



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ UYGULANAN
HASTALARDA DEKSMEDETOMİDİNİN
KARDİYOPROTEKTİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet BAKTİR

KAYSERİ – 2010



T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI

KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ UYGULANAN
HASTALARDA DEKSMEDETOMİDİNİN
KARDİYOPROTEKTİF ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet BAKTIR

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Zeynep TOSUN

KAYSERİ – 2010

TEŞEKKÜR

Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Adem Boyacı başta olmak üzere uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmam süresince, bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım tez danışmanım Doç. Dr. Zeynep Tosun hocama yardımları için teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmam esnasında katkı ve desteklerinden dolayı Prof. Dr. H. Cemal Kahraman, Doç. Dr. Gülден Başkol, Prof. Dr. Naci Emiroğluları, Prof. Dr. H. Kutay Taşdemir hocalarıma ve tüm Kalp ve Damar Cerrahisi ekibine teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca desteğini esirgemeyen eşim Birsen Baktır ve kızlarım Ş. Rana ve A. Sena'ya sabrı ve fedakarlıkları için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
KISALTMALAR ve SİMGELER	IV
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII
ABSTRACT	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KARDİYOPULMONER BAYPAS:.....	3
2.2. EKSTRAKORPOREAL DEVRELER.....	4
2.3. MİYOKARDİYAL KORUMA.....	5
2.3.1. Kardiyopulmoner Baypas Sırasında Miyokardiyal Hasar Nedenleri	6
2.3.2. Kardiyopulmoner Baypas Öncesinde Ve Sonrasında Miyokardiyal Koruma.....	8
2.3.3. Kardiyopulmoner Baypas Esnasında Miyokardiyal Koruma.....	10
2.3.3.a. Pompasız Cerrahi Uygulamasında Miyokardiyal Koruma.....	11
2.3.3.b. Pompa Desteği ile Cerrahide Miyokardiyal Koruma	11
2.4. MİYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ	15
2.4.1. Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band	16
2.4.2. Kardiyak Troponinler	16
2.4.3. Beyin Natriüretik Peptit.....	17
2.4.3. a. BNP'nin Moleküler Yapısı	18
2.4.3.b. BNP ve KPB.....	18
2.5. DEKSMEDETOMİDİN	19

3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	24
4. BULGULAR	28
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR.....	48
7. KAYNAKLAR.....	49

KISALTMALAR ve SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACT	: Aktive Edilmiş Koagülasyon Zamanı
AKK	: Aortik Kros Klemp
ANP	: Atrial natriüretik peptid
ASA	: Amerikan Anesteziyoloji Topluluğu
ATP	: Adenozin Trifosfat
BNP	: Beyin Natriüretik Peptit
Ca	: Kalsiyum
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz miyokardiyal band
CNP	: C tip natriüretik peptid
Cl	: Klor
cTn-T	: Kardiyak Troponin-T
cTn-I	: Kardiyak Troponin- I
DAB	: Diyastolik Arter Basıncı
ED	: Ekstrakorporeal Dolaşım
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyografi
FDA	: Food and Drug Administration
GFH	: Glomerüler Filtrasyon hızı
HCO ₃	: Bikarbonat
İABP	: İntra Aortik Balon Pompası
İÖ	: İskemik Önkoşullama
K	: Potasyum

KABC	: Koroner Arter Baypas Cerrahisi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAM	: Kalp-Akciğer Makinesi
KCl	: Potasyum Klorür
KH	: Kalp Hızı
Kİ	: Kardiyak İndeks
KK	: Kros Klemp
KO	: Kardiyak Output
KPB	: Kardiyopulmoner Baypas
LİMA	: Sol İnternal Mammarian Arter
LC	: Lokus Ceruleus
Mg	: Magnezyum
MI	: Miyokard Enfarktüsü
Na	: Sodyum
NT-ProBNP	: N-terminal proBNP
OAB	: Ortalama Arter Basıncı
PAB	: Pulmoner Arter Basıncı
PaCO ₂	: Arteryel CO ₂ basıncı
SAB	: Sistolik Arter Basıncı
SpO ₂	: Periferik Oksijen Satürasyonu
SSS	Santral Sinir Sistemi
SVB	: Santral Venöz Basıncı
Tn	: Troponin
VI	: Vücut Isısı
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

TABLO LİSTESİ

Tablo I. Grupların Demografik Özellikleri.....	29
Tablo II. Grupların Mevcut Hastalık ve Alışkanlıkları	29
Tablo III. Grupların Operasyon Özellikleri	30
Tablo IV. Grupların Sistolik Arter Basıncı Değerleri	31
Tablo V. Grupların Diastolik Arter Basıncı Değerleri	31
Tablo VI. Grupların SpO ₂ Değerleri	32
Tablo VII. Grupların Kalp Hızı Değerleri.....	32
Tablo VIII. Grupların Pulmoner Arter Basıncı Değerleri.....	33
Tablo IX. Grupların Santral Venöz Basıncı Değerleri	34
Tablo X. Grupların Kardiyak Output Değerleri	35
Tablo XI. Grupların Kardiyak İndeks Değerleri	36
Tablo XII. Grupların İnotrop ve Efedrin İhtiyaçlarına göre Karşılaştırılması	36
Tablo XIII. Grupların CKMB, cTn-T ve NT-ProBNP Değerleri	37

ŞEKİL ve GRAFİK LİSTESİ

Şekil 1. Şematik kardiyopulmoner baypas	4
Şekil 2. Natriüretik peptidlerin moleküler yapısı	18
Şekil 3. Brain natriüretik peptidin (BNP) kalp kası hücresinden sekresyonu.	18
Şekil 4. Deksmetomidin'in Moleküler Yapısı.....	20
Şekil 5. Swan-Ganz Kateterizasyonu ve Kateteri	26
Grafik I. Grupların Kalp Hızı Grafiği	33
Grafik II. Grupların PAB Grafiği.....	34
Grafik III. Grupların KO Değerleri	35
Grafik IV. Grupların CKMB Değerleri grafiği	38
Grafik V. Gruplar Arası cTn-T Değerleri Grafiği	38
Grafik VI. Grupların NT-Pro BNP Değerleri Grafiği	39

**KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA
DEKSMEDETOMİDİNİN KARDİYOPROTEKTİF ETKİSİNİN
ARAŞTIRILMASI**

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada intravenöz yolla uygulanan deksmedetomidinin koroner arter baypas cerrahisinde kardiyoprotektif etkisinin araştırılması amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: Araştırmaya 35-80 yaş arası, koroner arter baypas cerrahisi uygulanacak 38 hasta alındı. Karaciğer hastalığı, kronik solunum sistemi hastalığı, anstabil anjinası, kronik börek yetmezliği, kalp kapak hastalığı, açık kalp cerrahisi öyküsü, preoperatif inotropik gereksinimi ve konjestif kalp yetmezliği olanlar çalışmaya alınmadı. Olguların rastgele dağıtılması işlemi yazı-tura yöntemi ile yapıldı.

Anestezi indüksiyonu için 5 µg/kg fentanil, 0.2-0.3 mg/kg etomidat ve 1 mg/kg rokuronyum; anestezi idamesi için % 40-60 O₂-hava karışımı içinde % 1-2 sevofluran ve 5 µg/kg/sa fentanil infüzyonu uygulandı. Trekeal entübasyondan sonra yerleştirilen Swan-Ganz kateterinden infüzyon öncesi, infüzyon sonrası, KPB sonrası 2, 24 ve 48. saat sonrasında santral venöz basınç, pulmoner arter basıncı, kardiyak output, kardiyak indeks ölçümleri tekrarlandı. Eş zamanlı olarak hastalardan kardiyak troponin-T, kireatin kinaz miyokardiyal band ve N terminal beyin natriüretik peptit değerleri için arteriyel kan örneği alındı. Çalışma grubuna 10 dakika içinde 0.5 µg/kg yükleme, ardından 0.5 µg/kg/sa %0.9 NaCl içinde sürekli infüzyon şeklinde deksmedetomidin; kontrol grubuna ise aynı şekilde %0.9 NaCl infüzyonu sternum kapanmasına kadar uygulandı.

Bulgular: Demografik veriler ve kros klemp süresi, kardiyopulmoner baypas süresi bakımından gruplar arasında anlamlı farklılık yoktu. Kalp hızı, sistolik arter basıncı, diyastolik arter basıncı, santral venöz basınç, SpO₂, kardiyak output, kardiyak indeks ve inotropik gereksinimi bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Pulmoner arter basıncı deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu.

Kardiyak troponin-T, kireatin kinaz miyokardiyal band ve N terminal beyin natriüretik peptit değerleri yönünden tüm zamanlarda iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Kardiyak enzimler her iki grupta da infüzyon başlanmadan önceki değere göre KPB sonrası 2, 24 ve 48. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti.

Sonuç: Koroner arter baypas cerrahisi esnasında 0.5 µg/kg yükleme, ardından 0.5 µg/kg/sa infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidinin hemodinami üzerine kontrol grubuna göre farklı etkisi olmamıştır. Bu dozlarda belirgin bir kardiyoprotektif etki gözlenmezken, pulmoner arter basıncı anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Farklı dozlarda ve hasta sayısının fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Koroner arter baypas cerrahisi, miyokardiyal koruma, deksmedetomidin.

**THE INVESTIGATION OF CARDIOPROTECTIVE EFFECT OF
DEXMEDETOMIDINE IN PATIENTS UNDERGOING CORONARY ARTERY
BYPASS SURGERY**

ABSTRACT

Purpose: We aimed to investigate the cardioprotective effect of intravenous dexmedetomidine in coronary artery bypass surgery.

Patients and methods: 38 patients between 35 and 80 years old who were planned to undergo coronary artery bypass surgery were enrolled to study. Patients with liver disease, chronic respiratory disease, unstable angina, chronic renal failure, cardiac valve disease, congestive cardiac failure and those with history of open cardiac surgery and pre-operative inotropic need were excluded from the study. Randomization of patients were achieved by coin toss.

Anesthesia was induced by 5 µg/kg fentanyl, 0.2-0.3 mg/kg etomidate and 1 mg/kg rocuronium. 5 µg/kg fentanyl, 1-2% sevoflurane in 40-60% air-O₂ were used for the maintenance of anesthesia. Measurements of central venous pressure, pulmonary artery pressure, cardiac out-put, cardiac index were performed before drug given and 2, 24 and 48 hours after cardiopulmonary bypass via Swan-Ganz catheter which were placed after tracheal intubation. Simultaneously, arterial blood samples were taken for measurement of cardiac troponin T, creatinine kinase-MB isoenzyme and N-terminal brain natriuretic peptide. Following 0.5 µg/kg loading dose given in 10 minutes, 0.5 µg/kg/h dexmedetomidine were given intravenously until closure of sternum in the study group, while 0.9% NaCl were given in the same manner in control group.

Results: There were no significant differences in demographic data, cross-clamp and cardiopulmonary bypass time. No statistically significant difference was found when heart rate, systolic and diastolic artery pressure, central venous pressure, SpO₂, cardiac out-put, cardiac index and inotropic requirement were compared between groups. It was found that pulmonary artery pressure were significantly lower in dexmedetomidine group.

Between groups, there was no significant difference in the values of cardiac troponin T, CK-MB, NT-BNP in all time points. Value of cardiac enzymes on hours 2, 24 and 48 were significantly higher than values obtained before drug given in both groups.

Conclusions: Dexmedetomidine which was given during coronary artery bypass surgery by 0.5 µg/kg/h dose following 0.5 µg/kg loading dose had no differential effect on hemodynamics in control group. It showed no cardioprotective effect in this dose, but it was significantly lowered pulmonary artery pressure. Further studies with different doses and sample size were needed.

Keywords: Coronary artery bypass surgery, Myocardial protection, Dexmedetomidine

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyak cerrahide optimal sonuçlar sadece kardiyak patolojinin cerrahi olarak mükemmel bir şekilde onarılması değil, aynı zamanda koroner arter baypas cerrahisi (KABC) sırasında miyokardiyal hasarın önlenmesini ve normal hücrel bütünlük ve fonksiyonun korunmasını da gerektirir (1). Kardiyak cerrahi sırasında neredeyse tüm hastalar, anestezi ve cerrahi tekniklere bağlı olarak az da olsa miyokardiyal hasara uğrarlar. Miyokard korunması, kalp cerrahisi sırasında oluşabilen iskemi sonrası miyokard disfonksiyonunun önlenmesi veya azaltılmasına yönelik yöntem ve tekniklerin bütünüdür (1). KABC’nde miyokardiyal hasarın azaltılması için, uygun kardiyopleji yöntemleri (2-7), ilaçların kardiyoprotektif etkilerinden yararlanılması (8-10) ve anestezi ajanlarının kardiyoprotektif etkilerinden yararlanılması (11-13) gibi konularda araştırmalar devam etmektedir.

Deksmedetomidin, selektif α -2 adrenoreseptör agonisti olup sedatif, analjezik ve anksiyolitik etkileri vardır (14). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)’de yoğun bakım hastalarında sedasyon için Food and Drug Administration (FDA) onayı ile 1999 yılında kullanıma girmiştir (15). Cerrahi ve cerrahi olmayan yoğun bakım hastalarında kullanılması nöroprotektif, kardiyoprotektif ve renoprotektif etki açısından gelecek için umut vericidir (16). α -2 agonistleri santral noradrenerjik aktiviteyi azaltarak sistemik adrenalin ve noradrenalin üretimini azaltmaktadırlar. Bu da perioperatif dönemde travma ve cerrahiye adrenerjik yanıtı azaltarak hemodinamik stabiliteyi sağlamaktadır (17). Biccari ve ark.’nın (17) α -2 agonistlerin perioperatif dönemdeki kardiyovasküler komplikasyonlarını araştıran çalışmaları inceledikleri meta analizde; ilacın nonkardiyak vasküler cerrahide kullanımı ile mortalite ve miyokard infarktüsünde azalmaya yol

açtığı ve perioperatif dönemde miyokardiyal iskemiye azaltma eğilimi gösterdiği sonucuna varılmıştır.

Hisako ve ark.'nın (18) yaptığı deneysel izole rat kalbi çalışmasında deksmedetomidinin α -2 adrenerjik stimölasyon yolu ile global iskemiye azaltarak kardiyoprotektif etki sağladığı gösterilmiştir.

Easley ve ark. (19) deksmedetomidinin infant ve çocuklarda kardiyak cerrahi esnasında kullanılmasını önermişlerdir. Mukhtar ve ark. (20) konjenital kalp hastalığı nedeni ile açık kalp cerrahisi uygulanan çocuklarda 0.5 µg/kg yükleme, ardından 0.5 µg/kg/sa infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidinin cerrahi travmaya ve KPB'a hemodinamik ve endokrin yanıtı azaltarak olumlu etkisinin olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda KABC sırasında intravenöz yolla verilen deksmedetomidinin kardiyoprotektif etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KARDİYOPULMONER BAYPAS

TANIM VE TARİHÇE

Kalbin pompa ve akciğerin gaz alış veriş fonksiyonlarının geçici süre ile kalp akciğer makinesi adı verilen cihaz yolu ile sağlanması işlemine Kardiyopulmoner baypas (KPB) veya Ekstrakorporeal Dolaşım (ED) denir (21). Günümüzde gelişen tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde koroner arter hastalığı (KAH) insidansı ve buna bağlı KABC'si sayısında yıllar içinde bir artış izlenmektedir (22). KABC'si, miyokardiyal iskemiye ve iskemi semptomlarını azaltmak, miyokard infarktüsü (MI) olasılığını, ani ölüm riskini azaltmak, sol ventrikül fonksiyonunu korumak ve egzersiz toleransını artırmak amaçları ile uygulanmaktadır (22).

İlk kez John Gibbon'un 1953 yılında kalp-akciğer makinesini (KAM) başarılı bir şekilde kullanmasından bu yana zamanla geliştirilen pompalarda, kalp cerrahisi tekniklerinde ve anestezi uygulamalarında önemli ilerlemeler kaydedilmiş, özellikle kalp cerrahisinde pompa kullanımı güvenli bir uygulama haline almıştır (23).

John Kirklin Mayo klinikte 1955 yılında, Gibbon'un kullanmış olduğu KAM'nin modifiye edilmiş bir modelini sekiz hastada kullanarak bunun geçerli bir araç olduğunu kanıtlamıştır (23).

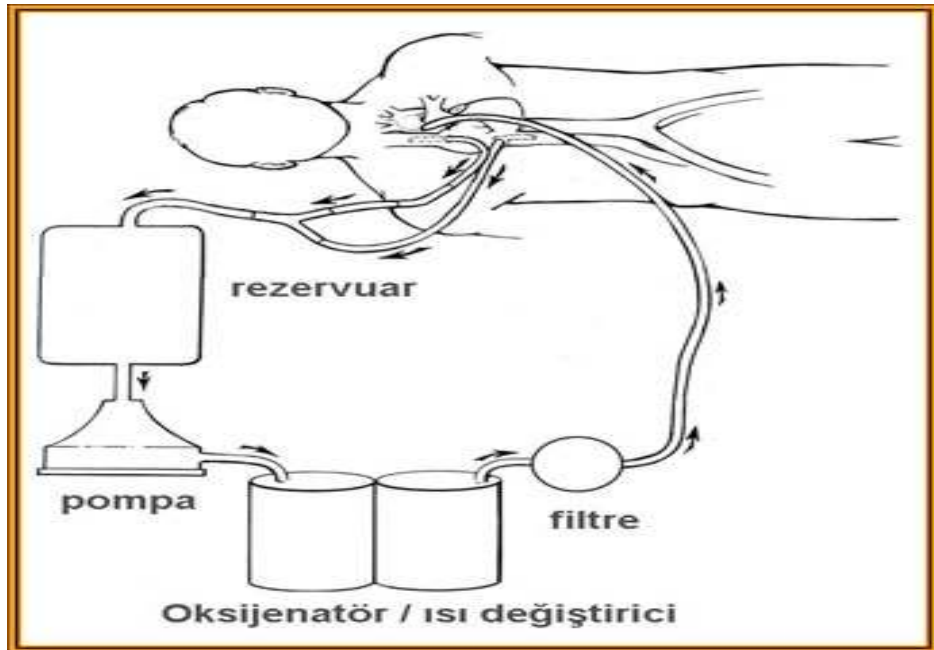
Ülkemizde kalp cerrahisi ilk olarak 1950 yılında perikardiyektomi ve kapalı mitral komissürotomi üzerine çalışmalarla başlamıştır. Daha sonra 1960 yılında ilk açık kalp ameliyatı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yapılmıştır. Haydarpaşa Göğüs Cerrahisi Merkezinde Siyami Ersek ve Woller tarafından 1963'de dört açık kalp

ameliyatı gerçekleştirilmiştir. KAM kullanılarak 1963 ile 1964 yıllarında 27 ameliyat yapılmıştır. KAM, yaygın olarak kullanıma 1980-1990 yıllarında girmiştir (24).

Günümüzde tüm dünyada, ekstrakorporeal dolaşım ve KPB'nin kullanıldığı, yılda yaklaşık 1 000 000 ameliyatın yapıldığı tahmin edilmektedir (25).

2.2. EKSTRAKORPOREAL DEVRELER

Kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonunu geçici olarak üstlenen cihaza KAM denir. Günümüzde kullanılan farklı tekniklere bağlı olarak organ ve dokularda çeşitli fonksiyon bozuklukları meydana gelmesine rağmen KPB kardiyak patolojinin cerrahi olarak düzeltilmesini sağlayan ve çoğu zaman alternatifi olmayan bir yöntemdir. KAM'nda temel prensip, santral bir venden alınan kanın bir rezervuara toplanması, toplanan kanın ısıtılıp soğutulması, oksijenlendirilmesi ve bir filtreden geçirilerek arteriyel sistem aracılığı ile vücuda geri döndürülmesidir (şekil 1) (25).



Şekil 1. Şematik kardiyopulmoner baypas

2.2.1. Kalp akciğer makinasının temel bileşenleri şunlardır:

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

- 3) Kalp odalarındaki kanın boşalmasını ve kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici sistem,
- 4) Venöz kanüllerden ve diğer emici sistemlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar,
- 5) Kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir oksijenatör,
- 6) Kanın soğutulup ısınmasını sağlayan bir ısı değiştirici makina,
- 7) Kalbin pompa işlevini üstlenecek bir pompa,
- 8) Sisteme karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği filtre sistemi,
- 9) Oksijenlenmiş ve filtre edilmiş kanı hastanın arteriyel sistemine ileten arteriyel kanüller ile sistem işleyişinin ve kanül basınçlarının izlenebildiği bir monitor sisteminden oluşur.

Kalp akciğer makinasındaki temel yapıların yanında ilaçların yapılabileceği, kan örneklerinin alınabileceği, ayrıca kardiyopleji ve hemofiltrasyon yapılmasına olanak sağlayan hatlar da vardır (26).

2.3. MİYOKARDİYAL KORUMA

Miyokardın perioperatif korunmasına ilk olarak 1950 yılında Bigelow'un yayınında rastlanmıştır ve yıllardır bu konu üzerine araştırmalar devam etmektedir (23). Açık kalp cerrahisi esnasında değişik derecede miyokardiyal hasar oluşmaktadır. Bu da postoperatif dönemde mortalite ve morbitede önemlidir. Uygun koruma teknikleri ile bu hasarlar azaltılabilmektedir. Burada akılda tutulması gereken konu, miyokardiyal hasarın miyokarda sunulan enerji ile miyokardın ihtiyacı olan enerji arasındaki dengenin korunması ile önlenebileceğidir. Miyokardiyal korumanın başarılı olabilmesi, kardiyak fizyoloji, metabolizma ve iskemi-reperfüzyon hasarının mekanizmasını iyi bilmekle mümkündür (27).

KPB süresince oluşan miyokardiyal hasarın başlıca nedenlerinin anormal perfüzyon kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner emboli, katekolaminlerin salınımı, aortik kros-klemp (AKK) ve reperfüzyon hasarının olduğu tespit edilmiştir (27). Normal ventriküler fonksiyonlara sahip hastaların bunu tolere edebilmesine karşın yetersiz ventriküler fonksiyonlara sahip hastalarda erken ve geç dönemde miyokard hasarına ait

bulgular saptanmıştır. Ayrıca günümüzde hasta popülasyonunun yaş ortalamasının giderek artması ve bu hastalarda KAH ile birlikte başka hastalıkların varlığı sebebiyle normal fizyolojiyi anlamak ve miyokard hasarına karşı etkin önleyici teknikler geliştirmek giderek önemini artıran bir kavram olarak karşımıza çıkmaktadır (28).

2.3.1. KPB Sırasında Miyokardiyal Hasar Nedenleri

KPB sırasında gelişen tüm organ hasarları önemlidir. Ancak kalpte oluşacak hasar KPB'tan çıkılamayacağı için ayrı bir önem taşımaktadır. Kalp ameliyatı sırasında iskemi-reperfüzyon hasarı, inflamatuvar yanıt, cerrahi travma, kardiyopleji ve oksidatif stres gibi nedenler miyozit hasar ve ölümüne neden olabilir (29).

Miyokardiyal oksijen tüketimi, tüm vücut oksijen tüketiminin %7'sinden fazlasıdır. Miyokardın kendisine gelen kandaki oksijen alımı diğer organlara göre daha yüksek olduğu için kalp, oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda miyokardiyal kan akımını artırarak bu ihtiyacı karşılayabilmektedir. İstirahat sırasında 100 gr sol ventrikül miyokardı, dakikada 8 ml oksijen tüketmektedir. Miyokardiyal oksijen ihtiyacı, kalp hızına, duvar gerilimine, hormonal dengelere (katekolaminler vb.) ve oksijen sunumuna bağlıdır. En düşük miyokardiyal oksijen tüketimi kalbin tam durdurulduğu anda sağlanırken, en yüksek tüketim KPB'tan sonraki dönemdedir (30). Buckberg ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda kalp cerrahisi esnasında kalbin oksijen tüketimi değişik koşullarda araştırılmış ve normotermik fibrilasyon esnasında bu tüketimin en fazla olduğu, hipotermik, hiperkalemik kalp durması durumunda ise çok düşük miktarda olduğu bildirilmiştir (31). Miyokardiyal oksijen sunumu ve ihtiyacı arasında dengesizlik meydana geldiğinde oluşan miyokard iskemisi, anaerobik metabolizmanın başlamasına, anaerobik metabolizmanın son ürünleri ise hızlı bir asidoz gelişimine, bu da miyokardiyal fonksiyon bozukluğu ve miyozit nekrozuna neden olmaktadır (32).

KPB sırasında miyokardiyal hasar şu nedenlerle oluşabilir (33);

1. Perfüzyon sıvısı içeriğindeki anormallikler
2. Beklenmeyen ventriküler fibrilasyon
3. Yetersiz miyokardiyal perfüzyon
4. Ventriküler distansiyon
5. Ventriküler kollaps

6. Koroner emboli
7. İnotropik ilaç uygulaması
8. Aortik kros klemp
9. İskemi-reperfüzyon hasarı

2.3.1.a. İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Doku kan ihtiyacının trombus, aterosklerotik plak, vazokonstriksiyon veya inflamasyon gibi nedenler neticesinde kısmen ya da tamamen karşılanamaması haline iske­mi denir. Reperfüzyon ise bozulmuş olan doku dolaşımının yeniden sağlanmasıdır. Reperfüzyon sonucunda iske­miye maruz kalmış dokunun eski fonksiyonlarını tekrar kazanması uzun bir süreçte gerçekleşir. Hücre­sel nekroza neden olmayan, iske­mi sonrası reperfüzyonun ardından meydana gelen ve geçici olan miyokardiyal fonksiyon bozuklukları “sersemleme” olarak adlandırılır. Sersemlemiş miyokardiyum azalmış kontraktilite ve sistolik ya da diyastolik disfonksiyon ile karakterizedir. Sersemlemiş miyokardiyum koroner kan akımındaki artışa ve inotropik stimülasyona miyokardiyal fonksiyonları artırarak yanıt verir. Ancak sersemlemiş miyokardda inotropik ajanlar daha fazla hasara yol açarlar. Sersemlemiş miyokardda özellikle kalsiyum iyonuna duyarlılığın daha önemli olduğu anlaşılmıştır (31, 34-36).

Miyokardiyal hibernasyon ise istirahat halinde kronik olarak miyokard kan akımının azaldığı, miyokard ve sol ventrikül fonksiyonlarının gerilediği patolojik bir tablo olarak tanımlanmaktadır. Hibernasyonun kronik olarak kan akımının azalmasına bağlı olarak gelişen bir adaptasyon mekanizması olduğu düşünülebilir (31).

İske­mi sonrasında kan akışının tekrar başlaması ile miyokard dokusundaki anormal oksidatif metabolizma sonucunda ortaya çıkan metabolik ve fonksiyonel değişikliklere iske­mi-reperfüzyon hasarı adı verilmektedir. Hearse ve ark. (37), 1973 yılında reperfüze kalplerdeki değişiklikleri ve bazı miyokardiyal enzimlerin salındığını tespit etmişler ve bu olayın patogene­zinden oksijeni sorumlu tutarak bu olaya oksijen paradoksu adını vermişlerdir. Günümüzde iske­mi-reperfüzyon hasarı patogene­zinde serbest oksijen radikallerinin rol oynadığını söylemek mümkündür. Bu radikaller etkilerini sarkolemma fosfolipitlerinin oksidasyonu ve bunun sonucunda membran bütünlüğünün bozulması ile göstermektedirler. Das ve ark. (38), domuzlar üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi serbest radikal

hasarını azaltan enzimlerin iskemi sonrasında miktarlarının önemli derecede azalmış olduğunu tespit etmişlerdir. Oksijen radikallerine ek olarak iskemi-reperfüzyon hasarından sorumlu tutulan bir diğer faktör endotel hasarıdır. Weman ve ark. (36), ciddi endotel hasarına yol açan endarterektomi işleminden sonra reperfüzyon hasarının belirgin olarak arttığını tespit etmişlerdir. İskemi-reperfüzyon hasarı morfolojik olarak miyokard dokusunda kontraktür band nekrozu şeklinde görülür. Moore ve ark. (39), kontraktür band nekrozu oranını miyokardiyal koruma yöntemlerinin kullanıldığı KABC sonrasında % 31 civarında, postmortem olgularda % 51 olarak bildirmişlerdir. Reperfüzyon hasarı klinik olarak genelde miyokardiyal sersemleme, aritmiler ve düşük debi ile kendisini gösterir. Günümüzde kardiyoplejik solüsyonların kullanılmaya başlaması ile birlikte iskemi-reperfüzyon hasarı riskinin azaldığı düşünülmektedir (31).

2.3.2. Kardiyopulmoner Baypas Öncesinde ve Sonrasında Miyokardiyal Koruma

Kardiyopulmoner baypas öncesinde, hipo-hipertansiyon, taş-bradi aritmiler, düşük debi gibi durumlar, subendokardiyal injurinin ilerlemesine neden olarak ya da artırarak postoperatif dönemde miyokardiyal fonksiyon bozukluğuna yol açabilen önemli durumlardır. Hipotansiyon, özellikle subendokardiyal dokuda kan akımının azalması ile cerrahi işlem öncesi dönemde iskemiye neden olmaktadır. Hipertansiyon ise kalbin oksijen ihtiyacını artırarak rölatif iskemi tablosuna neden olur. Taşikardi, koroner kan akımının olduğu diyastol süresini kısaltarak iskemiye katkıda bulunur. Düşük debi ise başlı başına bir iskemi nedenidir (31).

Arteriyel kan basıncının ve ritmin optimum düzeylerde tutulması, düşük debi sendromu gelişmiş hastalarda özellikle intraaortik balon pompası yardımıyla miyokardiyal oksijen sunumunun artırılması, cerrahi işlem sonrası dönemde miyokardiyal fonksiyonların korunması için önemlidir (31).

2.3.2.a. İskemik Önkoşullama

İlk defa Murry ve ark. (40) tarafından tarif edilen iskemik önkoşullama (İÖ), kısa iskemik periyodlar sonrası miyokardın iskemiye karşı dirençliliğini artırabildiği durum olarak tarif edilebilir. İÖ 3-5 dakika iskemide bırakılan miyokard dokusuna reperfüzyon sağlandıktan sonra gelişir. Bugüne kadar yapılan hayvan çalışmalarında İÖ'nün iskemi-reperfüzyon hasarından en güçlü korunma yöntemlerinden biri olduğu tespit edilmiştir. İÖ ile kalp cerrahisinde kalpte yüksek enerjili fosfatların korunması, kalbin

performansında düzelme ve kardiyak troponin-T (cTn-T) salınmasında azalma tespit edilmiştir (41,42).

Yapılan bazı çalışmalarda volatil anestetiklerin (izofluran, desflurane ve sevoflurane gibi) kardiyoprotektif etkilerinin olduğu saptanmıştır. Bu durum anestetiklere bağlı ön koşullama olarak açıklanmıştır. İnsanlarda volatil anestetiklerin kardiyoprotektif etkileri olduğu De Hert ve ark. tarafından gösterilmiştir (43). Bir çalışmada sevoflurane ile propofol anestezisi alan hastaların postoperatif kardiyak enzim ve sol ventrikül kontraktil fonksiyonları karşılaştırılmış, sevoflurane ile anestetize hastalarda sol ventrikül fonksiyonunda düzelme ve salınan kardiyak enzimlerde azalma tespit edilmiştir (44).

2.3.2.b. İskemik Önkoşullama Mekanizması

İÖ, reseptör bağımlı bir mekanizma ile açıklanabilmektedir. Tüm detaylar bilinmemesine rağmen iskemi sonrası miyozitin membranında bulunan bazı reseptörler stimüle edilir. Bu reseptörler aktive edildikten sonra miyozitlerin içerisinde bazı fosforilasyon mekanizmaları devreye girer ve böylece miyozitler tüm bu reaksiyonların sonucu olarak iskemiye daha dayanıklı hale gelir. İlk önce bu reaksiyonlar G-protein reseptörlerin aktive edilmesiyle başlar. Bu aktivasyon ilk defa kısa iskemi-reperfüzyon periyodlarından sonra miyozitlerden adenosinin ortaya çıkmasıyla ve bunun sonucu olarak A1 ve/veya A2 reseptörlerin stimülasyonu ile miyokardın iskemiye karşı daha dayanıklı olabileceğinin tespiti noktasında olmuştur. Bugün, belirtilen mekanizmaların dışında önkoşullama kaskadının aktivasyonunun M2-muskarinik, alfa-adrenerjik, delta-opioid gibi diğer reseptörlerle olabileceği bilinmektedir. Böylece dışarıdan bazı maddeler vererek sağlanan İÖ ile miyokard koruması açısından benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum farmakolojik önkoşullama olarak tanımlanmıştır. Bu reseptörlerden hangisinin daha önemli olduğu halen bilinmemektedir. Bu reaksiyonların diğer ucunda mitokondriyal ve/veya sarkolemmal ATP-sensitif potasyum kanalları son efektör olarak gösterilmektedir (45).

2.3.2.c. Anestezik Ajanlarla İndüklenmiş Önkoşullama

Anestezik ajanlarla farmakolojik olarak önkoşullama yaratılabilir. Volatil anestezikler, opioidler ve hayvan deneylerinde kullanılan bir grup anestezikler önkoşullama yapabilir veya İÖ etkileri genişletilebilir (46).

Volatil Anestezik Ajanların Önkoşullama Etkisi

Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğu izofluran, enfluran ve halotanla yapılmıştır. Anestezik ajanlarla sağlanan etki iskemik önkoşullamaya benzemektedir. İskemik önkoşullama gibi farmakolojik ön koşullamada da adenosin reseptörleri, fosfolipaz-C ve K-ATP kanalları bu etkinin sağlanmasında rol oynamaktadır. İÖ'da olduğu gibi farmakolojik ön koşullamada da Ca aşırı yükü azalırken, Ca'a karşı postiskemik dönemde cevap artmıştır. Tüm bunların sonucunda infarkt alanı azalmaktadır. Yapılan çalışmalarda sarkolemmal ve mitokondriyal K-ATP kanallarının izofluran ve halotanla indüklenmiş önkoşullamaya katıldığı görülmüştür. Bu tip önkoşullama sakolemmal veya mitokondriyal K-ATP kanallarından hangisinin daha önemli olduğu bilinmemesine rağmen, bu iki kanal tipi arasında çok önemli bağlar olduğu tespit edilmiştir (40,43). Zaugg ve ark.'na (44) göre izofluran ve sevofluranla ortaya çıkan önkoşullama mitokondriyal K-ATP kanalları sayesinde gerçekleşmektedir. Volatil anestetikler endotelial K-ATP kanallarını aktive ederek koroner arterlerde vazodilatasyon yaparlar. Aynı zamanda nitrik oksit (NO) salınımına yol açarlar. NO üretimindeki artış adezyon molekülerinin salınımını inhibe ederek lökositlerin adezyonunu ve migrasyonunu inhibe eder. Bu şekilde inflamatuvar cevap inhibe edilmiş olur. Belirtilen bu nedenlerden dolayı endotelial önkoşullamanın etkileri bir aya kadar devam edebilmektedir ve sadece kalpte değil diğer organlarda da görülebilir.

Opioidlerin Önkoşullama Etkisi

Kappa ve delta reseptörler hem atriyal hem ventriküler dokularda bulunmaktadır. Opioidlerin kardiyoprotektif etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte bugün opioidlerin etki mekanizmasının delta-1 reseptörler sayesinde gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu reseptörler aktive edildikten sonra G-proteinlerle reaksiyona girerek CPK, tirozin kinaz ve diğer kinazlar ve K-ATP kanallarını aktive ederler. Bu sadece önkoşullama etkisiyle sınırlı kalmazken, opioidler sayesinde aritmilerin ortaya çıkması da engellenmiş olur. Bu etkiler sadece delta-reseptörler sayesinde ortaya çıkmaz. Kappa-reseptörler de benzer etkiler gösterir. Özellikle bu reseptörlerin aktivasyonu ventriküler fibrilasyona karşı koruyucu etki göstermektedir (47).

2.3.3. Kardiyopulmoner Baypas Esnasında Miyokardiyal Koruma

Miyokardiyal korumanın amacı KPB altında iskemi süresince gelişebilecek olan hasarın sınırlandırılmasıdır. Başarılı bir cerahiden sonra gelişen miyokardiyal nekrozun

preoperatif bozuk fonksiyonlara değil cerrahi sırasında oluşan hasara bağlı olduğu fikri, başlangıçta kalp cerrahisindeki gelişmeleri engellemiştir. Sonraki çalışmalarda kalp cerrahisinden sonra ölen hastalarda miyokard nekrozu sık görülmüş ve bu nekrozun KPB sırasındaki olaylara bağlı olduğu anlaşılmıştır (48).

2.3.3.a. Pompasız Cerrahi Uygulamasında Miyokardiyal Koruma

Pompasız kalp cerrahisi, çalışmakta olan kalp üzerinde yapılan cerrahidir. Bu yöntemde iskemi ve miyokardiyal koruma ihtiyacı sınırlıdır ve sadece anastomoz yapılmakta olan arter ve o arterin beslemekte olduğu bölgeyi içerir (49).

2.3.3.b. Pompa Desteği ile Cerrahide Miyokardiyal Koruma

a. Hipotermi

Kalp cerrahisinin temelleri arasında çok önemli bir kilometre taşı oluşturarak hipotermi Bigelow ve ark.'nın 1950 yılında köpekler üzerinde yaptığı bir çalışmada 20°C'ye kadar soğuma ile 15 dakika süreli kardiyak arrest gerçekleştirmeleri ile ilk defa uygulanmıştır (31). Miyokardiyal 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 ancak ısınma ve soğuma sürelerinin çok uzun olması nedeniyle günümüzde çok kullanışlı olmayan eksternal genel vücut hipotermisi ya da vücut dışındaki dolaşım hatlarına ısı değiştiriciler eklenerek yapılan internal hipotermi olarak iki başlıkta incelenebilir. Koroner perfüzyon hipotermisinde aortanın klemplenmesinden sonra aort kökünden verilen soğuk mayi ile hipotermi sağlanır. Topikal hipotermi ise direk olarak kalbin etrafına buz ya da soğuk serum uygulaması ile yapılır. Bu teknik, sistemik hipotermiye ek olarak kullanılsa da günümüzde bu teknikle frenik sinir hasarı, koroner arteriyel spazm, miyokardiyal proteinlerin denatürasyonu ve Na-K ATPaz pompasının bozulması gibi istenmeyen etkilerin oluşabileceği de öne sürülmüştür (31).

1950'li yıllarda uygulanmaya başlanan hipotermi, tüm dezavantajlarına rağmen, miyokardiyal koruma yöntemlerinin temelini oluşturmakta ve günümüzde hemen hemen tüm kardiyak cerrahlar tarafından rutin olarak metabolik ihtiyaçların azaltılması için kullanılmaktadır. Mekanizması hücrel pH ve ATP'nin korunması, iskemiye takip eden patolojik sürecin geciktirilmesine dayanır. Böylece vücudun, özellikle de beyin,

böbrek ve kalp gibi kritik organların metabolik ihtiyaçları azalacak ve ortalama arter basıncı ve perfüzyonun düşük olduğu durumlarda organ hasarlanması riski düşecektir.

Sistemik hipotermi;

Hafif 32- 35 °C,

Orta 26- 31 °C,

Derin 20- 25 °C,

Çok derin 14- 19 °C, şeklinde sınıflanır (33).

Rutin kardiyak cerrahide genellikle tercih edilen, 26-28°C orta derecede hipotermidir. Bununla beraber modest hipotermi adı verilen 32-34°C'deki KPB uygulaması da giderek popüler olmaktadır (33).

b. Pompa Desteği ile Çalışan Kalpte Miyokardiyal Koruma

Aortik kros klemp kullanılmaksızın çalışan kalpte cerrahi yapılması da mümkündür. Bu durumda pompa desteği ile miyokardiyal koruma sağlanır. Bu durum hastanın kalsifik aorta ya da ciddi ventriküler yetmezlik gibi aortik kros klemp kullanımının uygun olmadığı durumlarda kullanılabilir. Bu teknikle boş olarak çalışmakta olan kalbin oksijen ihtiyacının pompasız cerrahiye göre daha az olması iskemiye karşı olan toleransı artırır. Ancak şant teknolojilerinin miyokardiyal korumada önemi daha büyüktür (3,50).

c. Aralıklı İskemik Kalp Durması ve Hipotermik Fibrilatuvar Kalp durması

Aralıklı iskemik arrest, hafif düzeyli bir hipotermi ile birlikte distal anastomozlar yapılırken aortanın kısa aralıklarla klempenmesi esasına dayanır. Hipotermik fibrilatuvar arrest ise aortaya kros klemp konulmaksızın, yüksek perfüzyon basıncı altında soğuk ve fibrile bir kalpte distal anastomozların yapılması esasına dayanır. Bu teknik klemp kullanılmadan yapılan cerrahi girişimlerde ve özellikle stabilizatörlerle oldukça etkin olarak kullanılabilirken, özellikle hipertrofik kalplerde miyokardiyal korumayı yeterli düzeyde sağlayamayabilir (3,50).

d. Kardiyoplejik Kalp Durması

Kardiyak cerrahi uygulamalarında günümüzde en çok kullanılan miyokardiyal koruma metodu kardiyoplejik arresttir. Aort klempi sonrasında miyokard iskemisini önlemek için kullanılmakta olan kardiyopleji solüsyonunun içeriği ve uygulama yolları 1955

yılında Melrose ve ark. tarafından tarif edildiğinden beri gelişmiştir (19). Kardiyopleji solüsyonları, iskemik kalpte daha fazla iskemi oluşmadan önce enerji depolarını doldurmak ve klemp kalktıktan sonra gelişebilecek reperfüzyon hasarını önlemek ve geri döndürmek için kullanılmaktadır (51).

Kardiyopleji solüsyonları şu özelliklere sahip olmalıdır;

1. Miyokardın oksijen tüketimini azaltmak için hızla kalbi diastolde durdurmalı
2. Durmuş olan kalbin metabolik gereksinimlerini karşılayabilecek içerikte olmalı
3. İskemiye bağlı gelişecek asidemiye tamponlamalı
4. İskemiye bağlı oluşacak hücrel ödemi önlemek için ozmolariteyi artırmalı
5. Eklenen maddelerle veya hipokalseminin önlenmesi ile membran stabilizasyonu sağlamalı
6. Yan etkisi olmamalı
7. Bileşimi tüm miyokard sahalarına sunmak için uygun olmalı (51).

Kardiyopleji tipleri

1. Kristalloid kardiyoplejisi
2. Kan kardiyoplejisi
 - a. Soğuk kan kardiyoplejisi
 - b. Sıcak kan kardiyoplejisi
 - c. Ilık kan kardiyoplejisi

Kardiyopleji verilme yolları

1. Antegrad
2. Retrograd
3. Değişken ve eş zamanlı

1. Kristalloid kardiyopleji

Yeterli metabolik ihtiyaç ve sunu dengesinin sağlanabilmesi için hem enerji metabolizmasının yavaşlatılması hem de miyokardın ihtiyacı olan oksijen ve metabolitlerin karşılanması gerekmektedir. Bu solüsyonlar esas fonksiyonunu hipotermi

şartlarında diyastolde kalbi durdurarak gösterirler. Bu solüsyonlar temelde aşağıdaki iyonları içerirler (52);

Potasyum (K);Kardiyopleji solüsyonlarının temel iyonudur. Membran potansiyelini düşürerek, sodyum kanallarının inaktive olması ile membran stabilizasyonu oluşturur ve diyastolik kalp durması ortaya çıkar.

Kalsiyum (Ca);

Magnezyum (Mg);Mevcut negatif inotropik etkisinden ziyade, hücre içi sodyum iyon aktivitesini azaltarak kalsiyum girişini engelleyerek etki etmektedir.

Sodyum (Na);Hücre dışı sodyum seviyesi düştüğünde hücre dışı kalsiyum seviyesi artar. Bu durum öncelikle geçici bir sistolik arrest sonrasında membran dengesinin sağlanmasıyla diyastolik kalp durması yapar.

Klor (Cl);Elektromekanik nötralite

Bikarbonat (NaHCO₃)

2. Kan kardiyoplejisi

Yapılan deneysel çalışmalarda hipotermi ile metabolizma yavaşlatılmış olsa da, miyokardiyal hücreler içerisinde metabolizmanın devam etmesi gerektiği gösterilmiştir. Bu amaçla arrest esnasında da dokunun ihtiyacı olan, oksijen ve glikozun dokuya sunulması amaçlanmıştır. Osmolarite, pH, Ca ve K gibi değişik özelliklerinden yararlanılarak kanın kardiyopleji için iyi bir seçenek olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır (4,5). Kan kardiyoplejisi;oksijen, doğal tamponlayıcı ajanlar, antioksidanlar ve serbest radikal uzaklaştırıcılar içerir. Bu şekilde kalp arrest olduğu anda aynı zamanda oksijenlenmekte ve böylece ATP ihtiyacını karşılayabilmekte ve yıkım ürünlerini ortamdan uzaklaştırabilmektedir. Yapılan çalışmalarda kan kardiyoplejisinin, kristalloid kardiyoplejiye göre perioperatif MI riskini daha düşürdüğü ve dolaşım desteği ihtiyacını daha azalttığı saptanmıştır (5).

Soğuk kan kardiyoplejisi

Önceleri dört saate kadar uzayan iskemi olgularında, soğuk kan kardiyoplejisinin 20–30 dakika aralıklarla verildiğinde oldukça başarılı sonuçlar olduğu bildirilmiştir (6). Ancak sonraki dönemlerde bu etkinin normal miyokardiyumda olduğu, hasar görmüş miyokard dokularında bu tekniğin yeterli olmayacağı anlaşılmıştır (7).

Daha sonraki çalışmalarda kan kardiyoplejisinin soğuk olmasının anlamlı olmadığı görülmüş ve soğuk kan kardiyoplejisinin kullanımı sınırlanmıştır (5).

Sıcak kan kardiyoplejisi.

Sıcak kan kardiyoplejisi ile kastedilen normotermidir. Bu yıllarda normotermik kan kardiyopleji solüsyonları kullanılmaya başlanmış, bu yöntem ile kardiyopulmoner baypas süresinin azaldığı, post operatif dönemde düşük debi riskinin azaldığı ve daha düşük oranda perioperatif MI görüldüğü bildirilmiştir (7). Lichstein ve ark. 1991 yılında yaptıkları bir çalışmada, 121 normotermik kan kardiyoplejisi ile opere edilen hastaya karşın hipotermik kan kardiyoplejisi kullanılan 131 hastayı incelemişler ve sonuçta normotermik grupta perioperatif MI riskini ve postoperatif morbiditeyi belirgin oranda düşük bulmuşlardır (53).

Ilık kan kardiyoplejisi

Kardiyoplejinin sadece ısısı üzerine yapılan çalışmalarda, sıcak (37°C), ılık (29°C) ve soğuk (9 °C) solüsyonlar karşılaştırılmış ve izole koroner baypas olgularında ılık kan kardiyoplejisi ile kalbin normal fonksiyonlarına daha çabuk kavuştuğu saptanmıştır (7,54). Sıcak kan kardiyoplejisinin fizyolojik üstünlüklerinin bir dizi çalışma ile ortaya konulmasının ardından, sıcak ya da ılık, antegrad ya da retrograd yoldan, devamlı ya da aralıklı kardiyopleji uygulaması güncel uygulamaya girmiştir (54,55).

Miyokardiyal korumanın gerekliliği mutlak kabul görmüş olmasına rağmen, optimum miyokardiyal koruma sağlayan ve rutin olarak güvenle kullanılması önerilen bir yöntem konusunda henüz ortak bir görüş sağlanabilmiş değildir. Güncel yaklaşım cerrahın ve anesteziistin kişisel tercihine kalmış olmakla birlikte, esasen olguya göre yaklaşılmalı ve vakaların risk değerlendirmesi en doğru şekilde yapılarak, uygun yöntem kullanılmalıdır.

2.4. MİYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ

Açık kalp cerrahisi uygulamasında operasyon sırasında başta kros klemp ve kardiotomi olmak üzere pek çok faktörün ortak etkisi ile bir miktar miyokard hasarı gelişmektedir. Bunun yanında perioperatif olarak gelişen miyokard enfarktüsleri de miyokard lezyonlarına neden olmaktadır. Operasyon sırasında meydana gelen miyokard hasarı ile miyokard kökenli enzimler kana geçmektedir. Bu enzimlerin kan düzeyleriyle miyokard hasarı arasında direkt bir ilişki vardır. Perioperatif miyokard enfarktüsü gelişmesi,

baypas süresi, miyokardın korunması, aortik kros klemp süreleri enzimlerin kan düzeylerindeki değişiklikleri direkt olarak etkilerler (56). Bu amaçla, kreatin kinaz (CK), laktik dehidrogenaz (LDH), glutamik oksalasetik transaminaz (SOGT) ve glutamik-piruvik transaminaz (SGPT) düzeylerinin yeterli sensitivite ve spesiviteye sahip olmaması araştırmacıları yeni yöntemler geliştirmeye yöneltmiştir (57).

2.4.1. Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band

Kreatin kinaz miyokardiyal band izoenzimi (CKMB) ve total kreatin kinaz (CK) düzeyleri perioperatif miyokard hasarını saptamada önemli bir ölçütüdür. Ancak, operasyon sırasında miyokard dışındaki dokulardan açığa çıkan enzimler CKMB düzeyi ölçümlerinin değerini etkileyebilmektedir (58). CK enzimi kas (M muscle) ve beyin (B brain) zincirlerden oluşmaktadır. CKMM enzimi adele dokusunda predominant olarak bulunur. CKBB enzimi ise beyin dokusunda yüksek oranda yer almaktadır. CK' nin üçüncü izoenzimi olan CKMB'ye ise miyokardda yüksek konsantrasyonda rastlanmaktadır (57). Miyokard infarktüslerinde total serum CK düzeyi 3-6. saatte normal limitlerin üstüne çıkmaktadır. 18-30. saatlerde yükselme maksimuma ulaşmaktadır. CK'nın miyokardda dominant olarak bulunan izoenzimi CKMB olduğu için total CK'nın en fazla yükselen izoenzimini CKMB oluşturmaktadır. CKMB bandı CKMM bandıyla birlikte yükselmektedir. Myokard dokusundaki CK'nin %25'ini CKMB oluşturduğu için meydana gelen yükselme bu orana paralel olmaktadır (56,57). Operasyonda meydana gelen reversible iskemilerde ise 3-6. saatlerde yükselmiş olan enzimler 1. günü sabahı kısmen düşmektedir (57).

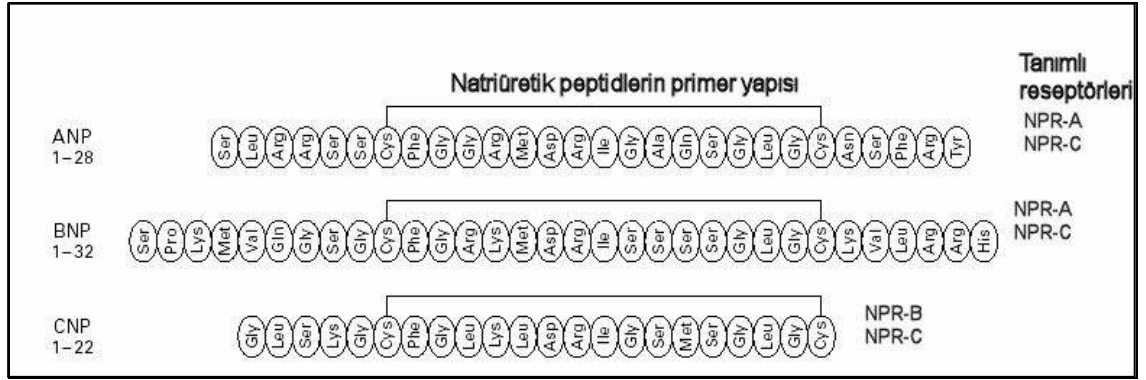
2.4.2. Kardiyak Troponinler

Troponin (Tn) çizgili kasın ince filamanlarının düzenleyici proteindir ve Tn-C (18 kDa), Tn-I (24 kDa) ve Tn-T (37 kDa) olmak üzere üç alt gruptan meydana gelir. Troponinler kana T, I, C kompleksleri (cTn-T-I-C üçlü kompleksi ve cTnI-C ikili kompleksi) şeklinde ve serbest alt gruplar olarak salınırlar (59). Troponin T ve I çizgili kasta kasılma işleminin önemli bileşenleri olarak beraber görev alırlar. Çizgili kaslarda troponin kompleksi benzer şekilde yer alırsa da troponin T ve I'nın izoformları kardiyak kasta farklıdır, çünkü proteinler bu dokuda farklı genler tarafından kodlanırlar. Kardiyak izoformlara karşı spesifik antikorlar, hassas cTn-T ve cTn-I testleri için esas oluşturur (59). Böbrek fonksiyon bozukluğu olan hasta grubu dışında cTn-T ve cTn-I in özgüllük ve duyarlılıkları benzerdir ve miyokard hasarı için oldukça yüksektir. Bu proteinler

miyozitte, sitozolik havuzda ve kontraktil aparatta bulunmaktadır (60). Diğer kardiyak belirteçlerin aksine troponinler sağlıklı bireylerde tespit edilemezler. Bu nedenle ufak artışları bile miyokard hasarını göstermesi açısından önemlidir. Pozitif (+) sonuç göğüs ağrısının akut koroner sendroma bağlı olacağını gösterse de, pulmoner emboli, kardiyak yetmezlik, miyokardit, renal yetmezlik, kardiyak cerrahi ve ilaca bağlı kardiyotoksistide de değerler yükselir. Değerler 4. saatten itibaren yükselmeye başladığından, başlangıçta troponini negatif olan hastalarda 6-12 saat sonra testin tekrarı gerekmektedir. Değerler 14 güne kadar yüksek kalabilmektedir. Troponin test sonuçlarının yorumu kullanılan troponin fraksiyonuna (T veya I), test özelliklerine, eşik değerlerine ve miyokardiyal iskeminin başlangıç zamanına göre değişiklik gösterir (61).

2.4.3. Beyin Natriüretik Peptid

Natriüretik peptitler, hemodinamik dengenin kontrolünde önemli rol oynayan vazoaktif peptit ailesindendirler. Fizyolojik olarak pek çok olumlu görev üstlenirler. Kardiyovasküler hastalıklarda tanı koydurucu ve tedavi edici özellikleri ile yeni gelişmelere aday olan ve son zamanlarda ön plana çıkan bir hormon grubudur. Bu hormonlar üzerinde yapılan çalışmalar neticesinde son dönemlerde kardiyovasküler hastalıkların teşhisi ve tedavisi yolunda önemli gelişmeler yaşanmıştır. Natriüretik peptid ailesi üç farklı peptidten oluşmaktadır. Bunlar; Atrial natriüretik peptid (ANP), Beyin natriüretik peptid (BNP) ve C-tip natriüretik peptid (CNP)'dir. Tüm bu peptidlerin prekürsör hormonlarının üretimi farklı genler aracılığıyla kodlanmıştır. Birbirlerinin yapısal olarak yüksek homoloğu olmalarına rağmen, sentez yerleri farklıdır ve muhtemelen farklı etkileri mevcuttur. Atrial natriüretik peptid atriyumlardaki miyozitlerde sentezlenip salgılanır. Beyin natriüretik peptid (BNP) ilk olarak domuz beyninden izole edildiği için bu şekilde adlandırılmıştır (62). Dominant olarak ventriküllerden sentezlenen, fizyolojik ve patofizyolojik etkileri olan yeni tanımlanmış bir hormondur (63). Dolaşıma katıldıktan sonra etkileri öncelikle böbrekler, vasküler doku ve adrenal beze olmaktadır. Natriürezis, diürezis, intravasküler hacmin ve kan basıncının düşmesini sağlarlar. Kardiyak odacıkların yüksek doluş basınçları ve sol ventrikül disfonksiyonu bu hormonların sentez ve salınımını artıran başlıca mekanizmalardır (64).

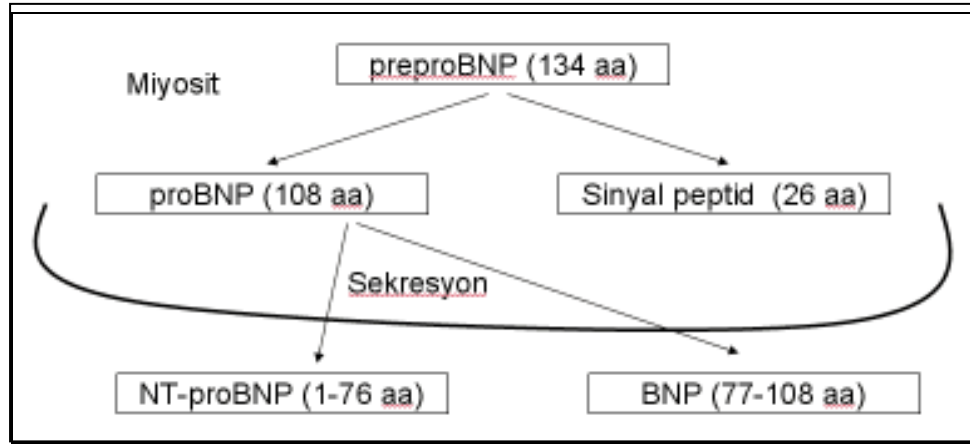


Şekil 2. Natriüretik peptidlerin moleküler yapısı

ANP; Atrial Natriüretik Peptit, CNP: C tip Natriüretik Peptit, BNP; Beyin Natriüretik Peptit, NPR-A; Natriüretik Peptit Reseptörü A, NPR-B; Natriüretik Peptit Reseptörü B, NPR-C; Natriüretik Peptit Reseptörü C

2.4.3. a. BNP'nin Moleküler Yapısı

Biyolojik olarak aktif BNP, intak 108 aminoasit içeren pro-BNP ve proBNP'nin geri kalan kısmı NT-proBNP'nin üçü birden plazmada bulunurlar ve immünoassay testleri ile ölçülebilirler (65).



Şekil 3. Beyin natriüretik peptidin kalp kası hücresinden salınımı.

aa= aminoasit, NTproBNP=N-terminal proBNP

2.4.3.b. BNP ve KPB

Koroner arter baypas cerrahisi yapılan hastalarda ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olanların sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Fibrozis varlığı dışında canlı hiberne miyokard varlığında sol ventrikül disfonksiyonu her zaman kalıcı değildir. Hiberne miyokardın en önemli özelliği revaskülarizasyon sonrası kontraktilite fonksiyonunu geri kazanabilme yeteneğidir. Geniş hiberne dokuya sahip hastaların revaskülarizasyondan

büyük yarar görmesi, buna bağlı kalp yetmezliği bulgularının gerilemesi ve sağ kalımın uzaması beklenir (66).

Ciddi konjestif kalp yetmezliğinde ve akut miyokard enfarktüsünde BNP düzeyleri artar. Bu sol ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesidir. KABC sonrası erken dönemde BNP düzeylerinde artış saptanmış, fakat bunun nedeni tam olarak çözülememiştir. Minör perioperatif miyokardiyal iskemi varlığında BNP' nin iskemi sonrası fonksiyon bozukluğunun sensitif göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (67). Preoperatif yüksek değerler KABC için yüksek risk göstergesi olabilir. Sarıbulbul ve ark. (68), yaptıkları çalışmada preoperatif yüksek BNP seviyesi ile kros klemp zamanında uzama ve inotrop ihtiyacında artma olduğunu bulmuşlardır. Avidan ve ark.'nın (69), çalışmasında aortik klemp yerleştirildikten sonra BNP değerlerinde azalma saptanmıştır. Klemp açıldıktan beş dakika sonra BNP salınımında artış başlamış ve KPB sonlandırıldıktan sonra da devam etmiştir. Aynı zamanda postoperatif yüksek BNP değerleri;atriyal fibrilasyon ritmi ve plevral effüzyon ile de beraberlik göstermiştir (67). Chello ve ark. (70), sol ventrikul disfonksiyonu olan hastalarda yaptıkları çalışmada preoperatif BNP değerlerinin sol ventrikul disfonksiyonunun ciddiyeti ile korole olduğunu ve KABC'nden sonra sol ventrikül fonksiyonlarının ne kadar iyileşebileceğinin göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Postoperatif dönemde sol ventrikül fonksiyonundaki düzelme ile paralellik göstererek BNP düzeylerinde azalma saptanmıştır.

2.5. DEKSMEDETOMİDİN

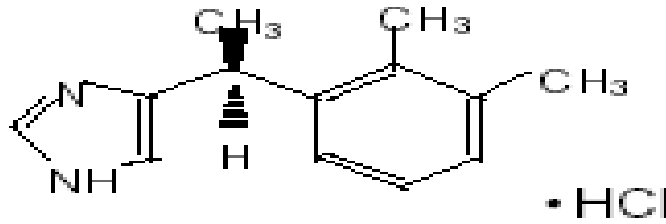
Deksmedetomidin, son yıllarda kullanıma giren bir α -2 adrenoreseptör agonisttir. Santral sinir sistemindeki α -2 adrenoreseptörlerin presinaptik aktivasyonu, sempatik aktivitenin inhibisyonuna, kan basıncı ve kalp hızında azalmaya neden olurken aynı zamanda sedasyon ve anksiyoliz de oluşturabilir. İlave olarak spinal korddaki α -2 adrenoreseptörlere agonistlerin bağlanması aracılığı ile analjezi sağlanır (71). α -2 adrenoreseptörler santral sinir sistemi, otonom ganglionlar (somatik ve otonomik) ve periferik sinirlerde bulunurlar. Özellikle sempatik afferentlerle innerve olan dokular olmak üzere tüm vücutta dağılmışlardır. Postsinaptik α -2 adrenoreseptörler, ayrıca vasküler düz kas gibi efektör organlarda da bulunurlar. Adrenerjik reseptörler çeşitli doğal ya da sentetik katekolaminlere yanıtları temel alınarak α ve β olarak ayrılmışlardır. Alfa-2 adrenerjik agonistler sedasyon, anksiyolitik etkinin yanı sıra

analjezi ve sempatolitik etki de sergiler. Alfa-2 adrenerjik agonistlerin anesteziye kullanımına ilişkin ilk teşvik, klonidin tedavisi alan hastalarda anestezi sırasında yapılan gözlemler sonucunda olmuştur (72).

Deksmedetomidinin bu özellikleri ve dağılım yarılanma ömrünün 6 dk. olması ve diğer birçok ilaçla etkileşiminin olmaması;yoğun bakımda sedasyon amacıyla kullanıma uygun bir ajan olduğunu göstermektedir. Deksmetomidin;“uyandırılabilir sedasyon” olarak tanımlanan ve hastanın uykulu olduğu ama uyarıldığı zaman kolaylıkla uyandırılabilirdiği bir sedasyon oluşturur. Anksiyolitik ve orta düzeyde analjezik etkilere sahiptir ve 2 µg/kg gibi yüksek dozlarda verildiğinde bile çok az oranda solunum depresyonu yapar. Bununla birlikte, mevcut formunun yetişkinler için önerilen kullanımı;10 dk’dan daha uzun sürede uygulanan 1 µg/kg i.v. yükleme dozundan sonra 0.2-0.7 µg/kg/saat infüzyon şeklinde önerildiği dozlarda minimum amnestik etkiye sahip gibi görülmektedir (73).

ABD’nde, Food and Drug Administration (FDA) tarafından, 1999 sonunda, entübe edilmiş ve mekanik ventilasyon uygulanan erişkinlerde sadece yoğun bakım koşullarında kısa süreli sedasyon (24 saatlik) için onaylanmıştır. Ancak veriler uygun fizyolojik etkileri ve sınırlı yan etki profiline bağlı olarak tüm perioperatif dönem boyunca sedasyon ve analjezi amaçlı kullanımını mümkün kılmaktadır (11).

Deksmedetomidin hidroklorid medetomidinin S-enantiomeridir ve kimyasal olarak (+)-4-(S)-[1-(2,3-dimetilfenil)etil]-1H imidazol monohidroklorid olarak tanımlanır. pH aralığı 4- 7 aralığında değişir. Suda çözünür bir moleküldür ve pKa değeri 7.1 olup propilen alkol veya lipid içerir. pH 7.4 iken, oktanol: su içerisinde partiyon katsayısı 2.89’dur. Medetomidin, α-2 adrenoreseptörler için selektivitesi olduğu gösterilen oldukça lipofilik bir ajandır (11).



(+) - 4 - (S) - [1 - (2,3 - dimethylphenyl) ethyl] - 1H - imidazole monohydrochloride
C13 H16 N2. HCl Moleküler Ağırlığı 236,7

Şekil 4. Deksmetomidinin Moleküler Yapısı

Deksmedetomidin hızlı bir şekilde vücutta dağılır ve büyük oranda karaciğerde metabolize olur. N-metilasyon veya sitokrom P450 metabolizması tarafından alifatik hidroksilasyon ve N-glukronidasyon yoluyla konjugasyona uğrar ve inaktif metabolitleri oluşur. Oluşan metobolitler %95 oranında idrarla ve %4 feçesle atılır. Deksmetomidinin klirensi ise 39 l/saattir. Renal yetmezlikli hastalarda doz ayarlaması gerekmemektedir. Deksmetomidin %94 oranında albümin veya alfa1-glikoproteine bağlanır (11).

Deksmetomidin yıllarca veteriner kliniklerinde sedasyon ve analjezi için kullanılmıştır. Klonidine kıyasla deksmedetomidin 8 kat daha fazla α -2 adrenoreseptör seçiciliği sergiler ve $\alpha_2:\alpha_1$ seçicilik oranı 1620:1dir. Deksmetomidin, klonidine kıyasla tam agonist özellik sergiler ve daha tahmin edilebilir farmakokinetik özelliklere sahiptir. Dağılım yarı ömrü yaklaşık 6 dakika ve eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 2 saattir. Alfa-2 adrenoreseptörlerin farmakolojisi karmaşıktır ama farmakolojik çalışmalar ve gelişimsel sıçan modelleri fizyolojik etkilerine farklı α -2 adrenoreseptör alt tiplerinin aracılık ettiğini göstermiştir (11).

Alfa-2A alt tipinin beyinde baskın olan alt tip olduğu bildirilmiştir ve anti-nosiseptif, sempatolitik, hipotermik ve davranışsal etkiler gibi çeşitli fizyolojik fonksiyonlardan sorumludur (74). Periferik α -2B adrenoreseptörlerinin uyarılması vazokonstriksiyon oluşturur ve oluşan ilk hipertansif etkiden sorumludur. Santral sinir sisteminin locus ceruleus (LC)'ta bulunan α -2 adrenoreseptörü α -2A alt tipinin uyarılması ile norepinefrin salınımı azalır, ortalama arter basıncı ve kalp hızı düşer (73). Buna ek olarak, α -2B adrenoreseptörler tuz ile indüklenen hipertansiyon gelişimi için gereklidir ve nitroz oksitin anti-nosiseptif etkisinin yanı sıra merkezi ısı regülasyonundan da sorumlu gibi görünmektedir. Alfa-2C adrenereseptör alt tipinin dopaminerjik nörotransmisyonu, çeşitli davranışsal yanıtlara ve hipoterminin indüklenmesine aracılık ettiği gösterilmiştir (74).

Deksmetomidinin kardiovasküler sistem üzerine etkileri doza bağlıdır. Sempatolitik etkileri plazma norepinefrin konsantrasyonları ölçülerek değerlendirilir. Çünkü bu indirekt olarak periferik sinir sonlanımlarında transmitter salınımını yansıtır. Deksmetomidin uygulaması ile kan basıncı ve/veya kalp hızında azalmalar meydana gelebilir. Deksmetomidin sempatik sinir sistemi aktivasyonunu azaltır ve bu nedenle bu etkilerin, desensitize otonom sinir sistemi kontrolü olan hastalarda (örneğin; yaşlılık,

DM, kronik hipertansiyon, ciddi kardiyak hastalık) veya hipotansif ve/veya hipovolemik olan hastalarda daha belirgin olması beklenmektedir (74). Deksmetomidin doza bağımlı bradikardik etkiye sahiptir ve bu etkiye temelde sempatik tonus azalması ve kısmen de baroreseptör refleks ve vagal aktivitenin güçlenmesi aracılık eder (17)

Ameliyat periyodu stres ile indüklenen taşikardi ve hipertansiyona neden olan artmış sempatik aktivite ile karakterizedir. Deksmetomidin, α -2 adrenoreseptör etkisi ile sempatik sistemin neden olduğu hiperdinamik yanıtı zayıflatarak ameliyat periyodunda hemodinamik profili düzeltir. Birçok çalışmada ameliyat periyodu sırasında α -2 adrenoreseptör agonisti uygulanarak elde edilen hemodinamik stabilizasyonun ameliyat sırasındaki miyokard iskemisini azalttığı gösterilmiştir (17). Deksmetomidin, endotrakeal entübasyon, cerrahi stres, ekstübasyon ve derlenmeye karşı ortaya çıkan katekolamin cevaplarını etkili bir biçimde baskılayarak hemodinamik stabilite sağlar (76).

Sonuç olarak kalp koruyucu farmakolojik etki ile birlikte deksmedetomidin orta düzeyde sempatik depresyon sağlayarak kardiyovasküler anestezi için yararlı bir yardımcı olabilir (77). Bununla birlikte yüksek düzeyde sempatik tonusa bağımlı olan veya miyokard fonksiyonu düşük olan hastalar sempatik depresyona tolerans gösteremezler. Deksmetomidin uygulaması sırasında sedasyonun ve sempatik bloğun devam etmesi kalp dışı cerrahi uygulanacak yüksek riskli hastaların yanı sıra iyi veya hafif derecede azalmış sol ventrikül fonksiyonlu hastalar için yararlı olabilir (77). Deksmetomidin infüzyonu sırasında en sık rastlanan yan etkiler hipotansiyon, hipertansiyon, bradikardi, bulantı, ağız kuruluğu ve hipoksidir (78).

Deksmetomidin bir α -2 agonisttir ve α -2 adrenoreseptörlerin önemli bir avantajı böbrek fonksiyonlarını koruyucu etkileridir. Alfa-2 reseptörlerin aktivasyonu renal vasküler rezistansı artırarak kan akımının korteksten medüllaya redistribüsyonuna neden olur. Alfa-2 reseptör stimülasyonu diürez ve natriürece neden olur. Vazopressin sekresyonunu azaltır ve renal tübüllere etkisini antagonize eder (78). Alfa-2 adrenoreseptör agonistleri direkt olarak renin salınımını inhibe etmektedir. Renin inhibisyonu, afferent arteriolar dilatasyona yol açarak glomerüler filtrasyon hızı (GFH)'nı artırır (77).

Deksmetomidin'in solunum sistemi üzerine minimal etkileri vardır. Spontan soluyan köpeklerde arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO_2)'nı az miktarda artırmaktadır. Bu da

solunum depresyonu yapan anesteziyelere göre önemli bir avantajdır (79). Deksmetomidin infüzyonu alan gönüllülerde solunum depresyonu meydana gelmemiş, oksijen saturasyonu tüm bireylerde %90'ın üzerinde bulunmuştur (80).

Alfa-2 adreno-reseptör agonistlerinin belirgin analjezik etkileri olduğu bilinmektedir. Deksmetomidinin opioid ihtiyacını %30-50 oranında azalttığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (81). Ancak α -2 adreno-reseptör agonistlerinin analjezik etkileri opioidler kadar güçlü değildir (82). Beyin, spinal kord ve periferik mekanizmaların hepsi etkili gibi görünmektedir. Spinal kord üzerindeki α -2 adreno-reseptör sub tiplerinin aktivasyonu, noziseptif sinyallerin beyne geçişini azaltarak opioidlerin analjezik etkilerini artırır (83).

Deksmetomidinin sedatif ve anksiyolitik etkisini santral sinir sistemi (SSS)'nde major adrenerjik innervasyon sahası olan LC'da α -2 adreno-reseptörlerin aktivasyonu ile gösterir. LC uyanma, uyku, anksiyete gibi önemli beyin fonksiyonları ve opioidler gibi santral depresan ilaçlarla oluşan çekilme sendromları için anahtar modülatördür. Alfa-2 adreno-reseptör agonistleri ile oluşan sedasyon propofol ve benzodiazepinler gibi sedatif ajanlardan farklı olarak λ -aminobütirik asit (GABA) sisteminin aktivasyonuna dayanmaz. Korteksi etkilememesinden dolayı kooperasyonlu bir sedasyon oluşturur. Hastalar kolaylıkla uyku halinden uyanıklılık haline geçebilir, uyaran verilmezse tekrar uyku haline dönebilirler (84,85). Çoğu sedatif ajanlarda görülen disinhibisyon deksmedetomidin için bildirilmemiştir. Kognitif bozukluk daha az belirgindir. Hatta bazı çalışmalarda α -2 agonistlerin prokognitif olabileceği ve beyin fonksiyonlarını artırdığı sonucu bulunmuştur (86).

Deksmetomidinin diğer özelliklerine bakıldığında, vücut ısısında düşme, bazal ve pentagastrinin indüklediği gastrik asit ve pepsin sekresyonunda azalma, trombosit agregasyonunun inhibisyonu, intraoküler basınçta azalma, midriyazis, barsak hareketlerinde yavaşlama, indüklenmiş aritmilerde azalma ve hafızanın geçici olarak baskılanması sayılabilir. Yapılan başka bir çalışmada deksmedetomidinin serebral kan akım hızını, doza bağlı ve geçici olarak azalttığı bulunmuştur (87). Postoperatif titremenin, deksmedetomidin uygulanan hastalarda azaldığı bildirilmiştir (88).

Deksmetomidinin mevcut formunun yetişkinler için FDA tarafından onaylanan kullanımı; 10 dk'dan daha uzun sürede uygulanan 1 μ g/kg i.v. yükleme dozundan sonra 0.2-0.7 μ g/kg/saat infüzyon şeklindedir. İnfüzyon dozu istenilen sedasyon düzeyine

göre titre edilmelidir. Benzer farmakokinetik özellikleri olmasına rağmen, yapılan bazı çalışmalarda çocuklardaki ihtiyacın daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Kardiyak cerrahi sonrası süt çocuğı ve yenidoğanlarda yapılan retrospektif incelemelerde deksmedetomidin ihtiyacının 0.1- 1.5 µg/kg/saat olduğu görölmüşür (73).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, kardiyovasküler cerrahi ameliyathanesi ve yoğun bakımında Eylül 2009- Mart 2010 tarihleri arasında prospektif, randomize, çift kör ve plasebo kontrollü olarak yapıldı. Çalışma için Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulunun 06.08.2009 tarih ve 2009/29 sayılı onayı alındı. Çalışmaya katılan hastalardan çalışmanın amacı ve kullanılacak yöntem hakkında bilgi verilerek yazılı izinleri alındı.

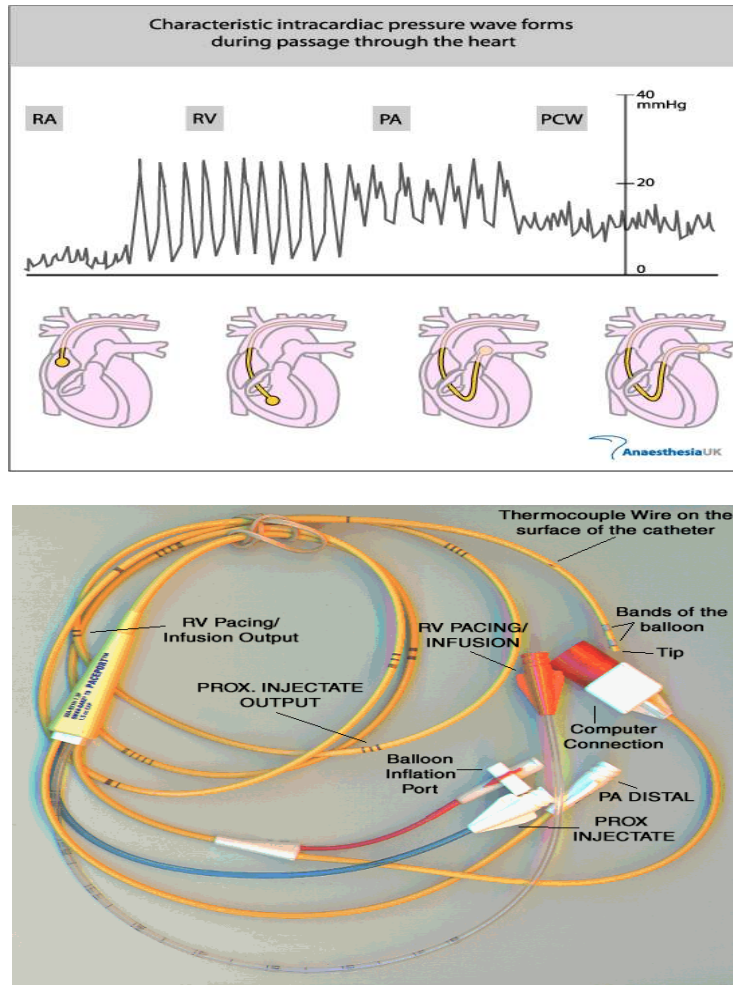
KABC operasyonu uygulanacak olan, Amerikan Anestezi Topluluğu (ASA) kriterlerine göre ASA III grubu, 35-80 yaş arası 38 hasta çalışmaya alındı. Karaciğer hastalığı olanlar (AST /ALT>100), kronik solunum sistemi hastalığı olanlar (FEV1< %50 veya 2 lt), anstabil anjinası olanlar veya kardiyak enzimleri yüksek olanlar, ejeksiyon fraksiyonu (EF)< %40 olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar (Cr > 1.6) veya diyaliz hastaları, kalp kapak hastalığı olanlar, daha önce açık kalp cerrahisi geçirmiş olanlar, preoperatif inotropik veya intraaortik balon pompası ihtiyacı olanlar ve konjestif kalp yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra, arteriyel kan basıncı, kalp hızı (KH), periferik oksijen saturasyonu (SpO₂) monitörize edildi. Bazal değerler kaydedildi.

Anestezi indüksiyonu, 5 µg/kg fentanil, 0.2-0.3 mg/kg etomidat ve 1 mg/kg rokuronyum bromür ile sağlandı. İndüksiyon sonrası 2-3 dakika içinde hastalar entübe edildi. Anestezi idamesi 5 µg/kg/sa fentanil infüzyonu, %40-60 O₂-hava karışımı içinde % 1-2 sevofluran ve aralıklı 0.3 mg/kg rokuronyum bromür intravenöz verilerek sağlandı.

Hastanın entübasyon sonrası sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), KH ve SpO₂ değerleri kaydedildi.

Trakeal entübasyondan sonra 20 Gauge arteriyel kanül ile femoral arter kateterize edildi. CK-MB, cTn-T ve NT-proBNP analizi için arteriyel kan örneği alındı. Kardiyak output (KO), kardiyak indeks (Kİ), pulmoner arter basıncı (PAB) ve santral venöz basınç (SVB) ölçümleri için internal juguler venden Swan-Ganz (Edwards Lifesciences CO-set+ Closed Injectate Delivery System For Cold Injectate 93600) kateterizasyonu yapıldı.



Şekil 5. Swan-Ganz Kateterizasyonu ve Kateteri

Hastaların monitörizasyonu ve ventilasyonu elektronik donanımlı anestezi cihazı ile (AMS 8500) sağlandı. Hastaların SAB, DAB, KH ve SpO₂ değerleri her 5 dak.'da bir kaydedildi. KO, Kİ, PAB ve SVB değerleri aşağıda belirtilen periyotlarda ölçülerek kaydedildi. Aynı anda femoral arteriyel kateterden CK-MB, cTn-T ve NTpro-BNP için 10 ml kan örneği alındı.

Hemodinamik ölçümler ve kan analizleri;

b = Başlangıç

e = Entübasyon sonrası

0 = İnfüzyon öncesi

1 = İnfüzyon sonrası

2 = KPB sonrası 2. saat

3 = KPB sonrası sonrası 24. saat

4 = KPB sonrası sonrası 48. saat'te tekrarlandı ve kaydedildi.

Çalışmaya alınan hastalar yazı-tura yöntemi ile rastgele iki gruba ayrıldı. Çalışmada uygulanacak ilaç infüzyonunun hazırlığı, peroperatif hasta takibinde yer almayan bir anestezi uzmanı tarafından Grup D (n=18) için 100 ml %0.9 NaCl içinde 200 µg Deksmetomidin (1amp-1cc); Grup K (n=20) için 100 ml %0.9 NaCl solüsyonu hazırlandı. Grup D olgulara 0.5 µg/kg/10 dak yükleme, 0.5 µg/kg/sa idame olacak şekilde Deksmetomidin infüzyonu; Grup K olgulara aynı miktarda ve aynı şekilde %0.9 NaCl infüzyonu uygulandı. İnfüzyonlar her iki grupta da sternum kapatılırken sonlandırıldı.

Her hasta için total anestezi süresi, kros-klemp süresi, KPB süresi, greft sayısı, kullanılan sıvı, eritrosit süspansiyonu, taze donmuş plazma miktarları, LİMA alınıp alınmadığı ve inotrop ilaç ihtiyaçları kaydedildi.

Alınan kan örnekleri 5 ml biyokimya tüpüne konularak 5000 devirde 5 dk santrifüj edildi. Elde edilen serumlar 2 ml'lik Ependorf tüpüne konularak -80° C'de saklandı. Araştırma sonunda serum preparatları Biyokimya Merkez laboratuvarında oda ısısında eritilerek cTn-T; Elecsys troponin T kiti COBAS e 411 (Roche) oto analizatörle çalışıldı, CKMB; Elympus CKMB kiti ELYMPUS marka analizatörle çalışıldı. NT-ProBNP serum numunelerinden, Araştırma Biyokimya laboratuvarında oda ısısında eritildikten sonra ELIZA Kit for Human N- Terminal Pro Brain Natriüretic Peptide (NT-ProBNP Usen Life Science Inc. Wuhan) kiti ELIZA yöntemi ile çalışıldı.

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Packeting Software for Science) 15.00 istatistik programı kullanıldı. Değerlerin normal dağılıp dağılmadığını göstermek için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Normal dağılım gösteren SAB, DAB, KH, SVB, PAB, KO, Kİ ve

SpO₂ parametrelerinin gruplar arası karşılaştırılması Student-t testi ile yapıldı. Normal dağılım göstermeyen CKMB, cTn-T ve NT-ProBNP parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U test kullanıldı. Nonparametrik değerlerin analizi Ki-kare testi ile yapıldı. Normal dağılım gösteren değerlerin grup içi karşılaştırılması Repeated Measures ANOVA testi ile, normal dağılım göstermeyen değerlerin grup içi karşılaştırılması ise Friedman testi ile yapıldı, $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Gruplar arasında demografik özellikler, diyabet (DM), hipertansiyon (HT), sigara kullanımı bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$, Tablo I, II).

Tablo I. Grupların Demografik Özellikleri

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	p
Yaş (yıl)	63.60 ± 8.33	60.36 ± 11.12	1.030	0.31
Boy (cm)	166.55 ± 6.44	166.31 ± 7.76	0.10	0.91
Vücut ağırlığı (kg)	75.40 ± 11.82	77.52 ± 13.73	-0.519	0.50
VYA (m²)	1.81 ± 0.15	1.86 ± 0.17	-0.795	0.43
Cinsiyet (E/K)	14/6	13/5		0.81

Tablo II. Grupların Mevcut Hastalık ve Alışkanlıkları.

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	p
Diyabet (var/yok)	7/13	7/12	0.83
HT (var/yok)	13/7	12/7	0.83
Sigara (var/yok)	6/14	5/14	0.43

Gruplar arasında KPB süresi, kros klemp süresi, greft sayısı, LİMA grefti kullanılan hasta sayısı ve ejeksiyon fraksiyonu bakımından anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Anestezi süresi Grup K’da istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti ($p<0.05$, Tablo III).

Tablo III. Grupların Operasyon Özellikleri

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	p
Anestezi süresi (dk)	329.50 ± 47.20	282.94 ± 49.94	3.01	0.00
Kros klemp süresi(dk)	81.95 ± 23.05	70.57 ± 25.85	1.45	0.15
KPB süresi (dk)	133.95 ± 34.49	120.84 ± 35.92	1.16	0.25
LİMA (var/yok)	16/4	15/3		1.0
Graft sayısı(adet)	3.35 ± 0.81	3.15 ± 0.95	0.67	0.50
Ekt. süresi (saat)	9.20 ± 3.26	7.96 ± 2.70	1.25	0.21
YB süresi (saat)	83.05 ± 15.86	67.23 ± 8.10	0.91	0.36
EF (%)	55 ± 8.93	55.52 ± 8.98	0.18	0.85

SAB ve DAB değerleri açısından Grup K ve Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$, Tablo IV, V). Grup içi karşılaştırmada her iki grupta da başlangıç (b) değerlerine göre infüzyon öncesi (0), infüzyon sonrası (1), KPB sonrası 2. saat (2), KPB sonrası 24. saat (3) ve KPB sonrası 48. saat (4) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş vardı ($p<0.05$, Tablo IV, V).

Tablo IV. Grupların Sistolik Arter Basıncı değerleri.

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	P
Başlangıç	152.75 ± 24.75	154.63 ± 20	-0.26	0.79
Entübasyon sonrası	151.15 ± 28.50	160.26 ± 24.18	-1.07	0.29
İnfüzyon öncesi	127.30 ± 21.47*	131.31 ± 31.03*	-0.46	0.64
İnfüzyon sonrası	123.55 ± 30*	106.36 ± 23.96*	-1.93	0.61
KPB sonrası 2. saat	105.05 ± 18.14*	105.33 ± 18.35*	-0.04	0.96
KPB sonrası 24. saat	119.15 ± 13.91*	119.88 ± 14.88*	-0.15	0.87
KPB sonrası 48.saat	125.55 ± 13.49*	125.61 ± 16.45*	-0.01	0.99

*p< 0. 05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

Tablo V. Grupların Diastolik Arter Basıncı değerleri.

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	P
Başlangıç	84.90 ± 9.66	87.00 ± 11.37	-0.62	0.53
Entübasyon sonrası	85.85 ± 21.08	87.67 ± 17.26	-0.29	0.76
İnfüzyon öncesi	69.50 ± 13.33*	75.89 ± 21.14*	-1.13	0.26
İnfüzyon sonrası	69.55 ± 17.31*	63.84 ± 16.12*	1.06	0.29
KPB sonrası 2. saat	58.15 ± 10.07*	62.11 ± 10.82*	-1.16	0.25
KPB sonrası 24. saat	71.15 ± 18.57*	71.11 ± 16.75*	0.00	0.99
KPB sonrası 48.saat	73.50 ± 11.15*	69.00 ± 9.13*	1.35	0.18

*p< 0. 05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

SPO2 değerleri açısından grup içi ve gruplar arası karşılaştırıldığında Grup K ve Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05, Tablo VI).

Tablo VI. Grupların SpO₂ değerleri.

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	P
Başlangıç	97.70 ± 2.10	95.22 ± 2.86	0.90	0.37
Entübasyon sonrası	97.85 ± 1.38	97.16 ± 2.38	1.13	0.26
İnfüzyon öncesi	97.55 ± 1.98	97.22 ± 2.15	0.90	0.37
İnfüzyon sonrası	97.80 ± 1.76	96.72 ± 2.42	1.74	0.08
KPB sonrası 2. saat	98.85 ± 1.63	97.61 ± 2.68	1.74	0.09
KPB sonrası 24. saat	95.20 ± 3.05	95.77 ± 2.60	-0.62	0.53
KPB sonrası 48.saat	94.85 ± 3.13	95.66 ± 3.32	-0.77	0.44

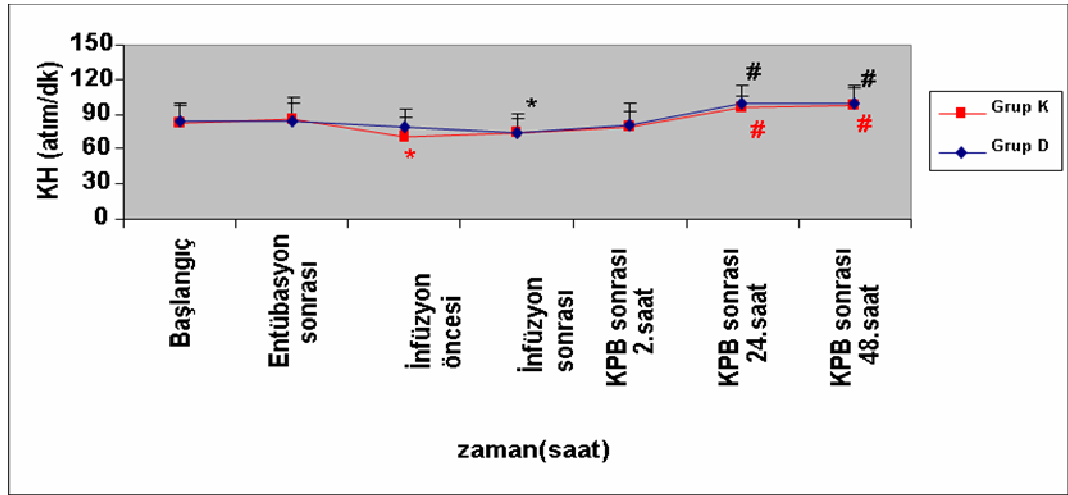
Kalp hızı değerleri açısından Grup K ve Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmada Grup K ve Grup D’de başlangıç değeri ile entübasyon sonrası değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. Grup K’de infüzyon sonrası ve KPB sonrası 2. saat değerleri ile başlangıç değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. İnfüzyon öncesi değeri başlangıç değerine göre anlamlı düşüktü. KPB sonrası 24. saat ve KPB sonrası 48. saat zamanlardaki değerlerinde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı bir yükselme vardı. Grup D’de infüzyon sonrası kalp hızında istatistiksel olarak anlamlı düşüş vardı ($p<0.05$, Tablo VII, Grafik I).

Tablo VII. Grupların Kalp Hızı değerleri.

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	P
Başlangıç	83.80 ± 15.69	84.05 ± 16.01	-0.05	0.96
Entübasyon sonrası	86.05 ± 19.98	85.05 ± 14.70	0.17	0.86
İnfüzyon öncesi	70.60 ± 18.65*	79.31 ± 15.75	-1.57	0.12
İnfüzyon sonrası	75.80 ± 16.53	75.57 ± 11.82*	0.69	0.49
KPB sonrası 2. saat	80.55 ± 13.77	81.61 ± 18.15	-0.20	0.83
KPB sonrası 24. saat	96.00 ± 11.25#	99.11 ± 16.94#	-0.67	0.50
KPB sonrası 48.saat	97.60 ± 16.13#	100.00± 14.41#	-0.48	0.63

* başlangıç değerleri anlamlı düşüş

başlangıç değerine göre anlamlı yükseliş



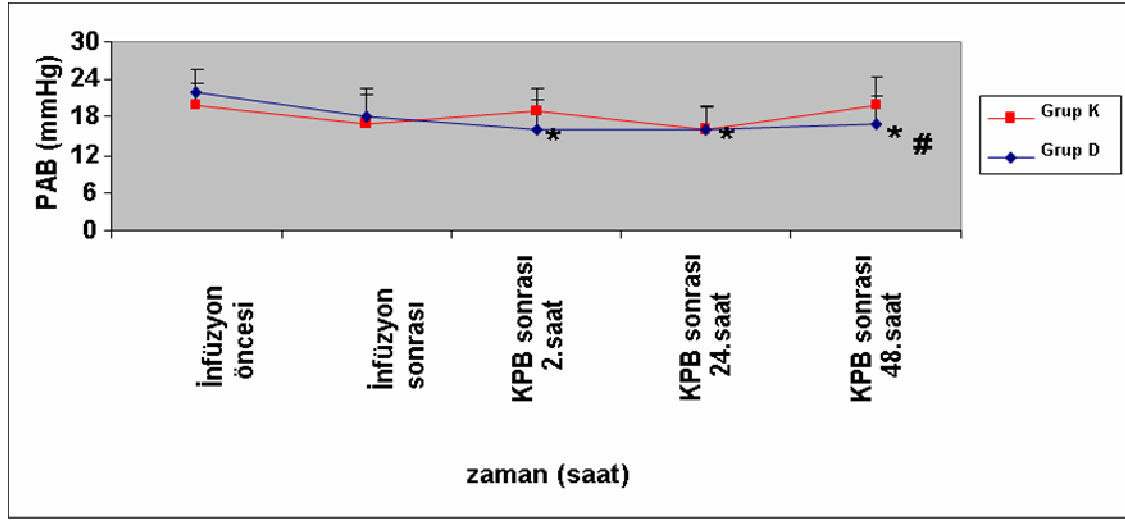
Grafik I. Grupların Kalp Hızı Grafiği

PAB değerleri açısından Grup K ve Grup D arasında infüzyon öncesi, infüzyon sonrası, pompa çıkışı 2. ve 24. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). KPB sonrası 48. saat değerleri ise deksmedetomidin grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü ($p<0.05$). Grup içi karşılaştırmada Grup K’da tüm zamanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Grup D’de ise infüzyon öncesi ile infüzyon sonrası PAB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, infüzyon öncesi değeri ile KPB sonrası 2. saat, KPB sonrası 24. saat ve KPB sonrası 48. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş vardı ($p<0.05$, Tablo VIII, grafik II).

Tablo VIII. Grupların Pulmoner Arter Basıncı değerleri.

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	P
İnfüzyon öncesi	20.15 ± 3.42	22.05±3,53	-1.68	0.12
İnfüzyon sonrası	17.00 ± 4.88	18.94 ± 4.64	-1.25	0.19
KPB sonrası 2. saat	19.25 ± 3.72	16.47 ± 4.96*	1.94	0.06
KPB sonrası 24. saat	16.89 ± 3.76	16.82 ± 4.09*	0.43	0.66
KPB sonrası 48. saat	20.68 ± 4.38	17.17 ± 4.41*	2.38	0.02

* $p<0.05$ başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında



Grafik II. Grupların PAB Grafiği

*p< 0. 05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında # p< 0. 05 gruplar karşılaştırıldığında

SVB değerleri açısından Grup K ve Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmalarda Grup K’de infüzyon öncesi değerine göre KPB sonrası 24 ve 48. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş vardı ($p<0.05$). Grup D’de infüzyon öncesi değerine göre KPB sonrası 2, 24 ve 48. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş vardı ($p<0.05$, Tablo IX).

Tablo IX. Grupların Santral Venöz Basıncı değerleri.

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	P
İnfüzyon öncesi	10.35 ± 2.23	11.57 ± 3.11	-1.42	0.19
İnfüzyon sonrası	9.20 ± 3.54	10.42 ± 2.69	-1.20	0.06
KPB sonrası 2. saat	7.45 ± 3.20*	7.44 ± 2.12*	-0.17	0.99
KPB sonrası 24. saat	7.45 ± 2.18*	7.22 ± 2.88*	0.27	0.29
KPB sonrası 48. saat	8.40 ± 2.45	7.55 ± 3.09*	0.92	0.07

*p< 0. 05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

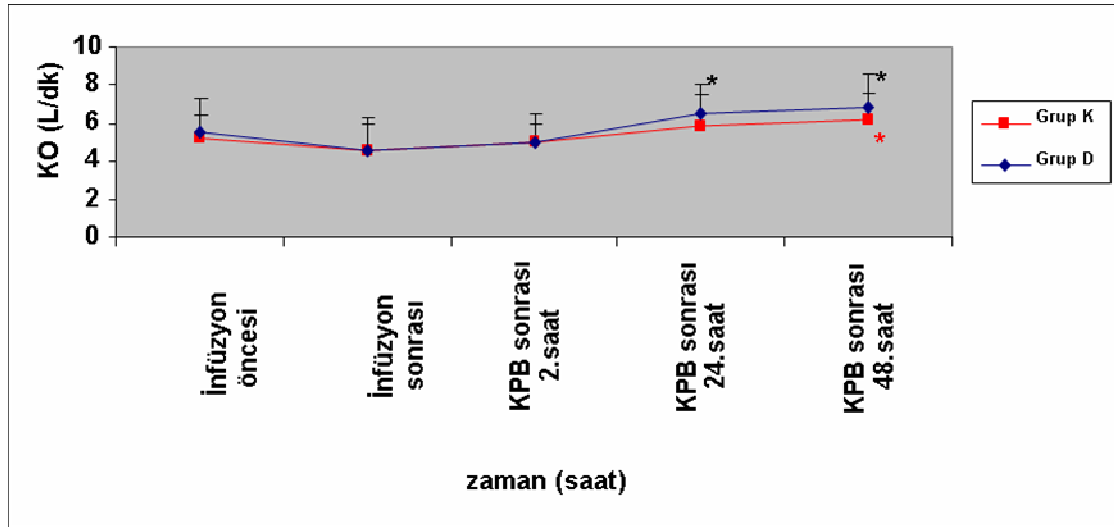
KO değerleri açısından Grup K ve Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$). Grup içi karşılaştırmalarda Grup K’de infüzyon öncesi değerine göre pompa çıkışı 48. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş

vardı ($p<0.05$). Grup D’de infüzyon öncesi değerine göre KPB sonrası 24 ve 48. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş vardı ($p<0.05$, Tablo X, Grafik III).

Tablo X. Grupların Kardiyak Output değerleri.

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	P
İnfüzyon öncesi	5.21 ± 1.23	5.52 ± 1.83	-0.61	0.54
İnfüzyon sonrası	4.67 ± 1.49	4.61 ± 1.72	-0.18	0.85
KPB sonrası 2. saat	5.07 ± 1.54	5.07 ± 1.11	-0.02	0.99
KPB sonrası 24. saat	5.95 ± 1.62	6.57 ± 1.57*	-1.14	0.27
KPB sonrası 48.saat	6.27 ± 1.45*	6.86 ± 1.87*	-1.14	0.30

* $p<0.05$ başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında



Grafik III. Grupların KO Grafiği

* $p<0.05$ başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

Kİ değerleri açısından Grup K ve Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ($p>0.05$, Tablo XI). Grup içi karşılaştırmalarda Grup K’de infüzyon öncesi değerine göre KPB sonrası 48. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş vardı ($p<0.05$). Grup D’de infüzyon öncesi değerine göre KPB sonrası 24 ve 48. saat değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir yükseliş vardı ($p<0.05$, Tablo XI).

Tablo XI. Grupların Kardiyak İndeks değerleri.

	Grup K (n=20) Ort±SD	Grup D (n=18) Ort±SD	t	P
İnfüzyon öncesi	2.87 ± 0.66	2.96 ± 0.84	-0.36	0.71
İnfüzyon sonrası	2.53 ± 0.73	2.58 ± 1.14	-0.18	0.85
KPB sonrası 2. saat	2.73 ± 0.72	2.71 ± 0.53	0.12	0.89
KPB sonrası 24. saat	3.22 ± 0.75	3.48 ± 0.80*	-0.99	0.32
KPB sonrası 48.saat	3.39 ± 0.66*	3.59 ± 0.76*	-0.82	0.41

*p< 0. 05 başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında

İnotrop ve efedrin kullanımı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu (p>0.05, Tablo XII).

Tablo XII. Grupların Kardiyak İnotropik gereksinimine göre karşılaştırılması.

	GrupK (n=20)	Grup D (n=18)	p
Dopamin kullanımı (var/yok)	5/15	5/13	0.78
Dobutamin kullanımı (var/yok)	3/17	4/14	0.69
Efedrin kullanımı (var/yok)	1/19	2/16	0.34

CKMB, NT-ProBNP ve cTn-T değerleri yönünden grupların karşılaştırılmasında;infüzyon öncesi, infüzyon sonrası, KPB sonrası 2, 24 ve 48. saatlerde Grup K ile Grup D arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu (p>0.05).

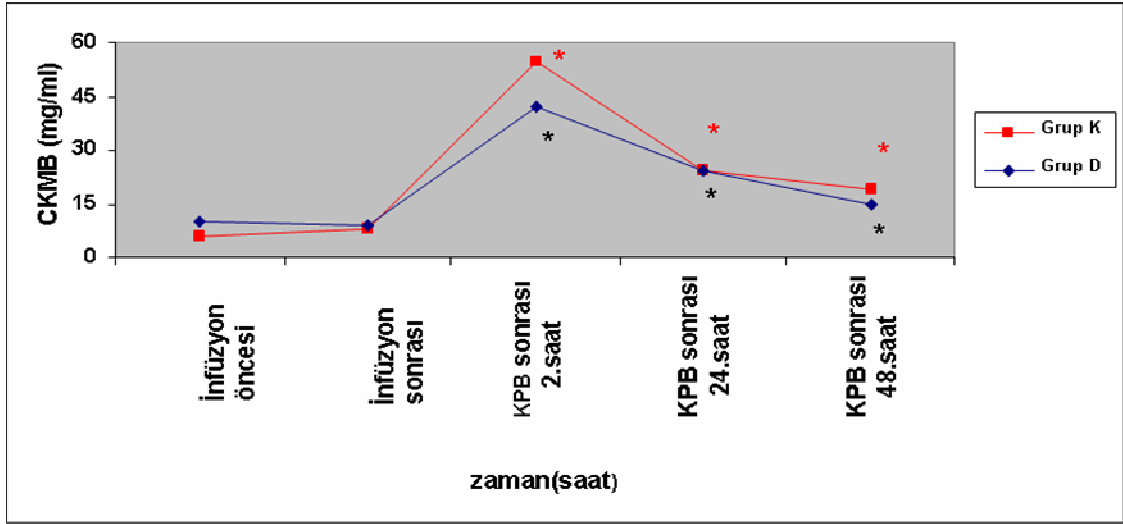
CKMB ve cTn-T'nin grup içi karşılaştırılmasında;her iki grupta da infüzyon öncesi değeri ile infüzyon sonrası arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (p>0.05). Ancak infüzyon öncesi değerine göre KPB sonrası 2 ve 24. saat CKMB ve cTn-T değerleri her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0.05). İnfüzyon öncesi değeri ile KPB sonrası 48. saatteki CKMB değerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yokken cTn-T'nin KPB sonrası 48. saatteki değeri infüzyon öncesi değerine göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p<0.05, Tablo XIII, Grafik IV, V).

NT-ProBNP'nin grup içi karşılaştırılmasında;infüzyon öncesi değeri ile infüzyon sonrası, KPB sonrası 2, 24 ve 48. saatteki değerleri kontrol grubunda istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Deksmetomidin grubunda;NT-ProBNP infüzyon öncesi değerine göre KPB sonrası 2 ve 24. saatteki değerleri istatistiksel olarak anlamlı yüksekti ($p<0.05$). Ancak infüzyon sonrası ve KPB sonrası 48. saatteki değerleri ise infüzyon öncesi değeri ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0.05$, Tablo XIII, Grafik VI).

Tablo XIII. Grupların CKMB, cTn-T ve NT-ProBNP değerleri.

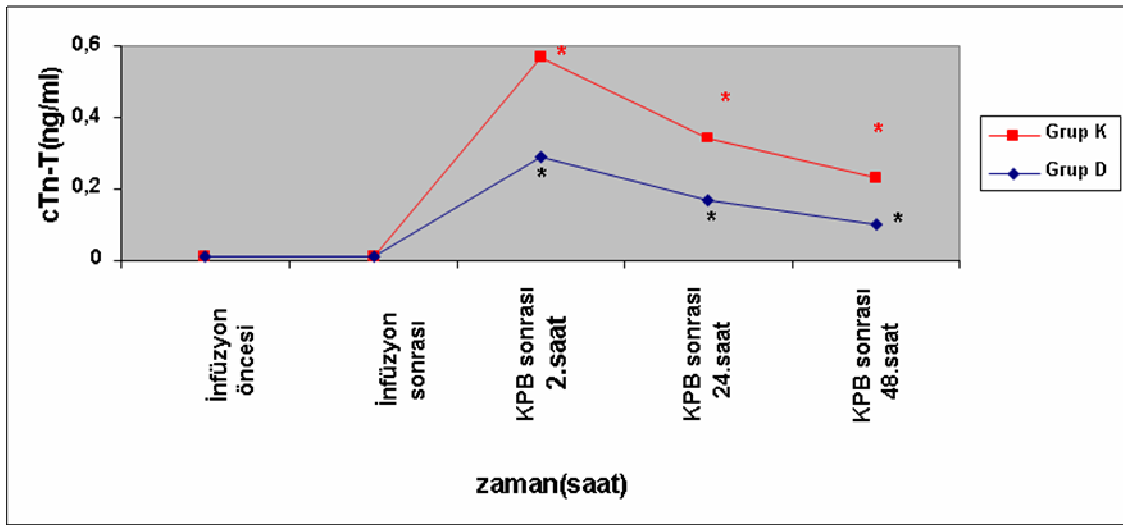
		Grup K (n=20) Ortanca (min-mak)	Grup D (n=18) Ortanca (min-mak)	z	P
CKMB (mg/ml)	İnfüzyon öncesi	6.00 (2.00- 18.00)	10.00 (4.00- 22.00)	-1.86	0.06
	İnfüzyon sonrası	8.00 (2.00- 54.00)	9.00 (2.00- 38.00)	-1.58	0.12
	KPB sonrası 2. saat	55.00* (29.00- 94.00)	42.00* (19.00- 92.00)	-0.99	0.32
	KPB sonrası 24. saat	24.00* (13.00- 100.00)	24.50* (10.00- 417.00)	-0.35	0.74
	KPB sonrası 48.saat	19.00* (8.00- 55.00)	15.50 (6.00- 165.00)	-0.01	0.98
cTn –T (ng/ml)	İnfüzyon öncesi	0.01 (0.01- 0.33)	0.01 (0.01- 0.46)	-0.85	0.55
	İnfüzyon sonrası	0.01 (0.01- 0.33)	0.01 (0.01- 0.40)	-0.33	0.79
	KPB sonrası 2. saat	0.57* (0.14- 1.68)	0.29* (0.02- 1.33)	-1.77	0.07
	KPB sonrası 24. saat	0.34* (0.07- 2.31)	0.17* (0.03- 2.22)	-1.95	0.06
	KPB sonrası 48.saat	0.23* (0.05- 1.15)	0.10* (0.02- 2.78)	-1.75	0.08
NT- ProBNP (ng/ml)	İnfüzyon öncesi	0.22 (-1.17- 5.52)	1.13 (-1.17- 6.01)	-1.27	0.20
	İnfüzyon sonrası	2.05* (-0.68- 7.85)	1.91 (-1.17- 12.84)	-0.88	0.38
	KPB sonrası 2. saat	2.22* (-1.17- 11.36)	3.37* (1.02- 9.149)	-1.27	0.20
	KPB sonrası 24. saat	1.75* (-1.17- 8.47)	4.62* (-1.17- 15.73)	-1.89	0.06
	KPB sonrası 48.saat	1.64* (-0.57- 15.56)	0.94 (-1.17- 12.60)	-0.46	0.64

* $p<0.05$ başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında



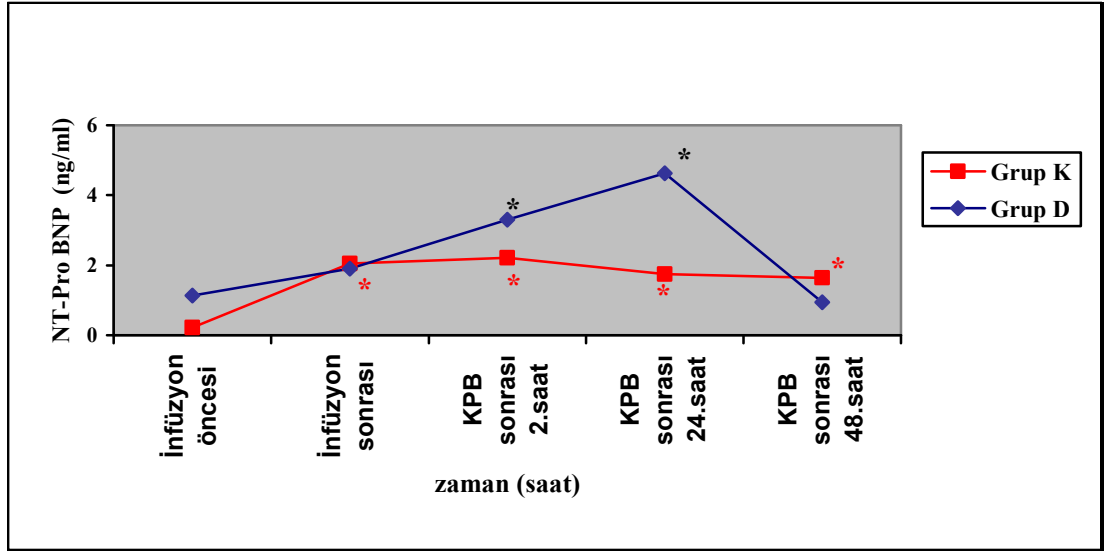
Grafik IV. Grupların CKMB Değerleri Grafiği

* başlangıç değerine göre yükselme



Grafik V. Grupların cTn-T Değerleri Grafiği

* başlangıç değerine göre yükselme



Grafik VI. Grupların NT-Pro BNP Değerleri Grafiği

* başlangıç değerine göre yükselme

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada KABC'nin miyokardiyal hasara yol açtığı, 5 µg/kg yükleme ve ardından 5 µg/kg/dk infüzyonla verilen deksmedetomidinin miyokardiyal koruma üzerine etkisinin olmadığı, ancak pulmoner arter basıncında uzun süreli bir düşüşe yol açtığı sonucuna varılmıştır.

Koroner arter hastalarının yaşam sürelerini uzatmak ve yaşam kalitelerini artırmak için KABC sık uygulanan etkili bir yöntemdir. Bu ameliyatlarda tercih edilen cerrahi, anestezi ve perfüzyon teknikleri, iskemik miyokard hasarına bağlı gelişen miyokardiyal infarktüs, kontraksiyon yetersizliği ve yoğun bakımda kalış süresinde uzamaya neden olan düşük output sendromuna yol açtığı için önemlidir (89).

Koroner arter hastalarının mortalite ve morbiditesi, operasyon esnasında, operasyon sonrası yönetim ve sahip oldukları risk faktörleri ile ilişkilidir. Bu risk faktörleri, ejeksiyon fraksiyonunun %30'un altında olması, diabetes mellitus ve bununla ilişkili diffüz koroner tıkanıklık, renal yetmezlik, semptomatik akciğer hastalığı ve ileri yaşlılık (22).

Literatürde KABC ve KPB'nin uygulandığı diğer kardiyak işlemler esnasında miyokardiyal hasar ve koruma yöntemlerini araştıran birçok çalışma mevcuttur (9-13, 89, 90).

Malagon ve ark. (13) konjenital kalp hastalığı olan ve KPB uygulanan 90 hastada yapmış oldukları çalışmada, midazolam, sevofluran ve propofolü karşılaştırmışlar, sonuçta midazolam, propofol ve sevofluranın eşdeğer düzeyde miyokardiyal koruma sağladığını rapor etmişlerdir.

Xia ve ark. (10) antioksidan özelliğe sahip olan propofolün, dozunu arttırmakla KPB sırasında kardiyoproteksiyon sağlayan antioksidan özelliğinin de artıp artmadığını araştırmışlar, oksidatif stresin belirteci olan plazma malondialdehit ve troponin I düzeylerini KPB'tan sonraki 8 ve 24. saatlerde yüksek doz propofol grubunda daha düşük bulmuşlardır. Yine bu grupta inotropik gereksinimini daha az, ortalama Kİ daha yüksek ve yoğunbakımda kalış süresini de daha kısa olarak rapor etmişlerdir. Yani Xia ve ark. KPB sırasında yüksek doz propofol kullanılmasının izofluran veya düşük doz propofol uygulamasına göre miyokardiyal hücre hasarını azalttığını bildirmişlerdir.

Murphy ve ark. (11) da KPB öncesi hastaların yarısına 40 mg morfin, yarısına da 1000 µg Fentanyl vermişler, miyokardiyal performans indeksi (sistolik ve diyastolik fonksiyonun ekokardiyografik parametreleri) kullanarak intraoperatif global kardiyak fonksiyonu değerlendirmişler ve kardiyoplejik arrest öncesi verilen morfinin global ventrikül fonksiyonunu artırdığını bildirmişlerdir. Aynı çalışmada BNP ve Troponin I konsantrasyonları da ölçülmüş ve her iki grupta da 24 ve 48. saatlerde yüksek bulunmuştur. Ancak 2 grup arasında fark tespit edilmemiştir.

Bizim çalışmamızda da CKMB, cTn-T ve NT-ProBNP değerleri KPB sonrası 2, 24 ve 48. saatlerde yüksekti, ancak iki grup arasında anlamlı fark yoktu.

Landoni ve ark. (12) Stent girişimlerinde volatil anestezikler ile kalbin korunmasını araştırmışlardır. Çalışma sonucunda girişimsel kardiyoloji prosedürleri sırasında düşük doz sevofluranın kardiyak troponin salgılanması ile ölçülen miyokard hasarını azaltmadığını tespit etmişlerdir.

Albacter ve ark. (90), elektif KABC esnasında uyguladıkları yüksek doz insülin tedavisi ile operasyon sonrası kardiyak indeksin kontrol grubuna göre anlamlı yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca operasyondan 4-6 saat sonra cTn-I seviyesinin insülin grubunda anlamlı düştüğünü tesbit ederek, elektif KABC esnasında uyguladıkları yüksek doz insülin tedavisinin kalpte daha erken metabolik düzelme sağladığını, daha iyi miyokard koruması ve fonksiyonel iyileşmeye neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Licher ve ark. (89) elektif KABC uygulanacak olan hastalarda akut normovolemik hemodilüsyonun kardiyoprotektif etkisini araştırmışlar, sonucta akut normovolemik hemodilüsyonun miyokardiyal korumada yararlı olabileceğini tespit etmişlerdir

Tritapepe ve ark. (9) stabil anjinalı ve KABC uygulanacak olan hastalarda, KPB'ın başlatılmasından önce 10 dakika boyunca kısa süreli levosimendan infüzyonunun hemodinamik performansta iyileşme ve TnI salgılanmasında azalma ile sonuçlandığını tespit etmişlerdir.

Biz de çalışmamızda miyokardiyal koruyucu etkisini araştırmak için deksmedetomidini 0.5 µg/kg hızlı infüzyon 0.5 µg/kg/sa sürekli infüzyon şeklinde cerrahi sonuna kadar uyguladık. Ancak bu dozlarda belirgin bir kardiyoprotektif etki gözlemleyemedik.

Deksmedetomidin kullanımı 20 yıl önce sedatif ve entübe yoğun bakım hastalarının sedasyonunu içermekteydi. Bununla birlikte deksmedetomidin ameliyat odasındaki anesteziistlere hızlıca adapte oldu (91). Çok sayıda çalışma deksmedetomidinin kardiyak anestezi için yararlı bir yardımcı olduğunu göstermiştir (20,92-98).

Ickeringill ve ark. (92) KABC sırasında 0.4 µg/kg/saat ve yoğun bakımda 0.2 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonunun ekstübasyon için gerekli süreyi ve yoğun bakımda kalma süresini azalttığını tespit etmişlerdir.

Biz çalışmamızda yoğun bakımda kalma süresi açısından gruplar arasında fark olmadığını tespit ettik. Ancak bizim çalışmamızda ilaç uygulamasına yoğun bakımda devam edilmemiştir.

Wijeysundera ve ark. (93) 2003 yılında yaptıkları çalışmada 3395 hastanın yer aldığı toplam 23 çalışma ile yapılan bir meta-analizde, α-2 adrenerjik agonist kullanımının damar girişimlerini takip eden mortalite ve miyokard enfarktüsü gelişimini azalttığı sonucuna varmışlar, iskemide azalma gözlenmesinin miyokard enfarktüsü ve mortalite üzerine azaltıcı etkisi olabileceğini bildirmişlerdir. Bununla birlikte, koroner revaskülarizasyon uygulanacak hastalarda ameliyat sırasında intravenöz deksmedetomidin infüzyonunun ameliyatta sempatik tonusu azalttığını, anestezi ve cerrahiye hiperdinamik yanıtı zayıflattığını ve hipotansiyona eğilimi arttırdığını rapor etmişlerdir.

Mukhtar ve ark. (20) açık kalp cerrahisine giden 30 pediatrik olguda yaptıkları çalışmada deksmedetomidini 0.5 µg/kg/10 dk yükleme, ardından 0.5 µg/kg/saat dozunda infüzyonla uygulamışlar ve arteriyel kan basıncı, KH ölçümleri yanında kortizol, efedrin, norepinefrin ve kan şekeri düzeylerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak intraoperatif deksmedetomidin infüzyonunun konjenital kalp hastalığı olan ve

KPB'a giden çocuk hastalarda cerrahi travmaya hemodinamik ve nöroendokrin yanıtı zayıflatıldığını bildirmişlerdir.

Potts ve ark. (94) pediatrik olgularda postoperatif 1-4 µg/kg dozunda verdikleri deksmedetomidinle yaptıkları farmakodinamik çalışmada, deksmedetomidinin tek bolus doz uygulama ile OAB'ında bifazik etkiye neden olduğunu, plazma deksmedetomidin konsantrasyonunun 1 µg/L'nin üzerinde olduğunda OAB'ında % 20 artış olduğunu rapor etmişlerdir. Bu nedenle düşük doz bolus (0.5 µg/kg) ve ardından devamlı infüzyon şeklinde verilmesiyle OAB'ındaki artışların önlenebileceğini bildirmişlerdir.

Bizim seçtiğimiz doz ve uygulama şekli de Potts ve ark.'nın önerileri doğrultusundadır. Muhtemelen bu nedenle hemodinamide anlamlı bir dalgalanma izlenmemiştir.

Tobise ve ark. (95) kardiyak cerrahi yapılan 20 pediatrik hastada postoperatif dönemde deksmedetomidini 0.5 µg/kg/10dk yükleme dozu sonrasında 0.3-0.5 µg/kg/saat idame dozunda uygulamışlar ve bu yöntem ile stabil bir hemodinami sağlandığını rapor etmişlerdir.

Flacke ve ark. (97) klonidin verilen ve yüksek doz sufentanil ve izofluran desteği ile anestezi uygulanan KABC hastalarında hemodinamik stabilitenin sağlandığını bildirmişlerdir.

Kunisawa ve ark. (97) yaptıkları çalışmada fentanil ile kombine edilen deksmedetomidinin hemodinami üzerine olan etkilerini araştırmışlar, sonuçta fentanil ile kombine edilen deksmedetomidinin anestezi indüksiyonundan kaynaklanan kan basıncındaki düşüşü baskıladığı ve trakeal intübasyona kardiyovasküler yanıtı körelttiğini rapor etmişlerdir.

Jalonen ve ark. (98) KABC geçirecek hastalarda yaptıkları çalışmada, intraoperatif ek anestezi olarak uygulanan deksmedetomidinin plaseboya göre plazma katekolamin düzeylerini % 90 azalttığını, entübasyon ve cerrahiye kan basıncı yanıtını körelttiğini intraoperatif ve postoperatif kan basıncı dalgalanmalarını ve taşikardi insidansını düşürdüğünü, ancak hipotansiyona eğilimi artırdığını rapor etmişlerdir. Aynı çalışmada deksmedetomidinin fentanilin neden olduğu kas rijiditesi ve postoperatif titremeyi azalttığı ve idrar outputunu artırdığı da bildirilmiştir.

Çalışmamızda, deksmedetomidini pulmoner arteriyel kateterizasyondan sonra 0.5 µg/kg yükleme dozu ve 0.5 µg/kg/saat infüzyon şeklinde uyguladık. İntraoperatif, pompa

çıkışı 2, 24 ve 48. saatlerde SAB, DAB, ve KH'da gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmadığını gözlemledik. Ancak Deksmedetomidin grubunda SAB, DAB'taki düşmeler daha belirgindi.

But ve ark. (99) pulmoner hipertansiyonlu mitral kapak replasmanı yapılacak olan hastalarda operasyon öncesi deksmedetomidin infüzyonunun hemodinamik etkilerini araştırdıkları çalışmada, 1 µg/kg yükleme dozu ve 0.4 µg/kg/saat infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidinin fentanil ihtiyacını azalttığını bildirmişlerdir. Ayrıca ortalama PAB ve pulmoner kapiller kama basıncını plesebo grubuna göre anlamlı derecede azalttığını rapor etmişlerdir.

Ebert ve ark. (100) erişkin gönüllülerde deksmedetomidin dozunun artırılması ile bifazik cevap olduğunu göstermişlerdir. Deksmedetomidinin plazma seviyelerinin 1.9 ng/ml'den daha yüksek tesbit edilmesini takiben PAB ve pulmoner vasküler rezistansın düştüğünü rapor etmişlerdir.

Munro ve ark. (100) idiyopatik pulmoner hipertansiyonlu bir çocukta tanısal kardiyak kateterizasyon için deksmedetomidin/ketamin kullandıkları vaka sunumunda işlem süresince hastanın hemodinamik açıdan stabil seyrettiğini gözlemlemişlerdir.

Toyoma ve ark. (101) sezeryana alınan primer pulmoner hipertansiyonlu bir hastada, cerrahi başlangıcından 20 dk önce 0.4 µg/kg/saat deksmedetomidin infüzyonu uygulamışlardır. Deksmedetomidinin solunum depresyonu yapmaksızın pulmoner arter basıncını değiştirmediğini tespit etmişlerdir. Aynı zamanda postoperatif ajitasyon ve anksiyeteyi azalttığını da rapor etmişlerdir.

Nathan ve ark. (102) kronik akciğer hastalığı ve pulmoner hipertansiyonu olan, genel durumu bozulmuş yoğun bakım şartlarında takip edilen 16 yaşındaki hastaya entübasyon öncesi 0.5 µg/kg/saat dozunda deksmedetomidin infüzyonu başlayıp, 0.5 µg/kg/saat dozunda devam etmişler ve hastayı 48 saat sonra ekstübe ederek 1 hafta içinde taburcu etmişlerdir. Pulmoner hipertansiyonlu hastalarda gelişebilecek pulmoner kriz gibi komplikasyonun önlenmesinde deksmedetomidinin faydalı olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da, deksmedetomidin grubunda PAB'nın anlamlı olarak düşük seyrettiğini ve bu düşük değerlerin uzun süre devam ettiğini tespit ettik.

Sülemanji ve ark. (103) KABC uygulanacak olan hastalarda deksmedetomidinin nöroprotektif etkisini araştırdıkları çalışmalarında yedi farklı zamanda kan alarak kan gazı, serum S-100B proteini, Nöron Spesifik Enalaz ve laktat değerleri çalışmışlar. Sonuçta iki grup arasında çalışılan değerler açısından istatistiksel fark bulamamış olup deksmedetomidinin nöroprotektif etkisinin olmadığını rapor etmişlerdir.

Okada ve ark. (18) sıçan kalbinde deneysel olarak oluşturdukları global iskemi sırasında deksmedetomidinin kalp koruyucu etkisini araştırmışlardır. Koroner akımın izole sıçan kalbinde deksmedetomidin uygulanması ile anlamlı şekilde azaldığını, global iskemi ve reperfüzyon öncesinde 0.23 ng/ml ve 2.3 ng/ml deksmedetomidin uygulanması ile enfarktüs alanında azalma olduğunu ve 2.3 ng/ml deksmedetomidin grubunda daha belirgin olduğunu bu kalp koruyucu etkiler alfa-2 antagonisti olan yohimbin uygulaması ile tersine çevrilebildiğini göstermişlerdir. Bu sonuçlar ile izole sıçan kalbindeki global iskemi-reperfüzyon modelinde deksmedetomidinin alfa-2 stümülasyonu ile kalp koruyucu etkisinin olabileceğini rapor etmişlerdir.

Miyokardiyal hasarın varlığının ve derecesinin belirlenmesinde biyokimyasal işaretleyiciler öne çıkmaktadır. CK-MB bu amaç için kullanılan tanısal değeri yüksek serolojik testlerden biridir (56). Kardiyak troponinler (cTn) miyokard hasarının oldukça duyarlı ve özgül göstergeleridir. Akut koroner sendromda, artmış cTn düzeyleri hem prognoz hem de tedavinin yönlendirilmesi açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle, acil serviste ve yoğun bakım ünitelerinde akut koroner sendromun ayırıcı tanısında sıklıkla cTn düzeyi ölçümlerinden yararlanılmaktadır (57).

Ünlü ve ark. (57) 40 hastada KABC sonrası meydana gelebilecek kardiyak olay risklerini peroperatif CK-MB ve cTn-T seviyelerini tespit ederek değerlendirdikleri çalışmada biyokimyasal işaretleyicileri yüksek buldukları hastalarda, hastane mortalitesinin daha yüksek, kardiyak komplikasyonların daha fazla ve hastanede kalış sürelerinin daha uzun olduğunu rapor etmişlerdir.

Çalışmamızda KABC'nin miyokarda verdiği hasar ve α -2 agonist olan deksmedetomidinin miyokardiyal koruyucu etkisinin olup olmadığı, klinik uygulamalarda kullanılmakta olan CK-MB ve cTn-T'e ilaveten çalışmalarda (104-107) kalp cerrahisi açısından prognostik değeri olduğu belirtilen NT-ProBNP ile değerlendirilmiştir. Beyin natriüretik peptid (BNP) temel olarak duvarın basıncı ve gerilimine yanıt olarak ventriküler miyozitlerden serbestleşen, karşı-düzenleyici bir

hormondur. Natriüretik, diüretik ve vazodilatatif özelliklere sahiptir. BNP plazma seviyelerinin kalp yetmezliği, miyokard enfarktüsü ve akut koroner sendromda prognoz ve risk sınıflaması için güçlü bir gösterge olduğu gösterilmiştir. Daha önceki kinetik çalışmalar temel olarak KPB sırasında ve sonrasında salgılanmasına odaklanmış olmakla birlikte yeni çalışmalar ameliyat öncesi BNP değerlerinin ilginç bir şekilde prognostik değere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır (104).

Cerrahi olmayan koşullarda, böbrek bozukluğu olan yaşlı hastalarda BNP nin NT-ProBNP den üstün olduğu düşünülse de, kalp yetmezliği ve koroner arter hastalığı açısından BNP ve NT-ProBNP eşit güce sahip tanısal ve prognostik işaretleyicilerdir. Bununla birlikte, ameliyat sırasında uzun yarı ömrü, anestezi ve cerrahi ile ilişkili hızlı hemodinamik değişikliklere karşı duyarlılığının düşük olması nedeni ile böbrek fonksiyonlarının iyi durumda olduğu hastalarda NT-ProBNP belirlenmesi tercih edilebilir (105).

Biz çalışmamıza karaciğer hastalığı olanlar, kronik solunum sistemi hastalığı olanlar, anstabil anjinası olanlar, kronik böbrek yetmezliği olanlar, kapak hastalığı olanlar, daha önce açık kalp cerrahisi geçirmiş olanlar, preoperatif inotropik veya intraaortik balon pompası ihtiyacı olanlar ve konjestif kalp yetmezliği olan hastaları almadığımızdan NT-proBNP yi tercih ettik.

Mahla ve ark. (105) damar cerrahisi uygulanan 44 hastada ameliyat sonrası ölçülen NT-Pro BNP'nin hastane içi ve uzun vadeli olumsuz kardiyak sonuçlar açısından prognostik önemi olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca aynı çalışmada ameliyat öncesi NT-ProBNP yüksekliği olan hastalarda ameliyat sonrası NT-ProBNP artışlarının da daha büyük olduğunu ve NT-ProBNP'nin düşük olduğu hastalara kıyasla 3 yıllık takip sırasında daha fazla kardiyovasküler komplikasyon sergilediğini göstermişlerdir.

Provenchere ve ark. (104) 43 elektif KABC ve 49 kapak cerrahisi uygulanan 92 hastada plazmada BNP ve cTn-I konsantrasyonlarının, ameliyat sonrası kardiyak disfonksiyon ve 1 yıllık mortalite ile ilişkisini araştırdıkları çalışmalarında; kalp ameliyatı sonrasında önemli ve sistematik bir BNP salgısı olduğunu, buna bağlı olarak ameliyat sonrası plazma BNP düzeyleri ile kardiyak disfonksiyon oluşumu arasında korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir. Buna ek olarak, miyokard nekrozunun göstergesi olan kardiyak troponinin eş zamanlı ölçümü ameliyat sonrası risk değerlendirmesini ve ameliyat

sonrası kardiyak disfonksiyon tahminlerinin daha iyi yapılabilmesini sağladığını belirtmişlerdir.

Crescenzi ve ark. (106) KABC uygulanan KPB kullanılan ya da pompa kullanılmayan 184 hastada yaptıkları çalışmada, NT-pro BNP ve cTn I'nın operasyon öncesi düzeylerine göre ameliyat sonrası 1. gün anlamlı olarak arttığını gözlemlemişler. Preoperatif yüksek NT-pro BNP seviyeleri olan hastaların 4 günden daha uzun hastanede kaldığı ve ölüm oranının yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Aynı çalışmada cTn-I düzeyi yüksek olanlarda NT-pro BNP seviyelerinin yüksek olduğunu tespit etmişler ve ameliyat sonrası NT-pro BNP düzeylerinin hastane mortalitesi ve yoğun bakımda kalış süreleri ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Attaran ve ark. (107) preoperatif böbrek yetmezliği, periferel vasküler hastalıklar ve düşük ejeksiyon fraksiyonu gibi risk faktörleri olan hastalarda BNP seviyelerinin yüksek olduğunu ve Euro SCORE ile korele olduğunu gözlemlemişler ve buna dayanarak operasyon öncesi BNP ölçümünün önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Çalışmamızda, CKMB, cTn-T ve NT-Pro BNP değerlerinde başlangıç değerlerine göre pompa çıkışı 2, 24 ve 48. saatlerde anlamlı şekilde yükselme gözlemlendi. Bu sonuç diğer çalışmalarla benzer olup KPB uygulamasına bağlı miyokardiyal hasarın olduğunun bir göstergesidir. Ancak gruplar arasında istatistiksel olarak fark tespit edilememiştir. Buna bağlı olarak bizim uyguladığımız dozlarda deksmedetomidinin kardiyoprotektif etkisinin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Sonuç olarak; koroner arter baypas cerrahisi esnasında 0.5 µg/kg yükleme dozun ardından 0.5 µg/kg/sa devamlı infüzyon şeklinde uygulanan deksmedetomidinin kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hipotansiyon ve bradikardi yapıcı etkisi görülmemiştir ve hemodinamik stabilite sürdürülmüştür.

Ayrıca miyokardiyal hasara sensitif ve spesifik testlerden CKMB, cTn-T ve NT-ProBNP değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması sonucu deksmedetomidinin kardiyoprotektif etkisi gözlenmemiş ancak pulmoner arter basıncını düşürdüğü tespit edilmiştir.

Gelecekte deksmedetomidinin farklı dozlarda uygulandığı ve hasta sayısının daha fazla olduğu klinik çalışmalara gereksinim vardır.

6. SONUÇLAR

- 1) Koroner arter baypas cerrahisi miyokardiyal hasara neden olmaktadır.
- 2) Deksmetomidin sistolik arteriyel basıncı, diyastolik arter basıncı, kalp hızı, kardiyak output, kardiyak indeksi ve santral venöz basıncı istatistiksel olarak anlamlı etkilememiştir.
- 3) Deksmetomidin kardiyoprotektif etki göstermemiştir.
- 4) Deksmetomidin grubunda PAB'ndaki düşük değerler daha uzun süreli olmuştur.
- 5) Dekmetomidinin farklı dozlarında ve hasta sayısının daha fazla olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ(eds). Anesthesia for cardiovascular surgery. Myokardiyal preservation. Clinical Anesthesiology (4th ed). McGraw-Hill, New York 2006, pp 490-7.
2. Karagöz AH, Çelebioğlu B, Duman Ü, ve ark. Açık kalp cerrahisinde kardiyoplejiye eklenen esmolol veya glutamat-aspartatın miyokardiyal koruma üzerine etkisi. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Dergisi 2006;34:296-9.
3. Alex J, Ansari J, Guerrero R, et al. Comparison of the immediate post-operative outcome of two different myocardial protection strategies: antegrade retrograde cold St Thomas blood cardioplegia versus intermittent cross-clamp fibrillation. Interact Cardiovasc Thorac Surg 2003;2:584-8.
4. 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;114:1331-8.
5. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008;7:491-8.
6. Dar MI. Cold crystalloid versus warm blood cardioplegia for coronary artery bypass surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2005;11:382-5.
7. Sirvinskas E, Nasvytis L, Raliene L, Vaskelyte J, Toleikis A, Trumbeckaite S. Myocardial protective effect of warm blood, tepid blood, and cold crystalloid cardioplegia in coronary artery bypass grafting surgery. Croat Med J 2005;46:879-88.
8. Yamamoto S, Yamada T, Kotake Y, et al. Cardiyoprotective effect of nicorandil inpatient undergoing on-pump coroner artery bypass surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth 2008;22:548-53.
9. Tritapepe L, De Santis V, Vitale D, et al. Preconditioning effects of levosimendan in coronary artery bypass grafting. Br J Anaesth 2006;96:694-700.

10. Xia Z, Huang Z, Ansley D. Large-dose propofol during cardiopulmonary bypass decreases biochemical markers of myocardial injury in coronary surgery patients. *Anesth Analg* 2006;103:527-32.
11. Murphy GS, Szokol JW, Vender JS, et al. Opioids and cardioprotection. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006;20:493–502.
12. Landoni C, Zangrillo A, Fochi O, et al. Cardiac protection with volatile anesthetics in stenting procedures. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:543-47.
13. Malagon I, Hogenbirk K, Van Pelt J, Hazekamp MG, Bovill JG. Effect of three different anaesthetic agents on the postoperative production of troponin T in paediatric cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2005;94:805-9.
14. Tan AJ, Ho MK. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010;36:926-39.
15. Carollo DS, Nossaman BD, Ramadhyani U. Dexmedetomidine: a review of clinical applications. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008;21:457-61.
16. Chrysostomou C, Schmitt CG. Dexmedetomidine; sedation, analgesia and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2008;20:619-27.
17. Biccari BM, Goga S, De beurs J, et al. Dexmedetomidine and cardiac protection for non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 2008;63:4-14.
18. Hisako O, Tadayoshi K, Tashiaki M, et al. The cardioprotective effect of dexmedetomidine on global ischaemia in isolated rat hearts. *Resuscitation* 2007;74:538-45.
19. Easley RB, Tobias D. Pro: dexmedetomidine should be used for infant and children undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008;22:147-51.
20. Mukhtar AM, Obayah EM, Hassona AM, et al. The use of dexmedetomidine in pediatric cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;103:52-56.
21. Sarıbülbül O. Kalp akciğer makinası – ekstrakorporeal dolaşım. Duran E (ed). *Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul* 2004, ss 1047-74.

22. Arthur C, Andre St, DelRossi A. Hemodynamic management of patient in the first 24 hours after cardiac surgery. Crit care med 2005;33:082-9.
23. Stoney WS. Evolution of Cardiopulmonary Bypass. Circulation 2009;119:2844-53.
24. Tokcan A, Yalnız H. Türkiye’ de kalp cerrahisi tarihçesi. Duran E (ed). Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul 2004, ss 13-21.
25. Nyhan D, Johns RA. Miller’s anesthesia. Miller RD (ed). Anesthesia for cardiac surgery procedures, cardiopulmonary bypass. (6th edition) Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone 2005, p. 1071-2.
26. Günaydın S, Yılmaz S. Ekstrakorparal devrelerin dizayn ve temel prensipleri-enstrumantasyon. Demirkılıç U (ed). Ekstrakorporal Dolaşım. Eflatun yayınevi Ankara 2008, ss 183-94.
27. Mangano CM, Hill L, Cartwright CR, Hindman BJ. Cardiopulmonary bypass and the anesthesiologist. In: Kaplan JA (ed). Cardiac Anesthesia. (4th edition) WB Saunders Company, Philadelphia 1999;1061-110.
28. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. Ann Thorac Surg 2003;75:306-13.
29. İbrişim E, Yavuz T. Kardiyopulmoner bypassın neden olduğu organ hasarı. Türk Klin J Card Surg 2004;197-201.
30. Akgün S. Erişkin kalp cerrahisinde miyokard korunması. Duran E (ed). Kalp ve Damar Cerrahisi. Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul 2004, ss 1091-1106.
31. Saçar M, Güler A. Kalp cerrahisinde miyokardiyal koruma yöntemleri. Anatol J Clin Investig 2008;2:47-57.
32. Ömeroğlu N.S, Güler M, Yakut C. Miyokardiyal koruma. Türk Klin J Card Surg 2004;166-173.
33. Şenay Ş, Alhan C. Kardiyopulmoner bypass sırasında miyokard korunması. Demirkılıç U (ed). Ekstrakorporal Dolaşım. Eflatun Yayınevi, Ankara 2008, ss 84-93.

34. Suleiman MS, Zacharwski K, Angelini GD. İnflammatory response and cardioprotection during open-heart surgery: the importance of anaesthetics. *B J Pharmacol* 2008;153:21-33.
35. 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;70:807-12.
36. Atay Y, Okur FF. Kalp cerrahisinde miyokard koruması. Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarioğlu T (ed). *Kalp ve Damar Cerrahisi*. MN Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi Ankara.2004, ss 151-69.
37. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbrige MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation* 1976;54:193-202.
38. Das DK, Engelman RM, Rousou JA, et al. Pathophysiology of superoksidge radikal a potential mediator of reperfusion injury in pig hearts. *Basic Res Cardiol* 1986;81:155.
39. 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;246:1785-89.
40. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124- 36.
41. Yellon DM, Baxter GF. A "second window of protection" or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Mol Cell Cardiol* 1995;27:1023-1034.
42. Lee HT, LaFaro RJ, Reed GE. Pretreatment of human myocardium with adenosine during open heart surgery. *J Card Surg* 1995;10:665-76.
43. De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe FD. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 2005;100:1584-93.

44. Zaugg M, Lucchinetti E, Uecker M, Pasch T, Schaub MC. Anaesthetics and cardiac preconditioning. Part I. Signalling and cytoprotective mechanisms. *Br J Anaesth* 2003;91:551-65.
45. Granfeldt A, Lefer JD, Johansen JV. Protective ischaemia in patients: preconditioning and postconditioning. *Cardiovascular Research* 2009;83:234-46.
46. De Hert SG, Preckel B, Hollmann WM, Schlack WS. Drugs mediating myocardial protection. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:985-95.
47. Jang Y, Xi J, Wang H et al. Postconditioning prevent reperfusion injury by activating δ -opioid receptors. *Anesthesiology* 2008;108:243- 50.
48. Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. In: Barrat- Boyes, Kirklin JK (ed). *Cardiac Surgery*, Philadelphia 2003, pp 131-62.
49. Ömeroğlu SN, Kırallı K, Güler M, et al. Midterm angiographic assessment of coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002;70:844-50.
50. Posacıoğlu H, Apaydın AZ, Çalkavur T, Uç H. Pompasız Koroner Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma. *Anadolu Kardiyoloji Dergisi* 2001;1:197-201.
51. Buckberg GD: Strategies and logic of cardioplastic delivery to prevent, avoid and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;93:127-39.
52. Tabayashi K, McKeown PP, Miyomata M, et al: Ischemic myocardial protection. Comparison of nonoxygenated crystalloid, oxygenated crystalloid and oxygenated fluorocarbon cardioplegia solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988;95:239-46.
53. Lichtenstein SV, Ashe KA, Dalati H, Cusimano RJ, Panos A, Slutsky AS. Warm heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:269-74.
54. Mallidi HR, Sever J, Tamariz M, Singh S, et al. The short-term and long-term effects of warm or tepid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:711-20.
55. Falcoz PE, Kaili D, Chocron S, et al. Warm and tepid cardioplegia: do they provide equal myocardial protection? *Ann Thorac Surg* 2002;74:2156-60.

56. Van LERTE F, Martin A: The predictive value of serum enzymes for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:704-10.
57. Ünlü Y, Ceviz M, Umudum Z, ve ark. Koroner bypass cerrahisinde miyokardiyal hasarın belirlenmesinde kardiyak troponin T' nin değeri. *Atatürk Üniversitesi Tıp Dergisi* 2001;33:97-102.
58. Lee ME, Sethne DH: CK-MB release following coronary artery bypass grafting in the absence of myocardial infarction. *Ann Thorac Surg* 1983;35:277-9.
59. Christenson RH, Apple FS, Morgan DL, et al. Cardiac troponin I measurement with the Access immunoassay system: analytical and clinical performance characteristics. *Clin Chem* 1998;44:52-60.
60. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the myocardial injury. *Circulation* 1993;88:750-63.
61. Çelebi Ö, Diker E, Aydoğdu S. Kardiyak troponinlerin klinik önemi. *Arch Turk Soc Cardiol* 2008;36:269-77.
62. Stein BC, Levin R. Natriuretic peptides: Physiology, therapeutic potential, and risk stratification in ischemic heart disease *Am Heart J* 1998;135: 914-23.
63. Hosada K, Nakao K, Mukoyama M, Saito Y, et al. Expression of brain natriuretic peptide gene in human heart: production in the ventricle. *Hypertension* 1991;17:1152-6.
64. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, et al. Different secretion patterns of brain natriuretic peptide and atrial natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993;87:464-69.
65. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol* 2004;29:707-69.
66. Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma C, et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation* 1996;94:308-15.

67. Song M, Kobayashie Y, Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coranary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 2004;12:41-6.
68. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, Apaydin A, et al. The role of brain natriuretic peptide. *Tex Heart Inst J* 2003;30:298-304.
69. Avidan MS, Meehan M, Ponte J, El-Gamel A, Sherwood RA. Change in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 2001;303:127-32.
70. Chello M, Mastroberto P, Perticone F, Cirillo F, et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:140-6.
71. Phan H, Nahata CM. Clinical uses of dexmedetomidine in pediatric patient. *Pediatr Drugs* 2008;10:49-68.
72. Reves JG, Glass PSA, Lubarsky D.A. Intravenous nonopioid anesthetics. In: Miller RD (ed). *Anesthesia* (6th ed). Churchill Livingstone, Philadelphia 2005;pp: 355-9.
73. Ebert TJ, Hall JE, Barney JA, Uhrich TD, Colino MD. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. *Anesthesiology* 2000;93:382-94.
74. Paris A, Toner H.P. Dexmedetomidine in anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol* 2005;18:412-18.
75. Hammer BG, Drover RD, Cao H, et al. The Effect of Dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children. *Anesth Analg* 2008;106: 79-83.
76. Aho M, Scheinin M, Lehtinen AM, Erkola O, Vuorinen J, Korttila K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. *Anesth Analg* 1992;75:932-9.
77. Gertler R, Brown HC, Mitchell DH, Silvius EN. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2001;14:13-21.

78. Khan ZP, Ferguson CN, Jones RM. Alpha- 2 and imidazoline receptor agonists. Their pharmacology and therapeutic role. *Anaesthesia* 1999;54:146-65.
79. Scheinin H, Aantaa R, Anttila M, Hakola P, Helminen A, Karhuvaara S. Reversal of the sedative and sympatholytic effects of dexmedetomidine with a specific alpha- 2- adrenoceptor antagonist atipamezole: a pharmacodynamic and kinetic study in healthy volunteers. *Anesthesiology* 1998;89:574-84.
80. Belleville JP, Ward DS, Bloor BC, Maze M. Effects of intravenous dexmedetomidine in humans. 1. Sedation, ventilation, and metabolic rate. *Anesthesiology* 1992;77:1125-33.
81. Arain SR, Ruehlw RM, Ulirsch TD, Ebert TJ. The efficacy of dexmedetomidine versus morphine for postoperative analgesia after major inpatient surgery. *Anesth Analg* 2004;54:1136-42.
82. Jaakola ML, Salonen M, Lehtinen R, Scheinin H. The analgesic action of dexmedetomidine a novel α_2 -adrenoceptor agonist-in healthy voluteers. *Pain* 1991;46:281-5.
83. Eisenach JC. α_2 agonists and analgesia. *Exp Opin Invest Drugs* 1994;3:1005-10.
84. Martin E, Ramsey G, Mantz J, Sum-Ping ST. The role of the α_2 -adrenoceptor agonists dexmedetomidine in postsurgical sedation in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 2003;18:229-41.
85. Venn RM, Grounds RN, Comparasion between dexmedetomidine and propofol for sedation in the intensive care unit. Patient and clinician perceptions. *Br J Anaesth* 2001;87:684-90.
86. Coull JT. Pharmacological manipulation of the α_2 nonadrenerjic system: Effect on cognition. *Drugs Aging* 1994;5:116- 26.
87. Mantz J. Dexmedetomidine. *Drugs Today* 1999;35:151-7.
88. Bicer C, Esmaoğlu A, Akın A, Boyacı A. Dexmedetomidine and meperidine prevent postanaesthetic shivering. *Eur J Anaesthesiol* 2006;23:149-53.
89. Licker M, Ellenberger C, Sierra J. Cardioprotectifve effect of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Chest* 2005;128:838-47.

90. Albacher TB, Carvalho G, Schricker T. Myocardial protection during elective coronary arter bypass grafting high- dose insulin therapy. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1920-7.
91. Shukry M, Miller AJ. Update on dexmedetomidine: use in nonintubated patient requiring sedation for surgical procedures. *Ther Clin Risk Manag* 2010;6:111-21.
92. Ickeringill M, Shehabi Y, Adamson H, et al. Dexmedetomidine infusion without loading dose in surgical patients requiring mechanical ventilation: hemodynamic effects and efficacy. *Anaesth Intensive Care* 2004;32:741-45.
93. Wijesundera DN, Naik JS, Beattie WS, et al. Alpha-2 adrenergic agonist to prevent perioperative cardiovascular complications: a meta analiz. *Am j Med* 2003;114:742-52.
94. Potts LA, Anderson JB, Holfort HGN, et al. Dexmedetomidine hemodynamics in children after cardiac surgery. *Pediatr Anesth* 2010;20:425-33.
95. Tobise F, Toyosmima Y, Kawana S, et al. Effect of dexmedetomidine on haemodynamics in pediatric patients following cardiac surgery. *Masui* 2007;56:409-13.
96. Flacke JW, Bloor BC, Flacke WE, et al. Reduced narcotic requirement by clonidine with improved hemodynamic and adrenergic stability in patient undergoing coronary bypass surgery. *Anesthesiology* 1987;67:11-9.
97. Kunisawa T, Nagata O, Nagashima M, et al. Dexmedetomidine suppresses the decrease in blood pressure during anesthetic induction and blunt the cardiovascular response to tracheal intubation. *J Clin Anesth* 2009;21:194-9.
98. Jalonen J, Hynynen M, Kuitunen A, et al. Dexmedetomidine as an anesthetic adjunct in coronary artery bypass grafting. *Anesthesiology* 1997;86:331-45.
99. But AK, Özgül U, Erdil F, ve ark. The effects of pre-operative dexmedetomidine infusion on hemodynamics in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve replacement surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:1207-12.

100. Munro HM, Felix DE, Nykanen DG. Dexmedetomidine / ketamine for diagnostic cardiac catheterization in a child with idiopathic pulmonary hypertension. *J Clin Anesth* 2009;21:435-8.
101. Toyoma H, Wagatsuma T, Ejima Y, et al. Cesarean section and primary pulmonary hypertension: the role intravenous dexmedetomidine. *Int J Obstet Anesth* 2009;18:262-7.
102. Nathan AT, Marino BS, Hana B, Nicolson SC. Novel use of dexmedetomidine in a patient with pulmonary hypertension. *Pediatr Anesth* 2008;18:782-4.
103. Sulemanji DS, Dönmez A, Aldemir D, et al. Dexmedetomidine during coronary artery bypass grafting surgery: is it neuroprotective?-A preliminary study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:1093-98.
104. Provenchere S, Berroeta C, Reynaud C, et al. Plasma brain natriuretic peptide and cardiac troponin I concentrations after adult cardiac surgery: Association with postoperative cardiac dysfunction and 1- year mortality. *Crit Care Med* 2006;34:995-1000.
105. Mahla E, Baumann A, Watzinger N, et al. N- terminal pro-brain natriuretic peptide identifies patient at high risk for adverse cardiac outcome after vascular surgery. *Anesthesiology* 2007;106:1088-95.
106. Crescenzi G, Landoni G, Bignami E, et al. N- terminal B-natriuretic peptide after coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2009;23:147-50.
107. Attaran S, Sherwood R, Desai J, et al. Brain natriuretic peptide a predictive marker in cardiac surgery. *Interac Cardiovasc Thorac Surg* 2009;9:662-87.

EK 1. Çalışmaya alınan hasta isim-soyad baş harfleri ve protokol numaraları

Kontrol Grubu:

Hasta Adı :	Protokol No:
1. A.A.	1774752
2. Y.T.	1562856
3. A.T.	1773607
4. İ.G.	1764890
5. F.C.	1785523
6. M.Ç.	1793044
7. Ş.G.	1780843
8. M.K.	1099570
9. O.K.	1666841
10. M.A.	1791916
11. H.E.	1792044
12. M.K.	1734336
13. K.T	1807949
14. F.Ş.	1817738
15. M.Ü.	1384561
16. A.Ç.	1808697
17. E.A.	1672175
18. T.Ç.	1762998
19. H.İ.A	1551940
20. H.Y.	1817781

Deksmedetomidin Grubu:

Hasta Adı :	Protokol No:
1. M.Ç.	1806479
2. G.S.	1773971
3. H.Ö.	1800095
4. T.İ.	1814995
5. P.B.	1720265
6. A.Y.	1399956
7. H.G.	1787109
8. M.K.	1817910
9. S.S.	1567804
10. A.A.	578639
11. S.D.	1744176
12. Z.A.	1791734
13. M.A.	1384614
14. H.D.	1798375
15. İ.Ö.	1721383
16. A.Y.	1809569
17. N.A.	1817965
18. D.S.	1791482

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet BAKTİR'a ait "Koroner Arter Bypass Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Deksmetomidinin Kardiyoprotektif Etkisinin Araştırılması" adlı çalışma, jürimiz tarafından Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:
15.09.2010

Başkan Prof. Dr. Adem BOYACI.....İmza

Üye Prof. Dr. Aliye ESMAOĞLUİmza

Üye Prof. Dr. Halit MADENOĞLUİmza

Üye Prof. Dr. Elvan TERCANİmza

Üye Doç. Dr. Zeynep TOSUN.....İmza