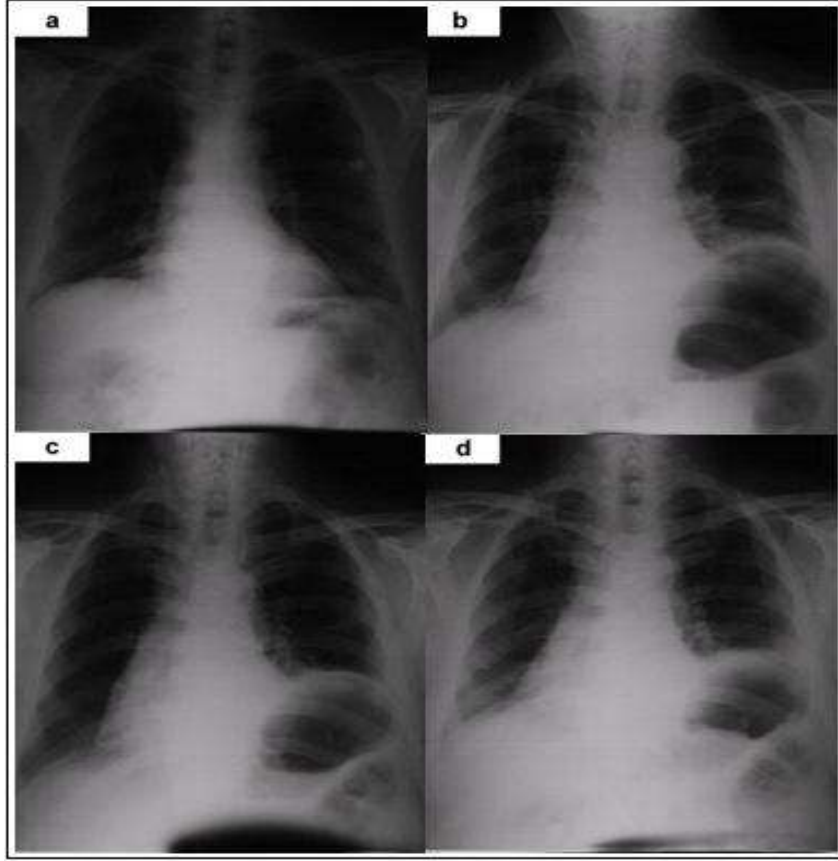
Açık kalp ameliyatı geçiren hastaların yaklaşık %3 ünde erken dönemde kanama veya diğer nedenlerle re-eksplorasyon uygulanmaktadır (95). Açık kalp ameliyatları sonrası, saatte 100 ml üzerindeki kanamalar en sık ortaya çıkan re-eksplorasyon endikasyonudur. KABG cerrahisi sonrası, ilk 24 saatte, 800-1200 ml kanamalar normal sınırlar içerisinde kabul edilebilir (95). Açık kalp ameliyatları sonrası meydana gelen kanamaların çoğunda cerrahi olarak düzeltilebilen nedenler mevcuttur. Ancak operasyon sonrası gelişen kanamaların etyolojik faktörleri arasında heparinin eksik nötralizasyonu, trombositopeni, hiperfibrinolizis, izole pıhtılaşma faktörü eksiklikleri ve dissemine intravasküler koagülopati (DIC) nin de olabileceği akılda tutulmalıdır. Yapılan bir çalışmada normotermik KPB in, hipotermik KPB a oranla, postoperatif dönemde daha az mediastinal drenaja neden olduğu gösterilmiştir (96). Bizim çalışmamızda her iki grupta da hafif hipotermi uygulanması nedeniyle böyle bir farklılık gözlenmedi.

Abacılar ve arkadaşları (3) postoperatif mediastinal drenaj ile TNF- α düzeyleri arasında pozitif bir ilişki saptamışlardır. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p>0,05$) çalışmamızda topikal hipotermi grubunda mediastinal drenaj miktarının daha fazla olmasının, bazal, iskemi ve reperfüzyon dönemi TNF- α düzeylerinin diğer gruba göre daha yüksek olması ile ilişkili olabileceği sonucuna vardık.

Yapılan bir çalışmada sıcak kalp cerrahisi uygulamalarında transfüzyon sıklığının arttığı bildirilmiştir (79). Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı olmasa da normotermi grubunda daha fazla kan transfüzyonu gereği doğmuştur ($764 \pm 462,7$ e karşı $848 \pm 476,2$, $p>0,05$).

5.6. Diyafram Patolojileri

Çalışmamızda iki grup arasında diyafram paralizisi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulduk (%28 e karşı %0 ($p<0,01$)). Bu durumun frenik sinir hasarına bağlı olduğunu düşünüyoruz. İnsanlarda tidal volüme %30-60 arasında değişen oranlarda katkısı bulunmakta olan ve paralizisi durumunda plevral effüzyon, torasentez ihtiyacı ve atelektazi gibi sekonder komplikasyonların gelişme sıklığı artan diyafram kası, frenik sinir tarafından innerve edilmektedir. C3-C6 anterior boynuzlarından köken alan, torasik kaviteye girişte internal meme arteri (IMA) nin medial ve posteriorunda seyreden ve daha sonra perikardiyal kesenin lateral yüzünde seyrederak diyafram kasına ulaşan bu sinir, aslında kalp cerrahisi esnasında zedelenmeye oldukça müsaittir. Beslenmesi, IMA nın subklaviyan arterden ayrıldığı noktadan itibaren 4 cm lik segmentinden ayrılan perikardiyofrenik arter ile olmaktadır (97). LIMA diseksiyonu sırasında bu arterin ya da sinirin zedelenmesi direk olarak hasar yaratabileceği gibi, anastomoz sonrası LIMA pedikülünü serbestleştirmek için yapılan parsiyel perikardiyotomilerde de sinir hasarı oluşabilir. Soğuk uygulamasına bağlı oluşan hasarlar ise frenik sinirin demiyelinizasyonuna bağlı olarak görülür ve çoğunlukla bir yıl içerisinde geri dönüşlüdür (25). Kardiyak cerrahi sonrası frenik sinir hasarı sıklığı literatürde %2-17 olarak bildirilmektedir (98). Topikal hipotermi uygulanan ve uygulanmayan hastaları karşılaştıran 505 hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada diyafram paralizisi oranı, topikal hipotermi uygulanan grupta %25, topikal hipotermi uygulanmayan grupta %2 ($p<0.0001$) olarak saptanmıştır (25). Çalışmamız süresince her iki grupta da LIMA diseksiyonu sırasında frenik sinire maksimum özen gösterildi ve birinci interkostal arter koter ile değil klip ile devaskülarize edildi. Yine her iki grupta hastalardan bazılarında frenik sinir korunarak parsiyel perikardiyotomi yapıldı. Kayıt altına alınan bu hastalar postoperatif dönemde diyafram paralizisi gelişmiş olan hastalar ile karşılaştırıldı ve aralarında bir korelasyon olmadığı gözlemlendi. Tüm bu veriler ışığında çalışmamızda gelişen diyafram paralizilerinin, topikal hipotermi uygulamasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Çalışmamızda diyafram paralizisi gözlenen bir olgunun direk grafileri Resim 5.1 de gösterilmiştir.



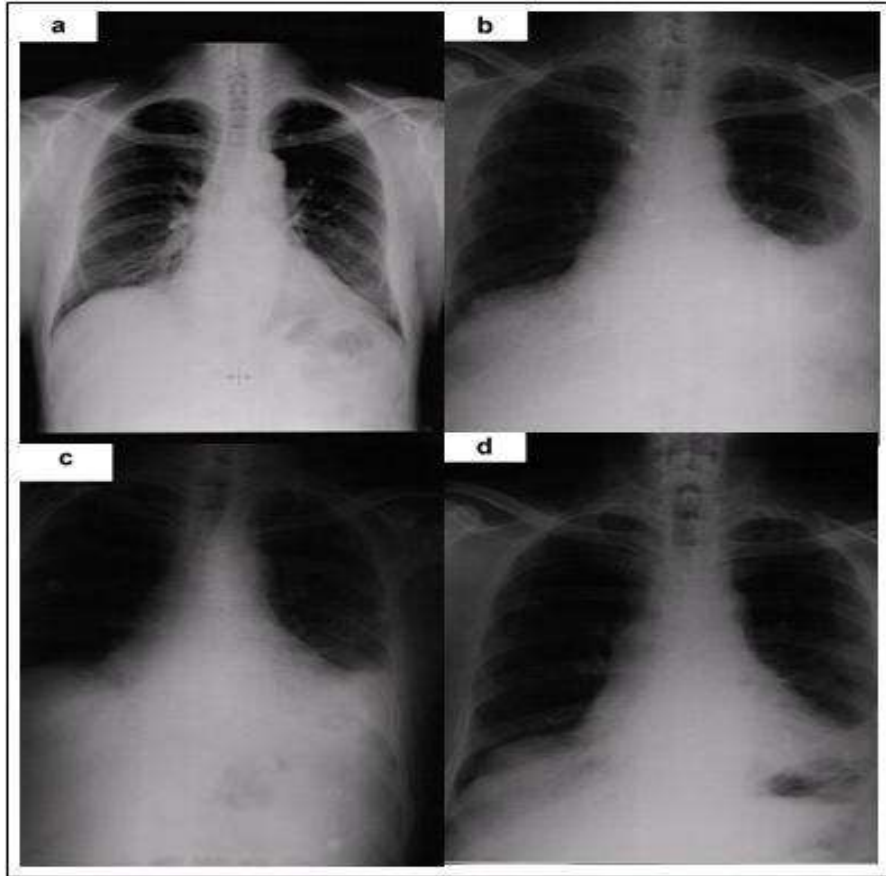
Resim 5.1. Postoperatif dönemde diyafram paralizi gelişmiş bir olgunun direk grafi görüntüleri. a) Preoperatif dönem, b) Postoperatif 2 nci gün, c) Postoperatif 7 nci gün, d) Kontrol muayenesi esnasında kaydedilen grafilere aittir.

Nikas ve arkadaşlarının yukarıda bahsedilen çalışmalarında (25) plevral effüzyon insidansı topikal hipotermi uygulanan grupta %60, diğer grupta %20 olarak bildirilirken, biz çalışmamızda gruplar arasında anlamlı bir fark saptamadık. Grup I de bir hastaya Grup II de iki hastaya postoperatif dönemde plevral ponksiyon yapılmış olup, bu olgulardan birisinin, işlem öncesi ve sonraki dönemlerinde kayıt altına alınmış direk grafileri Resim 5.2 de gösterilmiştir.

5.7. EKG deki Değişimler

Robicsek ve arkadaşları, topikal soğutma amacıyla kullanılan serum fizyolojik solüsyonunun hipotermi nedeniyle hiperosmolar hal aldığını ve bu

durumda gelişen rölatif hiperosmolarite sonucunda kardiyak miyositlerin sıvı kaybettiğini bildirmektedir. Bu çalışmaya göre, dehidratasyonun devam etmesi durumunda hücre yüzeyindeki protoplazmik yapı zamanla bozulur, hücre membranı zayıflar, yüzey proteinleri denatüre olur ve süreç hücre ölümüne kadar ilerler (99). Corno ve arkadaşları ise yaptıkları bir çalışmada, topikal hipotermi uygulamasının, hipotermik–osmolar etki ile epikardiyal ödeme neden olduğunu savunurken, önceki çalışmadan farklı olarak oluşan patolojinin, miyokardiyal fonksiyon bozukluğu oluşturmaksızın, EKG de geçici ST segment yüksekliklerine neden olduğunu bildirmişlerdir (100). Bizim çalışmamızda ise EKG ve ekokardiyografik verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p>0,05$).



Resim 5.2. Postoperatif dönemde plevral effüzyon nedeni ile ponksiyon uygulanan bir olgunun direk grafi görüntüleri. a) Preoperatif dönem, b) Ponksiyon öncesi, c) Ponksiyon sonrası, d) Kontrol muayenesi esnasında kaydedilen grafilere aittir.

5.8. Diğer Parametreler

Çalışmamızda her iki grup arasında entübasyon ve mekanik ventilasyon ihtiyacı, pozitif inotropik destek ihtiyacı, yoğun bakım ünitesinde kalış süreleri ve hastanede yatma süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hiçbir hastada postoperatif serebrovasküler olay, diyaliz gerektiren yeni gelişmiş renal yetmezlik, enfeksiyon gibi sekonder komplikasyonlar gözlenmedi. Bu nedenle topikal soğuk uygulamasının, gerek sayılan morbidite faktörleri, gerekse maliyet hesabı açısından bir kazanç sağlamadığı sonucuna ulaştık.

Perioperatif MI, KABG ameliyatlarından sonra % 2 ile % 5 arasında görülür (101). En sık nedenleri arasında yetersiz miyokardiyal koruma, inkomplet revaskülarizasyon, greftler ile ilgili teknik sorunlar sayılabilir. Ulusan ve arkadaşları, 300 vakayı içeren bir çalışmada, perioperatif MI oranını % 8,3 olarak saptamışlardır (102). Biz çalışmamızda perioperatif MI gözlemedik.

5.9. Mortalite Oranları

Perioperatif mortalite, ameliyat sırasında veya ameliyatı takip eden 30 gün içerisindeki ölümler olarak kabul edilmekte olup, çoğunlukla primer kardiyak yetmezlik, perioperatif MI ve nörolojik komplikasyonlara bağlıdır (95). Perioperatif mortalite için risk faktörleri; yaş, cinsiyet, eşlik eden hastalıklar, miyokardiyal iskeminin şiddeti, miyokardiyal fonksiyonların derecesi gibi preoperatif faktörler ile, cerrahın deneyimi, KPB ve AKK süresi, miyokardiyal korumanın yeterliliği, revaskülarizasyonun başarısı, doğru greft seçimi gibi ameliyat ile ilgili faktörler olmak üzere iki kategoride ele alınabilir (95).

Hamulu ve arkadaşlarınca yapılmış olan bir çalışmada, açık kalp cerrahisinde preoperatif dönemde var olan kardiyak disfonksiyonun önemli bir risk faktörü olduğu ve preoperatif EF si % 35'in altında olan vakalarda, mortalite ve morbiditenin ciddi oranda yüksek olduğu bildirilmiştir (103). Bu nedenle, preoperatif EF'si % 35' in altında olan hastaları çalışmamıza dahil etmedik.

Tönz ve arkadaşlarının (85) sistemik normotermik KPB'da, kardiyak hipotermi ve kardiyak normotermi tekniklerini karşılaştırdıkları bir çalışmada - bizim çalışmamıza benzer şekilde - iki grup arasında perioperatif mortalite oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda topikal hipotermi uygulanan, diyabetik ve hipertansif, 58 yaşındaki bir erkek hasta postoperatif 18 nci günde solunum arresti ve ardından gelişen kardiyak arrest nedeniyle kaybedildi. Bu hastanın preoperatif değişkenleri, miyokardiyal fonksiyonları, revaskülarize edilen hedef damar sayısı ve operasyona yönelik diğer değişkenleri (AKK süresi, KPB süresi, kardiyopleji miktarı vb.) incelendiğinde, gerek dahil olduğu grupta gerekse diğer grupta elde edilen ortalama veriler ile herhangi bir korelasyon saptamadık.

Çalışmanın geneli itibari ile bakıldığında, preoperatif ve intraoperatif veriler, revaskülarize edilen damar sayıları, kullanılan greft sayı ve türleri gibi kritik noktalarda gruplar arası randomizasyon homojen olarak sağlandı. Bu nedenle istatistiksel olarak anlamlı saptanan birçok değişkenin klinik sonuçlarının da önemli ve anlamlı olduğunu düşünmekteyiz.

SONUÇ VE ÖNERİLER

6.1. Sonuç

Bu tez çalışmasında, kliniğimizde hafif hipotermik KPB altında izole KABG operasyonu uygulanan toplam 50 hastada topikal hipotermi uygulamasının postoperatif kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir.

1. Grupların operasyonel verileri incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yaratacak ve çalışma sonuçlarını etkileyebilecek düzeyde farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
2. Grup I de AKK 8 nci saatte alınan kan örneklemeğinde Troponin I değerinin anlamlı oranda yüksek olduğu ($1,475 \pm 0,719$ e karşı $1,09 \pm 0,604$) saptandı ($p<0,05$).
3. Grup II de iskemi ve reperfüzyon döneminde alınan kan örneklemelerinde miyogloblin değerlerinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu (sırasıyla $105,06 \pm 53,35$ e karşı $137,02 \pm 50,49$ ve $199,068 \pm 88,52$ e karşı $253,22 \pm 69,395$) saptandı ($p<0,05$).
4. Grup I de iskemi döneminde alınan kan örneklemeğinde TNF- α düzeyinin anlamlı oranda daha fazla olduğu ($9,556 \pm 0,879$ e karşı $8,577 \pm 0,676$) saptandı ($p<0,001$).
5. Her iki gruptan alınan kan örneklerinin zamana bağlı değişimleri çok değişkenli analiz ile incelendiğinde, C3 ve TNF- α değerlerindeki değişimlerin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi (sırasıyla $p<0,05$ ve $p<0,001$).
6. Çalışmaya katılan hastaların postoperatif dönemdeki pozitif inotropik farmakolojik ajan ihtiyaçları açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$).
7. Grup II deki hastalarda kalbin spontan olarak sinüzal ritimde çalışma oranı anlamlı olarak yüksek (%32 e karşı %80) saptandı ($p<0,01$).
8. Grup I deki 4 hastada (%16) postoperatif dönemde İABP ihtiyacı saptanırken, Grup II deki hiçbir hastada İABP gerekliliği olmadı ($p<0,05$).

9. Grup I deki 6 hastada postoperatif dönemde AF gelişirken (%24), Grup II deki, bir hastada AF ritmi gözlemlendi (%4). Tüm disritmiler uygun antiaritmik tedavi ile sinüzal ritime restore olurken, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0,05$).
10. Gruplar arasında total drenaj, transfüzyon ihtiyacı ve re-eksplorasyon gereklilikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
11. Grup I deki 7 hastada diyafram paralizisi gözlenirken (%28), Grup II de hiçbir hastada diyafram patolojisi gözlenmedi ($p<0,01$). Gruplar arasında bu farkı yaratabilecek parsiyel perikardiyotomi yapılma oranları karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
12. Hastaların, entübasyon süreleri, YBÜ'nde kalış süreleri, hastanede yatış süreleri ve diğer postoperatif komplikasyonları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,05$).
13. Grup I deki bir hastada operatif mortalite gözlenirse de istatistiksel olarak anlamlı farklılık olarak değerlendirilmedi ($p>0,05$).

6.2. Öneriler

Çalışmamız sonucunda izole KABG operasyonu uygulanan hastalarda, topikal hipotermi uygulamasının, kardiyak miyositlerde daha fazla enflamasyona neden olması (C3 ve TNF- α zamana bağlı değişkenlerinin yorumlanmasıyla), AKK kaldırılması sonrası daha sık defibrilasyon ihtiyacına, postoperatif dönemde daha fazla İABP ihtiyacına ve daha sık AF'na neden olması ve ekstrakardiyak olarak daha fazla diyafram patolojilerine neden olması sebepleri ile faydalı bir uygulama olmadığı sonucuna vardık. Bu nedenle başta koroner arter baypas cerrahisi olmak üzere açık kalp cerrahisi uygulanacak hastalarda topikal hipotermi uygulanmamasını önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri 1.3 Türk Kardiyoloji Derneği 14.
2. Lango R, Anisimowicz L, Siebert J, Rogowski J, Bakowska A, Mrozinski P, et al. IL- 8 concentration in coronary sinus blood during early coronary reperfusion after ischemic arrest. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:550-4.
3. Abacilar F, Dogan OF, Duman U, Ucar I, Demircin M, Ersoy U, et al. The changes and effects of the plasma levels of tumor necrosis factor after coronary artery bypass surgery with cardiopulmonary bypass. Heart Surg Forum 2006; 9:703-9.
4. Wan S, Izzat BM, Lee WT, Wan PY, Tang SLN, Yim CPA. Avoiding cardiopulmonary bypass in multivessel CABG reduces cytokine response and myocardial injury. Ann Thorac Surg 1999; 68:52-7.
5. Morishige N, Tashiro T, Yamada T, Kimura M. Retrograde continuous warm blood cardioplegia reduces oxidative stress during coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2002; 8:31-7.
6. Kirklin JW, Barrat-Boyes BG. Hypothermia, circulatory arrest and cardiopulmonary bypass. Cardiac Surgery, 3 rd ed. Philadelphia: Churchil Livingstone, 2003:66-130.

7. Duran E, Halıcı Ü. Dünyada kalp-damar cerrahisinin tarihçesi. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.3-13.
8. Sarıbülbül O. Kalp Akciğer Makinası – Ekstrakorporeal Dolaşım. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.1047-74.
9. Büket S, Engin Ç, Uç H. Kardiyopulmoner Bypass. In: Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarioğlu T, eds. Kalp ve Damar Cerrahisi. Ankara: MN Medikal ve Nobel,2004: 115-150.
10. Hammon JW. Extracorporeal Circulation. In: Cohn LH, edt. Cardiac Surgery In the Adult. Third edition. New York: Mc Graw Hill Companies, 2008: 349-414.
11. Us MH, Pekediz A, Özal E, İnan K, Duran E, Öztürk ÖY. Influence of cell-saver use on postoperative hematologic parameters. Koşuyolu Heart Journal 2000; 4:110-4.
12. Erdoğan HB, Eren E, Yakut C. Kardiyopulmoner Bypass ve İdamesi. Tur J CardVasc Surg 2004;5, 155-165.
13. Gordon Rj, Ravin M, Rawitscher RE, Daicoff GR. Changes in arterial pressure, viscosity and resistance during cardiopulmonary bypass. J ThoracCardiovasc Surg 1975;69:552-561.

14. Johnson SL. The history of cardiac surgery. Baltimore: John Hopkins Pres, 1070:121.
15. Brister SJ, Ofosu FA, Buchanan MR. Thrombin generation during cardiac surgery: is heparin the ideal anticoagulant? *Thromb Haemost* 2;70(2):259-62,1993.
16. Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med*: 332:1374, 1995.
17. Warkentin TE, Levine MN, Hirsch J et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients treated with low-molecular-weight heparin or unfractionated heparin. *N Engl J Med* 332:1330, 1995.
18. Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC, et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* 41:193,1986.
19. Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW, Stewart RW, Samuelson P: Relationship of whole body oxygen consumption to perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 83:239,1982.
20. Christakis GT, Fremes SE, Koch JP et al: Determinants of low systemic vascular resistance during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 58:1040-1049, 1994.

21. Swain JA, McDonald TJ, Griffith PK, Balaban RS, Clark RE, Ceckler T. Low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass protects the brain. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102:76-84.
22. Jonas RA: Optimal pH strategy for hypothermic circulatory arrest [editorial]. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 121:204.
23. Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, et al: Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. Anesth Analg 1987; 66:825.
24. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.1091-106.
25. Nikas DJ, Ramadan FM, Elefteriades JA. Topical hypothermia: ineffective and deleterious as adjunct to cardioplegia for myocardial protection. Ann Thorac Surg 1998; 65:28-31.
26. Canbaz S, Turgut N, Halici U, Balci K, Ege T, Duran E. Electrophysiological evaluation of phrenic nerve injury during cardiac surgery a prospective, controlled, clinical study. BMC Surg 2004; 14;4:2.
27. Saçar M, Güler A. Kalp Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma Yöntemleri. Anatol J Clin Investig 2008;2(1):47-57.

28. Silverman NA. Myocardial oxygen consumption after reversible ischemia. J Cardiac Surg 9 (Suppl):465, 1994.
29. Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. J Thorac Cardiovas Surg 1977;73:87-94
30. Kumar Cotran Robbins. Hücre Zedelenmesi ve Adaptasyon. Çevikbaş U (Editör). Temel Patoloji. İkinci Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 1995: p.3-24.
31. Ege T. Kalp ve Damar Hastalıklarında İskemi-Reperfüzyon Hasarı. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.197-215.
32. Buckberg GD, Fixler DE, Archie JP, Hoffman JI. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteries. Circ Res 1972;30:60-81
33. Luss H, Schafers M, Neumann J, et al. Biochemical mechanisms of hibernation and stunning in the human heart. Cardiovasc Res 2002;56:411-21.
34. Ömeroğlu SN, Güler M, Yakut C. Miyokardiyal koruma. T Klin Kalp Damar Cer Derg 2004;5:166-174.

- 35.** Fallavollita JA, Malm BJ, Canty JM Jr. Hibernating myocardium retains metabolic and contractile reserve despite regional reductions in flow, function, and oxygen consumption at rest. *Circ Res* 2003;10:48-55.
- 36.** Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21
- 37.** Weman SM, Karhunen PJ, Pentilla A, Jarvinen AA, Salminen US. Reperfusion injury associated with one-fourth of deaths after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;70:807-812.
- 38.** Ihnken K, Winkler A, Schlensak C, Sarai K, Neidhart G, Unkelbach U, et al. Normoxic cardiopulmonary bypass reduces oxidative myocardial damage and nitric oxide during cardiac operations in the adult. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116:327- 34.
- 39.** Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Alfieri O, Visioli O. Myocardial damage during ischaemia and reperfusion. *Eur Heart J* 1993; 14:25-30.
- 40.** Prasad K, Kalra J, Bharadwaj B, Chaudhary AK. Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am Heart J* 1992; 123:37-45.
- 41.** Das DK, Engelman RM, Rousou JA, et al. Pathophysiology of superoxide radical a potential mediator of reperfusion injury in pig hearts. *Basic Res Cardiol* 81:155, 1986

42. Moore GW, Hutchins GM. Coronary artery bypass grafts in 109 autopsied patients, statistical analysis of graft and anastomosis patency and regional myocardial injury. JAMA 1981;246:1785-1789
43. Nesher N, Zisman E, Wolf T, Sharonv R, Bolotin G, David M, et al. Strict thermoregulation attenuates myocardial injury during coronary artery bypass graft surgery as reflected by reduced levels of cardiac-specific troponin I. Anesth Analg 2003; 96:328-35.
44. Shirai T, Rao V, Weisel RD, Ikonomidis JS, Hayashida N, Ivanov J, et al. Antegrade and retrograde cardioplegia: alternate or simultaneous? J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 112:787-96.
45. Carrier M, Pelletier LC, Searle NR. Does retrograde administration of blood cardioplegia improve myocardial protection during first operation for coronary artery bypass grafting? Ann Thorac Surg 1997; 64:1256-61.
46. Dar MI. Cold crystalloid versus warm blood cardioplegia for coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2005;11:382-5.
47. Beyersdorf F, Allen BS, Buckberg GD. Myocardial protection with integrated blood cardioplegia. Advanced Therapy in Cardiac Surgery; Franco KL, Verrier ED, editors. BC Decker Inc, Hamilton-London-St Louis, pp: 38-50, 1999

48. Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R, Fremes SE Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation*. 2006 Jul 4;114(1 Suppl):I331-8
49. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008 May;7(3):491-8. Epub 2008 Mar 13.
50. Polat B, Sarioğlu T, Kınöğlu B, Bakay C, Akçevin A, Aytaç A. Açık Kalp Cerrahisinde, Terminal Sıcak Kan Kardiyoplejisinin Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarını Önlemedeki Yeri. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1994; 2:221-7.
51. Çatalyürek H, Oto Ö, Hazan E, Metin K, Slistreli E, Açıklı U, ve ark. Soğuk Kan Kardiyoplejisi Tekniğinde Hot Shot Sıcak Uygulaması: Her Zaman Gerekli mi? *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 1998; 6:457-64.
52. Ozcan V, Beşoğlu Y, Tünerir B, Dernek S, Erden T, Ozdemir C, ve ark. The effect of glutamate and aspartate on myocardial protection at cardiopulmonary bypass. *Anadolu Kardiyol Derg* 2004; 4:114-9.
53. Colagrande L, Formica F, Porta F, Martino A, Sangalli F, Avalli L, et al. Reduced cytokines release and myocardial damage in coronary artery bypass patients due to Larginine cardioplegia supplementation. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:1256-61.

54. Hazan E, Uğurlu B, Metin K, Saydam N, Silistireli E, Sarıosmanoğlu N, ve ark. Kardiyopleji Sıvısına L Karnitin Eklenmesinin Miyokard Koruması Üzerine Etkileri. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 2002; 10:131-4.
55. Bojar RM. Myocardial protection In: Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2005; 4: 205-17.
56. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P, eds. Heart Disease. 6 th edition. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company, 2001: 1114-1231.
57. Apple FS: Creatine kinase isoforms and myoglobin: Early detection of myocardial infarction and reperfusion. Coron Artery Dis 10:75-79,1999.
58. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of clinical biochemistry standards of laboratory practice: Recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery disease. Clin Chem 45:1104-1121,1999.
59. Jacquet L, Noirhomme P, Khoury EG, Goenen M, Philippe M, Col J, et al. Cardiac Troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. Eur J Cardiothorac Surg 1998; 13:378-84.
60. Mansuroğlu D, Kıralı K, Yakut C. Kardiyopulmoner Bypass Sırasındaki Enflamatuvar Yanıt: Hücresel Yanıt, Enflamasyonun Diğer

Mediatörleri, Akut Enflamasyonun Kontrolü. Tur J CardVasc Surg 2004;5, 183-196.

61. Buqajski P, Kalawski R, Balinski M, Wysocki H, Olsewski R, Szczepanik A, et al. Plasma-mediated stimulation of neutrophil superoxide anion production during coronary artery bypass grafting: role of endothelin-1. Thorac Cardiovasc Surg 1999; 47:144-7.
62. Kalawski R, Balinski M, Buqajski P, Wysocki H, Olsewski R, Siminiak T. Stimulation of neutrophil activation during coronary artery bypass grafting: comparison of crystalloid and blood cardioplegia. Ann Thorac Surg 2001; 71:821-37.
63. Walport MJ. Complement. N Eng J Med 2001;344:1058.
64. Fung M, Loubser PG, Ündar A, et al. Inhibition of complement, neutrophil, and platelet activation by an antifactor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;122:113-122.
65. Dreyer WJ, Smith CW, Entman ML. Neutrophil activation during cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:763.
66. Kawahito K, Kawahami M, Fujiwara T, et al. Interleukin-8 and monocyte chemotactic activating factor responses to cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110:99-102.

67. Borregaard N, Cowland JB. Granules of the human neutrophilic polymorphonuclear leukocyte. *Blood* 1997;89:3503-21.
68. Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992;54:1236-43.
69. Richter JA, Meisner H, Tassani P, et al. Drew-Anderson technique attenuates systemic inflammatory response syndrome and improve respiratory function after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999;69:77-83.
70. Menasché PH: The systemic factor: The comparative roles of cardiopulmonary bypass and off-pump surgery in the genesis of patient injury during and following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2260-5.
71. De Zwaan C, van Dieijen-Visser MP, Hermens WT. Prevention of cardiac cell injury during acute myocardial infarction: possible role for complement inhibition. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3:245-51.
72. Smith PK, Carrier M, Chen JC, Haverich A, Levy JH, Menasche P, et al. Effect of pexelizumab in coronary artery bypass graft surgery with extended aortic cross-clamp time. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:781-8.
73. Haverich A, Shernan SK, Levy JH, Chen JC, Carrier M, Taylor KM, et al. Pexelizumab reduces death and myocardial infarction in higher risk cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:486-92.

74. Rinder CS, Rinder HM, Johnson K, et al. Role of C3 cleavage in monocyte activation during extracorporeal circulation. *Circulation* 1999;100:553-558.
75. Bronicki RA, Backer CL, Baden HP, Mavrodis C, Crawford SE, Gren TP. Dexamethasone reduces the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2000;69:1490-1495.
76. Cassese M, Martinelli G, Nasso G et al. Topical Cooling for Myocardial Protection: The Results of a Prospective Randomized Study of the "Shallow Technique". *J Card Surg* 2006;21:357-362.
77. Minatoya K, Okabayashi H, Shimada I, Tanabe A, Nishina T, Nandate K, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia for CABG: extended interval of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:74-6.
78. Çakır H., Koroner arter "bypass" greft cerrahisinde uygulanan normotermik kardiyopulmoner "bypass"ta kardiyak Hipotermi ve normotermimin miyokardiyal hasar üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. Tıpta Uzmanlık Tezi, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı, Edirne, 2007.
79. Yau TM, Ikonmidis JS, Weisel RD, Mickle DA, Ivanov J, Mohabeer MK, et al. Ventricular function after normothermic versus hypothermic cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:833-44.

- 80.** Gerhard Wimmer-Greinecker, Georg Matheis, Sven Martens, Gerhard Oremek, Ulf Abdelrahman, Anton Moritz: Synthetic protein treated versus heparin coated cardiopulmonary bypass surfaces: similar clinical results and minor biochemical differences: Eur J Cardio Thorac Surg (1999) 15; 1-7.
- 81.** Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, Cusimao RJ, Slutsky AS. Warm heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101: 269–74.
- 82.** de Souza CF, de Souza Brito F, De Lima VC, De Camargo Carvalho AC. Percutaneous mechanical assistance for the failing heart. J Interv Cardiol. 2010 Apr;23(2):195-202. Epub 2010 Mar 12. Review.
- 83.** Papaioannou TG, Stefanidis C. Basic principles of the intraaortic balloon pump and mechanisms affecting its performance. ASAIO J 2005;51:296–300.
- 84.** Johnson MD, Normam, JC, et al. Retrospective analysis of 286 patients requiring circulatory support with the intra-aortic balloon pump. Tex Heart Inst J 2005;32(1):61–69.
- 85.** Tönz M, Mihaljevic T, Pasic M, von Segesser LK, Turina M. The warm versus cold perfusion controversy: a clinical comparative study. Eur J Cardiothorac Surg 1993; 7:623-7.

- 86.** Calafiore AM, Teodori G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G, et al. Intermittent antegrade warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:398-402.
- 87.** Maisel WH, Rawn JD, Stevenson WG. Atrial fibrillation after cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2001; 18:1061-73.
- 88.** Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, et al. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA* 2004; 14:1720-9.
- 89.** Ishida K, Kimura F, Imamaki M, Ishida A, Shimura H, Kohno H, et al. Relation of inflammatory cytokines to atrial fibrillation after off-pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:501-545.
- 90.** Nisanoglu V, Erdil N, Aldemir M, Ozgur B, Berat CH, Yologlu S, et al. Atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting in elderly patients: incidence and risk factor analysis. *Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 55:32-8.
- 91.** Zaman AG, Archbold RA, Helft G, Paul EA, Curzen NP, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery: a model for preoperative risk stratification. *Circulation* 2000; 28:1403-8.

92. Koch CG, Li L, Van Wagoner DR, Duncan AI, Gillinov AM, Blackstone EH. Red cell transfusion is associated with an increased risk for postoperative atrial fibrillation. *Ann Thorac Surg* 2006; 82:1747-56.
93. Edgerton JR, Herbert MA, Prince SL, Horswell JL, Michelson L, Magee MJ, et al. Reduced atrial fibrillation in patients immediately extubated after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2006; 81:2121-6.
94. Canbaz S, Ege T, Sunar H, Çıkırıkçioğlu M, Edis M, Duran E. Koroner arter cerrahisi sonrası atrial fibrillasyon gelişimindeki belirleyicilerin irdelenmesi. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2000; 8:767-70.
95. Bakalım T. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Sık Karşılaşılan Komplikasyonlar. Duran E (Editör). *Kalp ve damar cerrahisi*. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.1151-62.
96. Boldt J, Knothe C, Welters I, Dapper FL, Hempelmann G. Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: do changes in coagulation differ? *Ann Thorac Surg* 1996; 62:130-5.
97. O'Brien JW, Johnson SH, VanSteyn SJ, et al: Effects of internal mammary artery dissection on phrenic nerve perfusion and function. *Ann Thorac Surg* 1991;52:182-188.
98. F. Tripp H, Bolton JWR. Phrenic nerve injury following Cardiac Surgery: A Review. *J Card Surg* 1998;13:218-223.

99. Robicsek F, Duncan GD, Rice HE, Robicsek SA. Experiments with a bowl of saline: the hidden risk of hypotermic-osmotic damage during topical cardiac cooling. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:461-466.
100. Corno A, Zoia E, Santoro F, Camesasca C, Biagioli B, Grossi A. Epicardial damage induced by topical cooling during pediatric cardiac surgery. Br Heart J 1992;67:174-176.
101. Sönmez B, Arbatlı H, Demirsoy E, Yağan N, Yılmaz O, Arpaz M, ve ark. Koroner Arter Hastalığının Cerrahi Tedavisi. Duran E (Editör). Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: p.1343-400.
102. Uluşan G, Güzelsoy D, Aytaç A, Demiroğlu C. Koroner Bypass Cerrahisinde Perioperatuvar Miyokard İnfarktüsü. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 1999; 1:31-7.
103. Hamulu A, Özbaran M, Atay Y, Pasacioğlu H, Aras I, Buket S, ve ark. Koroner Bypass Ameliyatında Mortalite ve Morbiditeye Etki Eden Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Değerlendirilmesi. Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg 1995; 3:245- 52.

EKLER

HİZMETE ÖZEL

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI
ANKARA

29 Nisan 2011

Y. ETİK KRL : 1491 - 11/1539

KONU : GATA Etik Kurulu

Tıp. Yzb. Murat KADAN

"Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Topikal Hipotermi Uygulamasının Post Operatif Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Olan Etkisi" başlıklı, tek merkezli, tutum belirleme çalışması olan araştırma projeniz ile ilgili, GATA Etik Kurulu'nun kararı EK'tedir.

Rica ederim.



Adnan ATAÇ
Profesör Doktor Eczacı Albay
GATA Etik Kurulu Başkanı

EK :
1 Adet Etik Kurul Raporu

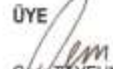
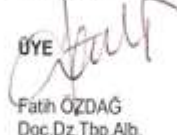
HİZMETE ÖZEL

T.C.
GENELKURMAY BAŞKANLIĞI
GÜLHANE ASKERİ TIP AKADEMİSİ KOMUTANLIĞI
ETİK KURUL TOPLANTI RAPORU

OTURUM NO : 172
OTURUM TARİHİ : 21 Nisan 2011
OTURUM BAŞKANI : Prof. Dr. Ecz. Kd. Alb. Adnan ATAÇ
OTURUM SEKRETERİ : Prof. Tbp. Kd. Alb. Ali Uğur URAL

GATA Etik Kurulu'nun 21 Nisan 2011 günü yapılan 172. oturumunda, GATA Kalp Damar Cerrahisi AD'dan Tbp. Yzb. Murat KADAN'ın sorumlu araştırmacılığını yaptığı "Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Topikal Hipotermi Uygulamasının Post Operatif Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Olan Etkisi" başlıklı, tek merkezli, tutum belirleme çalışması olan araştırma dosyası değerlendirildi.

Araştırma dosyasının amaç, yöntem ve yaklaşım bakımından etik ilkelere UYGUN olduğuna karar verildi.

BAŞKAN  Adnan ATAÇ Prof.Dr.Ecz.Alb.	ÜYE  Orhan KOZAK Prof.Hv.Tbp.Alb.	ÜYE  Cevat TAYFUN Prof.Dz.Tbp.Alb.	ÜYE  Ali Uğur URAL Prof.Tbp.Alb.
ÜYE  Y. Meng TUNCA Prof.Dz.Tbp.Alb.	ÜYE Toplantıya Katılmadı Ali ALBAY Prof.Tbp.Alb.	ÜYE  F. Mehmet MUTLU Prof.Tbp.Alb.	ÜYE Toplantıya Katılmadı Mükerrem SAFALI Prof.Tbp.Alb.
ÜYE  Serik GÜRAN Prof.Tbp.Alb.	ÜYE  Fuat TOSUN Prof.Tbp.Alb.	ÜYE  Mahir GÜLEÇ Prof.Tbp.Alb.	ÜYE  Fatih ÖZDAĞ Doç.Dz.Tbp.Alb.
ÜYE  Aygül AKYÜZ Doç.Dr.Sağ.Alb.			

GÖNÜLLÜLERİ BİLGİLENDİRME VE OLUR (RIZA) FORMU ÖRNEĞİ

Bu katıldığınız çalışma bilimsel bir araştırma olup, araştırmanın adı “Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Topikal Hipotermi Uygulamasının Post Operatif Kardiyak Fonksiyonlar Üzerine Olan Etkisi” dir. 60 gönüllü hasta ile yapılması planlanmaktadır. Bu araştırma ile ilgili olarak hastanın uyması gereken herhangi bir sorumluluk veya kullanması gereken herhangi bir ilaç bulunmamaktadır. Açık kalp ameliyatı yapılması öncesinde hastalardan operasyon hazırlığı ve kalp fonksiyonlarının değerlendirilmesi amacıyla kan örnekleri alınmaktadır. Bu çalışmada sizden ayrıca kan örneği alınmayacak olup, halihazırda alınmış olan kan örneklerinden ekstra çalışmalar yapılacaktır.

Açık Kalp ameliyatları sırasında çoğu hastada kalp akciğer makinası kullanılır. Sadece sınırlı hasta grubunda kalp akciğer makinası kullanılmadan açık kalp ameliyatı uygulanabilir. Sizin için planlanan ameliyat, kalp akciğer makinasının kullanımını gerektiren bir ameliyat türüdür. Bu araştırma kalp akciğer makinası kullanılarak açık kalp ameliyatı yapılan hastalarda yapılan bir çalışmadır. Ancak sizin ameliyatınızda kalp akciğer makinasının kullanım gerekliliğinin bu araştırmayla hiçbir ilgisi yoktur. Kalp akciğer makinasının kullanım gerekliliği tamamen hastalığınız ile ilgilidir. Kalp akciğer makinesi altında iken hastanın özelliklerine göre bazı hastaların vücut ısısı düşürülür (hipotermi), bazı hastaların ise sistemik vücut ısısı düşürülmez (normotermi). Sizin ameliyat sırasında vücut ısıınızda yapılması planlanan değişikliklerin bu çalışmayla hiçbir ilgisi yoktur. Vücut ısıınızın düşürülüp düşürülmeyeceği tamamen hastalığınızın durumu ile ilgilidir. Kalp ameliyatları sırasında hastanın vücut ısısı her zaman 3 ayrı bölgeden ölçülür (Yemek borusu, makad ve kalp akciğer makinası üzerinde dolaşımı olan kandan). Bu çalışmada yer almanız durumunda vücut ısıınız makadınıza takılmış ısı ölçer ve kalp akciğer makinasından yapılacaktır. Vücut ısıınızın ölçülmesinin ya da ölçülme yönteminin bu çalışma ile bir ilgisi yoktur. Düşük sıcaklıkta yapılan ameliyatlarda kalbin bölgesel olarak soğutulması ya da soğutulmaması hastanın özellikleri dikkate alınarak cerrahın kararına kalmıştır. Dünya üzerinde, bu sıcaklıkta, kalbi bölgesel olarak soğutan merkezler olduğu gibi, soğutmadan da ameliyat yapan merkezler de vardır. Sizin ameliyatınızda vücudunuzun hangi sıcaklığa kadar düşürüleceği ya da kalbin bölgesel olarak soğutulması ya da soğutulmamasına hastalığınızın özelliğine göre ameliyatta, ameliyatı yapan cerrah tarafından karar verilecektir. Kalbinizin bölgesel olarak soğutulmasının ya da soğutulmaması gerekliliğinin bu çalışmayla ilgisi yoktur. Siz, ameliyat sonrasında, kalbinizin bölgesel olarak soğutulup soğutulmamış olmasına göre çalışma gruplarından birisine dahil edileceksiniz. Açık kalp ameliyatlarında zaten normalde de kullanılan iki teknikten birine, sizin hastalık özelliğinize göre ameliyatta karar verilecek olup, bu kararda araştırmanın ya da araştırmacının hiçbir etkisi olmayacaktır.

Kalp akciğer makinası ile açık kalp ameliyatı yapılırken kalp ve akciğerleriniz durdurulur. Ameliyat sırasında kalbinizin durdurulması gerekliliğinin bu çalışma ile hiçbir ilgisi yoktur. Bu tamamen hastalığınıza yönelik yapılan ameliyatın gerekliliğidir. Ameliyat esnasında kanın kalp akciğer makinası içerisinde pıhtılaşmaması için kan sulandırıcı ilaç (heparin) kullanılır. Ameliyat sonlandırılmadan hemen önce de bu ilacın etkisini kaldırıcı bir diğer ilaç (protamin) uygulanır. Bu ilaçların uygulanıp uygulanmamasının bu çalışma ile bir ilgisi yoktur. Ameliyatınızda zaten kalp akciğer makinası kullanılacağı için bu ilaçların kullanımı da zaten zorunludur. Bu ilaçların etkinliğinin gözlenmesi için tercihen kalbinizin sağ karıncığından, boynunuzun sağ kısmı ya da sağ köprücük kemiğinizin hemen altından takılmış ve kalbinizin sağ karıncığına kadar uzanan bir damar yolu üzerinden belirli aralıklar ile kan alımı yapılır. Bu kanların toplam miktarı 15-30 ml'dir. Bu kan alımı yapılmasının ya da belirtilen bölgelere damar yolu takılmasının bu çalışma ile bir ilgisi yoktur. Bu uygulamalar her açık kalp ameliyatında yapılması zorunlu uygulamalardır. Bu çalışmaya katılmanız durumunda sizden bahsedilen yol ile alınacak kanlardan ayrıca bazı araştırmalar yapılacaktır. Bu araştırma için alınan kan miktarında bir artış olmayacak ya da ek kan alınmayacaktır. Bu araştırmada kullanılan ameliyat teknikleri, sizin hastalığınız için planlanan tekniklerden hiçbir farklılık içermemekte olup, çalışmanın size bir yararı ve zararı yoktur.

Ameliyat sonrasında yoğun bakım ünitesinde, kandaki oksijen durumu, kan asitliği miktarı, kandaki bazı elementlerin (sodyum, potasyum vb.) durumlarını değerlendirmek amacıyla, hastaya ameliyatta takılmış olan bazı damar yollarından (arteriyal hat), kan

EK-B (devamı)

örnekleri alınmaktadır (arteriyal kan gazı örnekleme). Bu uygulama kalp cerrahisi yapılan her merkezde, hatta yoğun bakım ünitesinde takip edilen hemen her hastaya normal şartlarda yapılan rutin bir uygulamadır. Araştırmaya katılmayı kabul eden gönüllülere, bahsi geçen kan örneklerinden normalde çalışılan testler dışında bazı ek testler çalışılacaktır. Ancak bu amaçla hastadan hiçbir suretle ek kan alınmayacak, herhangi bir can yakıcı işlem uygulanmayacaktır.

Araştırma esnasında yapılacak ekstra kan çalışmalarında, sizi ilgilendirebilecek herhangi bir gelişme olduğunda, bu durum size veya yasal temsilcinize derhal bildirilecektir. Araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0 312 304 5210 numaralı hastane telefonundan ya da 0 506 544 85 41 numaralı cep telefonundan Dr. Murat KADAN' a ulaşabilirsiniz. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır; ayrıca, bu araştırmada yer almanız nedeniyle sizden veya bağlı bulunduğunuz sosyal güvenlik kuruluşundan ameliyatınızı gerektirdiği masraflar dışında hiçbir ücret istenmeyecektir. Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir yaptırım gerektirmediği gibi alacağınız sağlık hizmetinin kalitesinde bir değişikliğe de yol açmayacaktır. Araştırmacı, bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında, uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz, çalışma programını aksatmanız veya araştırmacının etkinliğini artırmak vb. nedenlerle sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Size ait tüm tıbbi bilgileriniz ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir. Sadece araştırma kontrolörleri, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Sizin isteğiniz dahilinde de kendinize ait tıbbi bilgiler araştırmacı tarafından size verilebilir.

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Ayrıca bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü detaylı açıklamalar da yapıldı. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllü olarak kabul ediyorum.

Gönüllünün,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin,

Adı-Soyadı:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Açıklamaları yapan araştırmacının,

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza:

Rıza alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin;

Adı-Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel.-Faks:

Tarih ve İmza: