T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA KULLANILAN KAN KARDİYOPLEJİSİ İLE DEL NİDO KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONUNUN POSTOPERATİF RİTM ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Hasan Toz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA KULLANILAN KAN KARDİYOPLEJİSİ İLE DEL NİDO KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONUNUN POSTOPERATİF RİTM ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr.Hasan Toz

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Saygın Türkyılmaz

İstanbul 2020

TEŞEKKÜR

Hayatımın yapı taşlarından biri olan , beni sadece uzmanlığa hazırlamayan aynı zamanda zorlu bir hayata hazırlayan ,Bakırköy Dr.Sadi Konuk EAH ‘nin yaşamımdaki yerinden onur ve gurur duymaktayım.

Bakırköy Dr.Sadi Konuk EAH Kalp ve Damar Cerrahisi kurucu hocası, kurulduğu dönemdeki zor şartlara ve imkansızlıklara rağmen yılmamış,bu uğurda gecesini gündüzüne katmış,önceliği her zaman hastaları olmuş,asistanlık dönemimde kendisinden kalp ve damar cerrahisi için güncel pratikler edindiğim aynı zamanda Hasta-Doktor ilişkisini yönetme konusunda kendisinden çok bilgiler öğrendiğim saygıdeğer hocam Prof.Dr.Ahmet AKGÜL’e,

Çalışkanlığını ve etik değerlerini kendime örnek aldığım, her türlü operasyonlarda özellikle zorlu vakalarda güven ortamı sağlayan, gerilimi yüksek vakalarda dahi pozitif enerji saçan, yenilikçi ve yeni cerrahi teknikleri kliniğimize katan,hayat yaşamımda ve özellikle cerrahide kendini örnek aldığım,bana büyük bir sabırla kalp ve damar cerrahisi inceliklerini öğreten,görüşü ve öğrettikleri ile üzerimde emeğini hiçbir zaman unutmayacağım,ne yaparsam yapayım hakkını ödeyemeyeceğim abilerin abisi,örnek bir idari sorumlu olarak kliniğimizin huzurunun simgesi sayın Doç.Dr.Saygın TÜRKYILMAZ ve değerli eşi ablam Op.Dr.Gülsüm TÜRKYILMAZ’a,

Gerek hastane içinde gerekse hastane dışında her an yanımda olan, yaptığı işi çok seven ve hastalarına bu kadar önem verip takip eden, her daim fikir alışverişinde bulunduğum, kliniğin ne sıkıntısı olursa olsun, çalışanların ne ihtiyacı olursa olsun elinden geleni yapan,bu gayretini aynı zamanda damar cerrahisinde en üstün başarıyla sergileyen,kendisi ile çalışmaktan büyük onur duyduğum,mesleki eğitimin ötesinde bir lider olan ,kendinden çok şey öğrendiğim , yardımsever ve güler yüzü ile gönüllere taht kuran kalbi güzel abim saygıdeğer Doç.Dr.Ali Aycan KAVALA’ya,

Asistanlığımın son dönemlerinde kendisi ile çalışma fırsatı bulduğum, meslek ahlakını ve cerrahi disiplinini örnek almaya çalıştığım,kalp ve damar cerrahisini farklı bir pencereden bakmayı gösteren değerli abim Op.Dr.Yusuf KUSERLİ’YE , ve kliniğimize yeni başlayan kendisi ile çok çalışma fırsatı bulamadığım genç-dinamik cerrah Op.Dr.Mehmet Ali YEŞİLTAŞ’a,

Özellikle nöbetlerimde bana çok yardımcı olan bilgi ve tecrübelerinden her daim faydalandığım, güler yüzlü değerli ablalarım Op.Dr.Eylül Kafalı BAŞARAN'a ve Op.Dr.Filiz ERDİM'e,

Asistanlık süreci boyunca kliniğin yükünü beraber omuzladığım, bizlere kendi kültürünü öğreten,hastane içinde ve hastane dışında kendine özgü mutfağıyla beni mest eden,bu becerilerini cerrahi sahada da sürdüren değerli eşkıdemim,kardeşim Dr.Basel Jamal Muhammed SAMARA'ya,

Ve bizden sonra kliniğin iş yüküne omuz veren dinamik, heyecanlı çömez kardeşlerim Dr.Onur Emre SATILMIŞ'a ve Dr.Selim TÜMKAYA'ya,

Asistanlığım sürecinde ameliyathanede beraber çalıştığımız KVC ameliyathane sorumlumuz Ömer bey başta olmak üzere Harun'a, Gözde'ye, Elif'e ,Kübra'ya ve Yıldız'a,

Kalp ve damar operasyonlarında bizlerin güvenle arkamızı yasladığımız, gerek çalışma ortamında gerekse sosyal hayatta hep beraber olduğumuz dinamik perfüzyonistlerimiz Tolga'ya, Abidin'e ve Erhan'a,

KVC servis ve yogun bakımda çalıştıgım kıymetli hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Kliniğe adım attığımdan itibaren gerek serviste olsun gerek diğer hastane işlerinde olsun iş yoğunluğuma bir nebze olsun omuz veren değerli servis sekreterimiz Özge'ye,

Bugünlere gelmemde sonsuz emekleri olan, her zaman yanımda olduklarını bildiğim sevgili anneme, babama ve ablalarıma,

Bu uzun ve stresli yolda yanımdan bir dakika bile olsun ayrılmayan, zor günlerimde yüzümü güldüren, benle birlikte nöbet tutup, benle birlikte ameliyata giren,kendisine yeterli vakit ayıramadığım,buna rağmen o büyük şevkatli yüreğiyle bana kucak açan,sonsuz sevgisini her zaman hissettiğim hayat arkadaşım, bitanecik eşim Kübra TOZ'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım…

Dr.Hasan TOZ

İSTANBUL 2020

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR……...……i

KISALTMALAR…….. ……..iii

TABLO LİSTESİ…… v

ŞEKİL LİSTESİ……...…….vi

ÖZET…… .. ……vii

ABSTRACT……viii

1.GİRİŞ VE AMAÇ ……1

2.GENEL BİLGİLER…….3

2.1 TARİHÇE 3

2.2. KARDİYAK FİZYOLOJİ VE METABOLİZMA……..…….…….…7

2.2.1. Kardiyak miyosit yapısı…….…….……..…...8

2.2.2. Aksiyon Potansiyeli ve Kasılma…….……...…..9

2.3.İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI VE YÖNETİMİ……..…..14

2.3.1.Miyokard İskemik Hasarı……..……..14

2.3.2.Stunning ve Hibernasyon …….……..17

2.3.3.Nekroz…….…….18

2.3.4 Reperfüzyon hasarı …….. 19

2.4. MİYOKARD KORUMA YÖNTEMLERİ…….……20

2.4.1.Non-Kardiyoplejik Teknikler……..20

2.4.2. Kardiyoplejik Teknikler……..21

2.5 KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONLARI……..……23

2.5.1.Kristalloid Kardiyopleji……23

2.5.2.Soğuk Kan Kardiyoplejisi……..……24

2.5.3.Del Nido Kardiyopleji……25

2.5.4.Kardiyopleji Veriliş Yolları…….28

2.5.5Hipotermi……..……..……..31

2.6 ATRİYAL FİBRİLASYON……..33

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER…….……41

3.1. HASTALAR VE VERİ TOPLAMA……..41

3.2. CERRAHİ PROSEDÜR…….……41

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ……43

4. BULGULAR……43

5. TARTIŞMA…….……56

6.SONUÇ……..61

7. KAYNAKLAR…….62

KISALTMALAR

AF : Atrial Fibrilasyon

AHA : American Heart Association(Amerikan kalp derneği)

ASD : Atriyal septal defekt

ATP : Adenozin Tri Fosfat

AVR : Aort Valve Replacement(aort kapak replasmanı)

AY : Aort Yetmezliği

BMI : Body Mass Indeks(Vucüt Kitle İndeksi)

Ca2+ : Kalsiyum

CK-MB : Kreatin Kinaz - MB

CO2 : Karbondioksit

CPB : Kardiyo-pulmoner Bypass

CVP:Santral venöz katater

DIC : Dissemine İntravasküler Koagülasyon

DM : Diabetes Mellitus

DNK : Del Nido Kardiyoplejisi

EF : Ejeksiyon Fraksiyonu

EKG : Elektrokardiyografi

ESC : European Society of Cardiology(Avrupa Kardiyoloji Derneği)

Hb : Hemoglobin

HCO3- : Bikarbonat

HL : Hiperlipidemi

İABP : İntraaortik Balon Pompası

İRH:İskemi Reperfüzyon Hasarı

İVS : İnterventriküler Septum

HT : Hipertansiyon

K+ : Potasyum

KABG : Koroner arter baypas

KBH : Kronik Böbrek Hastalığı

KBY : Kronik Böbrek Yetmezliği

KK:Kan Kardiyoplejisi

KOAH : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

LİMA:Sol İntenal Mamaryen Art

Ml : Miyokard infarktüsü

MVR : Mitral Valve Replacement(mitral kapak replasmanı)

Na+ : Sodyum

NG:Nazogastrik

NO : Nitrik Oksit

NSR : Normal Sinüs Ritmi

NYHA : New York Heart Association(New York Kalp Derneği)

PDA : Patent Duktus Arteriyozus

PDH : Periferik Damar Hastalığı

PO : Peroral

RBC:Kırmızı Kan Hücresi

RİMA:Sağ İnternal Mamaryen Arter

ROS : Reaktif Oksijen Radikalleri

SFT : Solunum Fonksiyon Testi

SOR:Serbest Oksijen Radikali

STH: St. Thomas 'Hastanesi

SVO : Serebrovasküler Olay

TTE : Transtorasik Ekokardiyografi

VF:Ventriküler Fbrilasyon

VSD:Ventriküler Septal Defekt

VT:Ventriküler Taşikardi

YB: Yoğun bakım

X-Klemp : Kross klemp

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Miyokard korumasında yapılan yeniliklerin kronolojik sırayla incelenmesi…….6

Tablo 2. Miyokard Oksijen Tüketimini Etkileyen Durumlar…….. …7

Tablo 3. Kardiyopleji Solüsyonunda Bulunması Gereken Özellikler.....22

Tablo 4. Del Nido Kardiyopleji İçeriği……..…….....28

Tablo 5. Sistemik Hipoterminin Sınıflandırması…….....32

Tablo 6. Sistemik Hipoterminin Faydalı Etkileri…….32

Tablo 7. Sistemik Hipoterminin Zararlı Etkileri…….....33

Tablo 8.CHA2DS2-VASc skorlama sistemi…….38

Tablo 9. Gruplara göre demografik verilerin değerlendirilmesi……..……44

Tablo 10. İntraoperatif verilerin değerlendirilmesi……...48

Tablo 11. Gruplara göre hemoglobin ve hematokrit değişkenlerinin değerlendirilmesi….. 49

Tablo 12. Gruplara göre postoperatif 1. ,5. ve 30.günlerdeki atriyal fibrilasyon ve Norepinefrin ve diğer inotrop değişkenlerinin değerlendirmeleri …….. 53

Tablo 13. Gruplara göre yoğun bakım entübasyon süreleri ve yoğun bakımda kalış zamanı değerlendrilmesi……54

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no

Şekil 1 Kalp Kasında Aksiyon Potansiyeli Oluşumu……. ..11

Şekil 2. Normal sinüs ritmi……...13

Şekil 3. Kalp dokusu üzerine iskemi reperfüzyon hasarı etkisi……..16

Şekil 4: Grupların kardiyopleji volüm ölçümlerine göre dağılımları……..……46

Şekil 5: Grupların kardiyopulmoner bypass sürelerine göre dağılımları……46

Şekil 6: Grupların Aortik kros klemp sürelerine göre dağılımları……..47

Şekil 7: Grupların defibrilasyon oranlarına göre dağılımları……..47

Şekil 8: Grupların hemoglobin dağılımları…….51

Şekil 9: Grupların hematokrite göre dağılımları…….52

Şekil 10: Grupların postoperatif günlere göre atriyal fibrilasyon dağılımları……54

Şekil 11: Grupların yoğun bakım kalış zamanına göre dağılımları……55

ÖZET

Giriş ve Amaç: Kardiyopleji solüsyonları kalp cerrahisinde miyokardın korunmasında önemli yer tutmaktadır. Yaygın olarak pediatrik kalp cerrahisinde kullanılan Del Nido solüsyonu son dönemde yetişkin kalp cerrahisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Çalışmamızın amacı; kliniğimizde son zamanlarda kullanımı artan Del Nido solüsyonu ile kan kardiyopleji solüsyonunun postoperatif atriyal fibrilasyon oranlarını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Koroner arter bypass operasyonu (KABG) yapılan 140 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %50'sinde (n=70) Del Nido Kardiyoplejisi, %50'sinde (n=70) kan kardiyoplejisi kullanıldı. Hastaların postoperatif atriyal fibrilasyon oranları karşılaştırıldı. Ayrıca hastaların preoperatif, peroperatif ve postoperatif verileri değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grup arasında demografik özellikler ve komorbid faktörler açısından istatiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.($p>0.05$) Del Nido kardiyopleji grubunda kardiyopulmoner bypass zamanı ve defibrilasyon yüzdesinin kan kardiyopleji grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır.($p<0.001$).Postoperatif 6. ve 24.saatlerde hemoglobin değerlerinin Del Nido kardiyopleji grubunda daha yüksek olduğu saptanmıştır.($p<0.001$,$p<0.001$) Del Nido grubu olgularda postoperatif 1.gün, 5.gün ve 30.gün atriyal fibrilasyon yüzdelerinin kan kardiyopleji grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.007$). Del Nido grubu olguların yoğun bakım kalım sürelerinin kan kardiyopleji grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır ($p=0.009$)

Sonuç: Çalışmamızda Del Nido solüsyonunun postoperatif atriyal fibrilasyon gelişme oranı düşük bulunmuştur. Ayrıca Del Nido kardiyoplejisi cerrahi akışı kesmediğinden daha düşük total perfüzyon ve kros klemp süresi ve daha az defibrilasyon ihtiyacı sağlaması açısından KABG cerrahisinde güvenle kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter bypass, kardiyoplejik solüsyonlar, atriyal fibrilasyon, Del Nido solüsyonu

ABSTRACT

Aim: Cardioplegia is an important strategy for myocardial protection during cardiac surgery. Del Nido solution, which is extensively used in pediatric cardiac surgery, Recently it has been used in adult cardiac surgery. The aim of our study is to investigate the rates of atrial fibrillation compared Del Nido solution with blood cardioplegia solution in postoperative period, which has recently increased use in our clinic.

Materials and methods: 140 patients who underwent coronary artery bypass grafting (CABG) were included in the study. Del Nido Cardioplegia was used in 50% (n = 70) of patients and blood cardioplegia was used in 50% of patients (n = 70). Atrial fibrillation rates were compared postoperative period.. In addition, preoperative, peroperative and postoperative data were evaluated.

Results: There was no statistically significant difference between the two groups in terms of demographic characteristics and comorbid factors. (P> 0.05) In the Del Nido cardioplegia group, the cardiopulmonary bypass time and defibrillation percentage were lower than the blood cardioplegia group (p <0.001). At 24 hours, hemoglobin values were found to be higher in the Del Nido cardioplegia group. (P <0.001, p <0.001) The percentage of atrial fibrillation was lower in the postoperative 1st day, 5th day, and 30th day than in the blood cardioplegia group. (p <0.001, p <0.001, p = 0.007). It was found that the intensive care stay of patients in the Del Nido group was lower than the blood cardioplegia group (p = 0.009).

Conclusion: In our study, the rate of atrial fibrillation development of the Del Nido solution was found to be low in postoperative period. Also, We think that the use of Del Nido cardioplegia does not affect the continuity of the surgery without interruption, so it can be used safely in CABG surgery in terms of providing lower total perfusion and cross clamp time and less defibrillation requirement.

Key words: Coronary artery bypass, cardioplegic solutions, atrial fibrillation, Del Nido solution

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisinde operatif ve postoperatif mortalitenin en önemli nedenlerinden biri miyokard korumasının yetersizliğidir. Açık kalp cerrahisi yapılan hastalarda, planlanan cerrahi onarımın gerçekleştirilebilmesi için hareketsiz ve kansız bir ortamın sağlanması önemlidir. Bunun gerçekleşebilmesi için operasyon sırasında kalbin geçici bir süre ile durdurulması gerekir. Miyokardiyal aktivitenin azaltılması için iskemik arrest, farmakolojik arrest (kardiyopleji) ve ventriküler fibrilasyon kullanılan yöntemlerdendir.

Açık kalp cerrahisinde, intrakardiyak cerrahiyi yapabilmeyi mümkün kılan kardiyopleji ile diyastolik arrest sağlanması rutin olarak kullanılan bir yöntemdir **[1].** Kardiyoplejinin sıcaklığı, veriliş yolu, veriliş sıklığı ve içeriği klinikler arası değişiklik göstermesine rağmen, ana hedef kalbi diyastolde arrest ederek güvenli bir iskemi periyodunda, hareketsiz ve kansız bir ortamda cerrahinin yapılabilmesidir. Kardiyopleji ile yapılan miyokardiyal korumada amaç, kalbin metabolik ihtiyacını minimum tutmaktır. Yapılan diyastolik arrest sonrası kalbin reperfüzyonu esnasında minimum seviyede de olsa miyokardda bir miktar iskemi-reperfüzyon hasarı olduğu bilinmektedir. Bu durum ve buna eşlik eden miyokardiyal korumanın yeterliliği, verilen kardiyoplejinin içeriği, veriliş yolu, veriliş sıklığı, sıcaklığı, arrest süresi (kros-klemp süresi) ve yapılan cerrahi ile yakından ilişkilidir.

Kardiyoplejiye bağlı gelişen miyokardiyal iskemi ve iskemi-reperfüzyon hasarı kalp cerrahisi uygulanan hastalarda halen mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Bu sorunu engellemek veya en az seviyeye indirgemek için değişik kardiyopleji solüsyonları ve bu solüsyonlara eşlik eden yardımcı yöntemler geliştirilmiştir. Genel olarak kardiyopleji oluşturmak amacıyla potasyum iyonundan zengin kristalloid solüsyonlar kullanılmaktadır. Kardiyopleji solüsyonu olarak, yalnız kristalloidler ve yardımcı elementler içeren solüsyonlar ile daha fizyolojik özelliklere sahip, yüksek potasyum içerikli kan ile hazırlan kan kardiyoplejisinin miyokardı korumada birbirlerine üstünlüklerinin olup olmadığı konusu, literatürde halen tartışmalı bir konudur**.**

Kalp ameliyatları yapılan merkezlerde birçok kardiyopleji çeşidi kullanılmaktadır. Kardiyoplejik solüsyonların içeriğindeki elektrolitler ve metabolitlerin artması ile kardiyopleji çeşitliliği de artmıştır **[2].** Kliniğimizde kan kardiyopleji kullanımı mevcut iken son yıllarda del Nido Kardiyopleji'si(DNK) kullanılmaya başlanmıştır. Diğer birçok kardiyopleji tekniğinde genellikle multidoz kardiyopleji uygulanırken DNK tek doz ile daha uzun süreli kardiyak arrest ve myokardiyal koruma sağlamaktadır. Bu sayede perfüzyon ve operasyon süresi kısalmakta, buna bağlı olarak birçok komplikasyondan kaçınılması hedeflenmektedir.

Del Nido kardiyopleji, ekstrasellülar içeriğe sahip olup, uzun süre diyastolik arrest sağlayan bir solüsyondur. İskemik arrest sırasında membranların hiperpolarizasyonu miyokardiyal metabolik gereksinimleri azaltır ve sonuçta miyokardiyal korumayı arttırır **[3].** Del Nido kardiyopleji solüsyonu, kalsiyum aşırı yüklenmesine ve iskemi reperfüzyonuna özellikle duyarlı olan olgunlaşmamış kardiyomiyositlerin korunmasına yönelik hazırlanmıştır. Del Nido kardiyopleji solüsyonu temel olarak; Plasmalyte-A, Isolyte S ve Normasol gibi içerik olarak birbirine benzer dengeli elektrolit solüsyonu içerisine lidokain, magnezyum sülfat, sodyum bikarbonat, potasyum klorür ve mannitol bileşenlerinin eklenmesiyle hazırlanır. Bu solüsyonun içeriğindeki mannitol serbest radikalleri temizler ve miyokardiyal hücrelerdeki şişmeyi azaltır. Magnezyum sülfat, kalsiyum kanal blokeridir ve ventrikül kasılmasını destekler. Sodyum bikarbonat, tampon olarak görev yapar. Lidokain, sodyum (Na+) kanal blokörüdür ve hücre içi kalsiyum birikimini önlemek için sodyum akım penceresini azaltır. Bunun yanında antiaritmik özelliği ile de ritim problemlerinin önüne geçmeye yardımcı bir ajandır.

Del Nido kardiyopleji solüsyonu olgunlaşmamış ve olgun miyokardiyum arasındaki farklar olması nedeniyle başlangıçta pediatrik kalp cerrahisinde, olgunlaşmamış miyokardiyum dokusunda kullanılması amacı ile tasarlanmıştır **[4].** Daha sonra ki yıllarda del Nido kardiyoplejisi geliştirilmiş olup günümüzde erişkin kardiyak cerrahi girişimlerde kullanımı yaygınlaşmıştır **[5-6]**.Ekstrasellülar kardiyopleji solüsyonları genellikle, aortik kros klemp süreleri kısa olması beklenen ameliyatlarda kullanılıp, her 15-20 dakikada bir tekrar edilerek miyokard korumasını sağlamak amacıyla hazırlanırlar. İntrasellülar kardiyopleji solüsyonları ise, özellikle aort cerrahisi ve mininal invaziv cerrahi girişimleri gibi kross klemp süreleri ve kardiyak arrest periyodu uzun olacak ameliyatlarda kullanılır

Yaptığımız bu çalışmada kliniğimizde kullanılan iki farklı kardiyopleji solüsyonunun peroperatif x klemp sonrası defibrilasyon oranlarını klinik, kardiyak biyomarker düzeyleri ve ekokardiyografik veriler düzeyinde karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Dr.Ludwig Reh'in1896'da kalp yaralanmasıyla gelen bir hastanın hayatını, miyokardına üç dikiş koyarak kurtarması ile başlayan kalp cerrahisi tarihi, 1916'da Mc Lean'in heparini bulması ve ardından Dr.John Gibbon'un1953'te tasarladığı ilk kalp-akciğer makinesi ile büyük hız kazanmıştır **[7].** Aynı tarihlerde C.Walton Lillehei ve arkadaşları 'kontrollü kros sirkülasyon'adıyla yeni bir teknik geliştirmişlerdir. Bu teknikte aynı kan grubuna sahip aile bireyi ile hastanın arteriyel ve venöz sistemleri birbirlerine bağlanmakta ve bu sayede hastaya operasyon sırasında gerekli dolaşım desteği sağlanarak gereken cerrahi prosedür uygulanabilmekteydi. Lillehei ilk defa 1954'te ventriküler septal defekti (VSD) bulunan bir çocukta başarılı bir şekilde bu ameliyatı gerçekleştirmiş ve 1954-1955 yılları arasında bu teknikle aralarında dünyada ilk defa VSD kapatılması ve Fallot tetralojisine yönelik tam düzeltme operasyonları dahil olmak üzere 45 hastalık bir seri operasyon gerçekleştirmiştir. **[8-9].** Yine 1955'te, Mayo Clinic'te John W.Kirklin ve arkadaşları, Gibbon'un kalp-akciğer makinesinden yola çıkarak geliştirdikleri kardiyopulmoner baypas (KPB) pompası ile bir dizi VSD kapatılması ve Fallot tetralojisi tam düzeltme operasyonlarını başarı ile gerçekleştirerek KPB pompasının kalp cerrahisinde yaygın olarak kullanımının önünü açmışlardır **[10].** Daha sonra KPB altında gerekli cerrahi prosedürün uygulanabilmesi için kalbin durdurulması gerekliliği ortaya çıkmıştır. Bunun için 1950'li yıllarda ekstrakorporel dolaşım sırasında aort kanülünün proksimaline konulan kros klemp ile kalp iskemik bırakılarak arrest olması sağlanmakta ve sonrasında kross klemp kaldırılarak kalbin reperfüze olması ve tekrar çalışması beklenmekteydi. 1970'li yıllara kadar yaygın bir şekilde kabul görmüş olan bu yöntem, Cooley'in kalpte geri dönüşümsüz bir sertlik ile masif subendokardiyal nekroz oluşumunu(*stone heart*)tarif etmesi ile kullanımı son bulmuştur

Kardiyopulmoner by-pass sırasında, miyokardın metabolik ihtiyacını azaltmak, cerrahi sahanın görüntüsünü iyileştirmek ve bu sayede cerrahi işlemin 4 uygulanışını kolaylaştırmak için kalbin elektif olarak potasyumla durdurularak diyastolik arrest sağlanması ilk olarak 1955 yılında Melrose ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir **[11].** Fakat başlangıçta uygulanan çok

yüksek potasyum miktarı ciddi miyokard hasarına neden olması üzerine bu solüsyonu uygulamaktan vazgeçmişlerdir. Lam ve arkadaşları, elektif kardiyak arrest oluşturmak için asetilkolin kullanmış, fakat etki süresi çok kısa olduğu için bu uygulama rutin kullanımda yer almamıştır **[12].** Yine 1950'lerin ortalarında Sealy, VF'ye karşı geliştirmeye çalıştığı, potasyum, magnezyum ve neostigmin içeren bir solüsyonun hipotermi ile birlikte elektif kardiyak arest oluşturmada kullanılabileceğini göstermiştir. Bununla beraber ilk defa "kardiyopleji" terimi Sealy tarafından kullanılmıştır **[13].** 1960'lı yıllarda, Holscher, Bretschneider ve Kirsch tarafından Almanya'daki kalp merkezlerinde kardiyopleji solüsyonları üzerine yoğun çalışmalar yapılmış ve çeşitli kimysallar eklenerek daha güvenli kardiyak arrest sağlayan solüsyonlar geliştirilmeye çalışılmıştır. Sonrasında Bretschneider HTK solüsyonu olarak da bilinen, çok bileşenli kardiyopleji solüsyonu birçok merkezde rutin olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1975'te Gay ve Ebert, daha önce Melrose tarafından geliştirilen hiperkalemik solüsyondaki potasyum konsantrasyonunu azaltarak birçok problemi ortadan kaldırdıklarını gösteren çalışmalar yayınlamışlardır **[14].** Shumway, aortik klemple eş zamanlı olarak perikardiyal boşlukta soğuk serum sirkülasyonu ile miyokard koruması için topikal hipoterminin önemini ortaya koymuştur **[15].** Bigelow, Lindsay, Greenwood 1950'de ve Shumway, Lower 1959'da miyokard korumasında hipoterminin önemini ortaya koymuşlardır **[15-16].** Yapılan deneysel çalışmalarda hipotermi ile metabolizma yavaşlatılmış olsa bile enerji üretiminin devam etmesi gerekliliği gösterilmiştir **[17-18].** Multidoz kristalloid kardiyoplejinin 1976'da rutin kullanılmaya başlamasının ardından 1978'de Gerald Buckberg ve arkadaşlarının; kalsiyum, potasyum, pH ve ozmolaritede yaptıkları değişiklikler ile hazırladıkları soğuk kan kardiyoplejisi solüsyonlarının kullanılmaya başlanması miyokard korunmasını daha da geliştirmiştir **[19].** Buckberg yaptığı çalışmalar ile kardiyopleji solüsyonu olarak "kan" kullanarak ve bu kanı glutamat, aspartat ve benzeri diğer bileşenlerle zenginleştirirek miyokard korunması konusunda büyük gelişmelere öncüsü olmuştur. St. Thomas Hastanesi'nden David Hearse ve Mark Braimbridge ise; kristalloid kardiyoplejinin içeriğinin Bretschneider ve Kirsch 5 solüsyonları gibi intraselüler içerikli değil ekstraselüler içerikli olması gerektiği yönünde çalışmalar yapmışlar ve ilerleyen yıllarda bu çalışmalar ile St. Thomas Hastanesi solüsyonlarını geliştirmişlerdir **[20].** Bretschneider, 1980'lerde düşük konsantrasyonda potasyum içeren kristalloid solüsyonunun hipotermi ile birlikte kullanılması gerektiğini gösteren çalışmalar yapmıştır **[21].** Bundan sonraki yıllarda artık kardiyopleji solüsyonlarının gerekliliğinden çok, içeriği tartışılmaya başlanmış olup bu tartışma halen güncelliğini korumaktadır.

Operasyon sırasında miyokardı korumak ve hareketsiz bir ortam sağlamak için kullanılan diğer alternatif yöntemler ise; ventriküler fibrilasyon (VF) ile aralıklı kros klemp ve sistemik hipotermi ile fibrilatuar kardiyak arrest olarak sıralanabilir. Fakat zaman içinde VF'nun hem subendokardiyal kan akımını azalttığı hem de miyokardın oksijen tüketimini arttırdığı gösterilmiş ve fibrilasyonun sanıldığı kadar güvenli bir yöntem olmadığı saptanmıştır. Buckberg yaptığı bir çalışmada, 1 saat süre ile fibrile edilen özellikle hipertofik kalplerde ciddi düzeyde miyokardda iskemik hasar oluştuğunu gösterdiğinden birçok cerrah için artık geçerliliğini kaybetmiş bir yöntem olarak kabul görmektedir **[22].**

Yıl	Referans	Gelişme
1950	Bigelow WG	Köpekler üzerinde kalp cerrahisinde hipotermi ile ilgili ilk çalışmalar
1953	Swan H	İnsanda hipotermik arest (26oC) ile kansız bir ortamda operasyon yapılabileceğini gösterdi
1955	Melrose DG, Bental HH	Köperklerde, geri döndürülebilen kimyasal arest konseptini tanıttı
1956	Lillehei CW	Hipotermik kristalloid kardiyopleji uygulanışını koroner arter kanülasyonu ile detaylandırdı
1957	Sealy, Lam CR	"Kardiyopleji" teriminin ilk kullanılmaya başlanması
1958	Gerbode F, Melrose DG	İnsanda kardiyak arest oluşturmak için potasyum sitrat kullanıldı
1960	Mc Farland JA	Melrose'un potasyumlu arestine karşın aralıklı aortik oklüzyon ve koroner arter perfüzyonuyla miyokard korumasını geliştirdi
1964	Bretschneider H	Kalbi durdurmak için düşük sodyumlu, kalsiyum içermeyen, prokain içeren bir solüsyon geliştirdi
1973	Gay WA, Ebert PA	Potasyumla indüklenen kardiyoplejiyi savundular: Potasyumlu solüsyonla bir köpeğin kalbinde 60 dakika arest oluşturarak, hücresel hasar gelişmediğini gösterdiler
1974	Tyers WA	Hayvanlarda, soğuk kan infüzyonu ile miyokard dokusunu 4 oC'nin altında tutarak 90 dakika boyunca iskemik hasardan korunduğunu gösterdi
1975	Hearse DJ	St.Thomas No I olarak bilinen solüsyonu geliştirdi
1975	Braimbridge MV	St.Thomas solüsyonunun klinikte rutin ilk kullanımı
1979	Buckberg GD	İlk defa koroner arterlere potasyum infüzyonu için kan kullanımı
1984	Akins CW	Koroner revaskülarizasyon için kardiyopleji olmadan hipotermik fibrilatuar arest tekniğini kullandı
1986	Murray CE	Kısa süreli iskemi ve reperfüzyon periyotları ile kalbin daha uzun iskemik periyotlara karşı dayandığını gösterdi
1991	Lichtenstein SV, Salerno TA	Sıcak kan kardiyoplejisinin sürekli infüzyonu ile iyi klinik sonuçlar alındığını gösterdiler
1995	Ikonomidis JS ve ark	Normotermik retrograd sürekli kardiyopleji ile aralıklı antegrad infüzyonun kombine edilmesi
2002	Teoh LK ve ark.	Koroner bypass hastalarında aralıklı x-klemp ve fibrilasyon tekniğinin iskemik ön koşullanma ve adenozin reseptör aktivasyonu üzerinden miyokardiyal koruma sağladığının bildirilmesi
2006	Quinn DW ve ark.	Perioperatif olarak glukoz-insülin-potasyum solüsyonu verilmesinin kardiyoprotektif etkisinin faz 2 insan çalışmasında gösterilmesi

Tablo 1: Miyokard korumasında yapılan yeniliklerin kronolojik sırayla incelenmesi

2.2. KARDİYAK FİZYOLOJİ VE METABOLİZMA

Miyokard kan akımı ve oksijen sunumunun değişmesi enerji üretimi ve hücresel morfolojiyi bozabilir. Miyokard oksijen tüketimi, tüm vücut oksijen tüketiminin %7'sinden fazlasını oluşturmaktadır. Miyokardın, %50 olan kandaki oksijeni alma oranı, diğer dokulardaki %25 oranına kıyasla oldukça yüksek olduğundan, kalbin oksijen ihtiyacının arttığı durumlar miyokarda gelen kan akımı artışı ile kompanze edilir. Ancak kan akımı hasta kalpte her zaman arttırılamayabilir. İstirahat sırasında sol ventrikül miyokard dokusunun 100 gramı dakikada 10 ml oksijen tüketmektedir. CPB'ye girilip kalp boşaldığında bu miktar dakikada 6 ml'ye inmektedir. Potasyum ile sağlanan kardiyak arrest sırasında ise oksijen tüketimi 100 gr. miyokard dokusu için dakikada 1 ml'ye kadar inmekte ve bu durum oksijen tüketiminde %90 düzeyinde bir azalmaya karşılık gelmektedir. Miyokardın oksijen tüketimini etkileyen faktörler Tablo2.'de verilmiştir.

Kalp hızı
Aktivasyon
Miyokardiyal gerilme
Yüke karşı kısalma (shortening)
Hücre bazal metabolizması
Kontraktil durum
Aktivasyon durumunun korunması
Katekolaminlerin metabolik etkisi

Tablo 2. Miyokard Oksijen Tüketimini Etkileyen Durumlar

2.2.1. Kardiyak miyosit yapısı

Her kardiyak miyosit, sarkolemma adı verilen hücre membranıyla sarılı olup bir nükleus ve kasılma için gerekli ATP'yi üreten bol miktarda mitokondriye sahiptir. İskelet kasındaki gibi kardiyak miyositler de kontraktil proteinler olan aktin (ince filament) ve miyozin (kalın filament) filamentlerini ve bağlayıcı proteinler olan troponin ve tropomiyozin içerirler. Bu miyofilamentlerin oluşturduğu Z-bandı, sarkoplazmik retikulum ile sarılmış durumdadır. Ayrıca kardiyak miyositleri çaprazlayan transvers tübüller (T tübüller), iskelet kasındakinin aksine Z bandını çaprazlarlar. T tübüllerin lümeninde, miyositi çevreleyen ekstraselüler sıvı devamlılık gösterir ve bu sayede aksiyon potansiyeli T tübül boyunca yayılır. Komşu kardiyak miyositler birbirlerine interkalar disk (Diskus interkalaris) adı verilen ve sadece kalp kasına özgü bağlantılarla sıkıca bağlıdır. Buna ek olarak membranlar birbirlerine desmozom adı verilen sıkı bağlantılar ile tutunurlar. Bu sıkı bağlantılar sayesinde bir miyositteki kontraksiyon diğerine hızlı bir şekilde iletilir. Ayrıca Gap junction adı verilen düşük rezistanslı yolaklar ile de bir hücredeki uyarı diğerine kolayca yayılır.

Kardiyak miyositler, kasılan ve uyarı oluşturan (pacemaker) hücreler olmak üzere iki gruba ayrılır. Kasılmayı sağlayan miyositler, geniş stabil bir istirahat membran potansiyeline ve uzun bir plato fazına sahipken pacemaker hücreler kısa ve unstabil bir istirahat membran potansiyeline sahiptir. Spontan olarak depolarize olabilirler ve bu sayede kalpte intrinsik uyarı oluşturabilirler. Pacemaker hücreler sinoatriyal ve atrioventriküler nodda yoğunlaşmış olarak bulunurlar.

Kas kasılması için kayan filament modeli, kalın ve ince filamentlerin boylarının kasılması ve gevşemesi boyunca sabit kalmasına dayanır. Aktivasyon sırasında aktin filamentleri A bandına doğru itilir. Kasılma sırasında A bandının uzunluğu sabit kalırken, I bandı kısalır ve Z bantları birbirine doğru hareket eder. Miyozin, molekül ağırlığı 500.000 Da olan kompleks, asimetrik bir proteindir. Uç kısmında globüler bir parçaya (baş kısmı) ve 1500 nm uzunluğunda çubuk şeklinde bir gövdeye sahiptir. Globüler yapıya sahip baş kısmı, aktin ve miyozin molekülleri arasında köprüler oluşturur ve ATPaz aktivitesine sahiptir. Kalın miyofilament, baş kısmı dışarıda kalacak şekilde yaklaşık 300 adet yanyana polarize şekilde dizilmiş miyozin gövdelerinden oluşur. Dış kısımda kalan miyozin başları aktin ile etkileşerek kasılmayı ve güç oluşturmayı sağlarlar. İnce filament daha büyük bir molekül olan

tropomiyozin etrafında çift sarmal yapı oluşturan iki aktin molekül zinciri içerir. Düzenleyici proteinlerden (Troponin C, I ve T) oluşan gruplar bu filament boyunca düzenli aralıklarla yerleşmişlerdir. Miyozinin aksine aktin molekülünün intrinsik enzimatik aktivitesi yoktur. Fakat ATP ve kalsiyum ile beraber miyozine geri dönüşümlü olarak bağlanır. Ca2+ iyonu, miyozin ATPaz enzimini aktifleştirerek ATP'yi yıkar ve kasılma için gerekli olan enerjiyi sağlar. Miyozin ATPaz aktivitesi, aktin-miyozin çapraz köprülerinin oluşum hızını ve bunun sonucu olarak da kas kontraksiyonunun hızını belirler. Dinlenme halinde iken tropomiyozin bu etkileşimin gerçekleşmesini engeller. Titin, miyozini Z bandına bağlayan, esnek, miyofibriler yapıda büyük bir moleküldür. Gerilmesi kalbe elastikiyet kabiliyeti vermektedir**[23].**

2.2.2. Aksiyon Potansiyeli ve Kasılma

Kalp kası hücrelerinde kasılma, uyarılara karşı oluşan iyon kanalları üzerindeki değişimler sayesinde meydana gelmektedir. Aksiyon potansiyeli internal (yavaş depolarizan iyonik akımlar) veya eksternal (komşu hücre depolarizasyonu) uyarılara cevap olarak hücrenin verdiği yanıttır. Kardiyopleji solüsyonları iyonlar ve iyon kanalları üzerinden etki göstermektedirler. Aksiyon potansiyeli 5 fazda gerçekleşir (Şekil 2.1.)

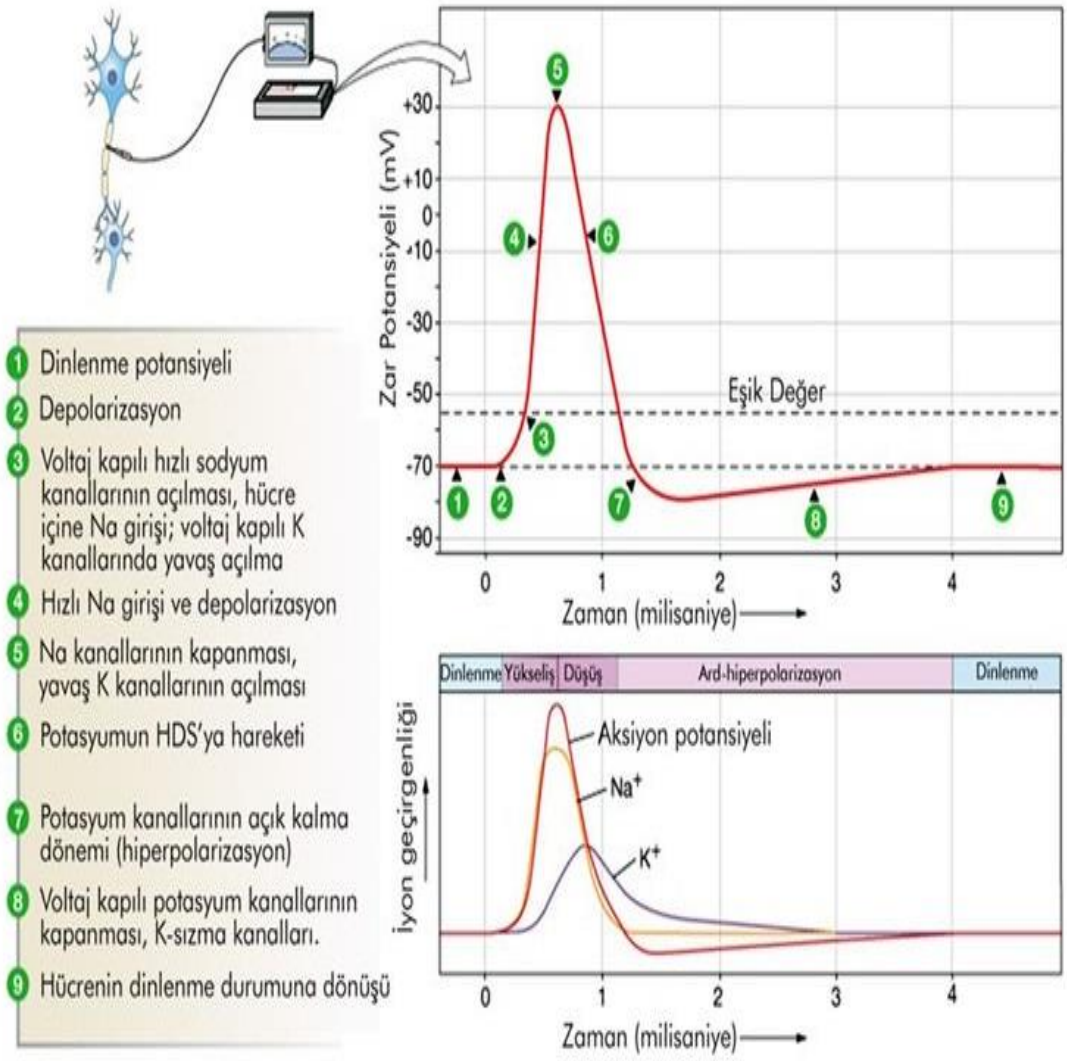
Faz 0: Uyarı ile transmembran potansiyel istirahat potansiyeli olan -90mV'tan -65 mV'a geldiğinde hızlı sodyum kanalları açılır. Bu kanallar birkaç milisaniye açık kalıp ardından inaktive olurlar. Sodyum iyonları yüksek gradientten dolayı hızlı şekilde hücre içine girerler hücre depolarize olur, pozitif transmembran potansiyel oluşur.

Faz 1: Hücre dışına doğru olan potasyum akımı çok erken dönemde hafif düzeyde bir repolarizasyona yol açar, ancak bu hızlı kanal hemen kapanır.

Faz 2: Plato fazı olarak adlandırılan faz 2'de membran potansiyeli nötral veya hafif pozitif olarak kalır aksiyon potansiyelinin en uzun süren fazıdır. Plato fazı yavaş açılıp kapanan Ca++ kanalları ile hücre içi Ca++ akımına bağlıdır. Bu fazın sürdürülmesinde hücre dışına doğru olan potasyum akımının azalmasının da etkisi vardır.

Faz 3: Zamanla yavaş Ca++ kanalları kapanır, repolarizan potasyum akımı ile faz 3 başlar. Faz 3 sonunda hücre eski negatif membran potansiyeline geri döner. Sonuçta hücrede Na+ birikmiş K+ kaybı olmuştur.

Faz 4: Aksiyon potansiyelinin kaybolduğu istirahat fazıdır.



Şekil 1. Kalp Kasında Aksiyon Potansiyeli Oluşumu

2.2.3.Sinüs ritm

Kalbin iletim sistemi, uyarı oluşumu ve iletimi ile miyokardiyal kontraksiyonu sağlayan özelleşmiş kardiyak hücrelerden oluşur. Normal kardiyak elektriksel uyarı sağ atriyumun süperior ve posteriyoruna yerleşmiş sinoatriyal düğümde başlar. Burada oluşan uyarı sağ atriyum boyunca yayılarak sol atriyum ve interventriküler septumun tepesinde yerleşmiş atriyoventriküler noda (AV düğümü) ulaşır. AV düğümde yavaşlayan uyarı AV düğüm ile bağlantılı his demeti ve bunun dalları olan ventrikül fasikülleri ve son olarak purkinje liflerinde hızlanır. Purkinje liflerinin dalları ise ventrikül miyokard hücreleri ile bağlantılıdırlar. Miyokard hücrelerine ulaşan elektriksel uyarı kontraksiyonu başlatır. Klinikte kalbin iletim sisteminin anatomi ve temel elektrofizyolojisini ve bunların elektrokardiyografi ve klinik elektrofizyoloji ile olan ilişkisinin bilinmesi, iletim sistemi hastalıklarının patofizyolojisini anlamada, tanı ve tedavisini yönlendirmede büyük önem taşımaktadır.

Bir ritmin normal sinüs ritmi olarak tanımlanabilmesi için aşağıdaki durumları karşılayabilmesi gerekmektedir.

——**Hız:** 60-100 /dk arasında olmalıdır.

——**Ritm:** Düzenli olmalıdır. R-R ve P-P mesafeleri birbirine eşit olmalıdır.

———**P Dalgası:** Mutlaka P Dalgaları olmalı, P dalgasının genişliği 0.04 sn – 0.12 sn (1-3 küçük kare), Amplitüdü ise maksimum 0.25 milivolt (2,5 küçük kare) olmalı ve tüm p dalgalarına QRS kompleksi cevabı gelmelidir.

——**PR mesafesi:** 0.20 sn' den kısa olmalıdır.

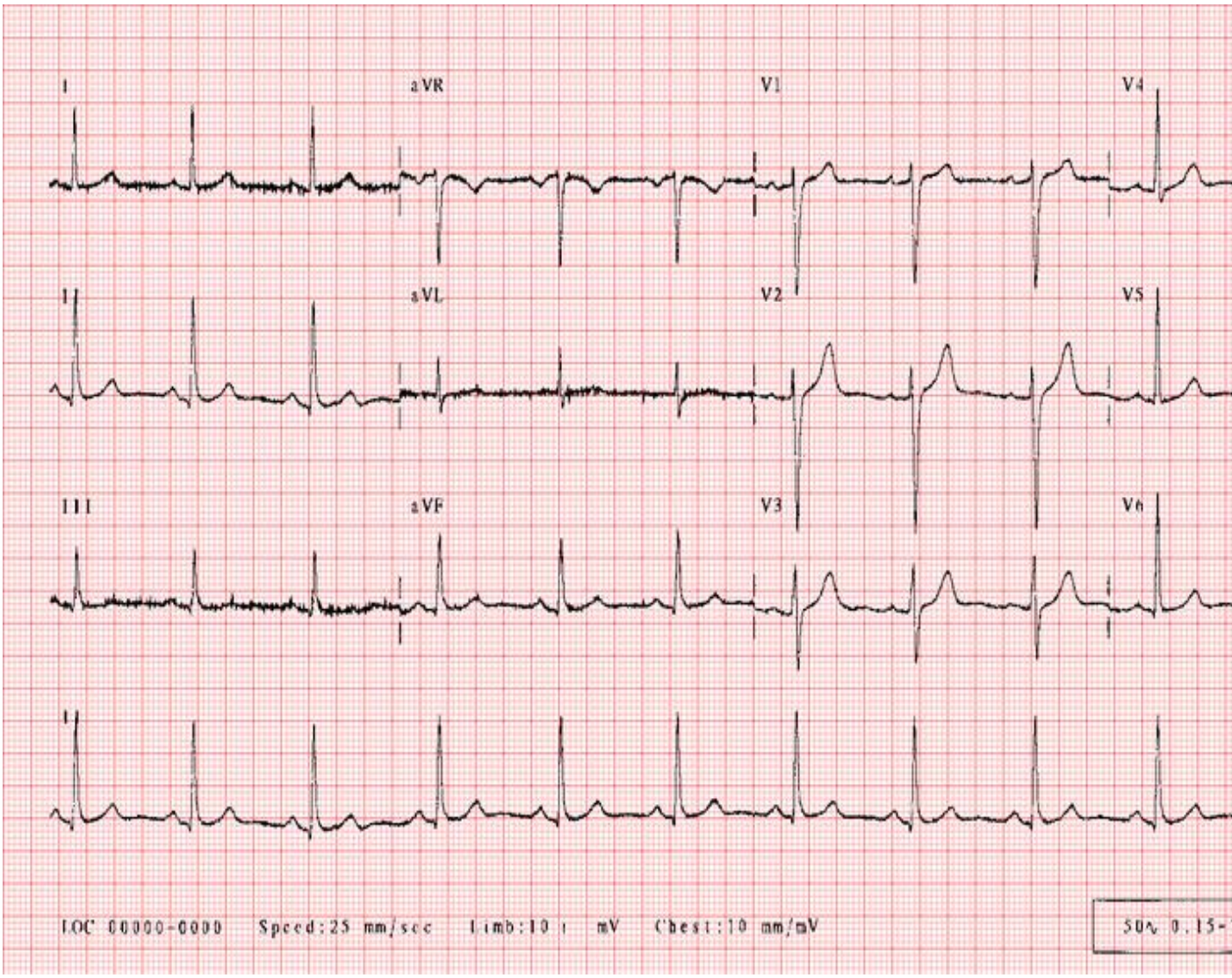
———**QRS kompleksi:** 0.10 sn' den kısa olmalıdır.

————**PR segmenti ve ST segmenti:** İzoelektrik hatta olmalıdır.

————**QT mesafesi:** normal olmalıdır. (Kadınlarda: 0.39 sn , Erkeklerde: 0.44 sn)

————**T Dalgası:** QRS ile aynı yönde olması beklenir. Süresi 0.10 – 0.25 saniyedir. T dalgası

D1, D2 ile V3-V6 arasında pozitif, AVR ve V1 de negatiftir. T dalgasının amplitüdü, ekstremite derivasyonlarında 5 mm (0.5 mv), göğüs derivasyonlarında 15 mm (1,5 mv) den az olmalıdır.



Şekil 2.Normal sinüs ritmi

2.3.İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI VE YÖNETİMİ

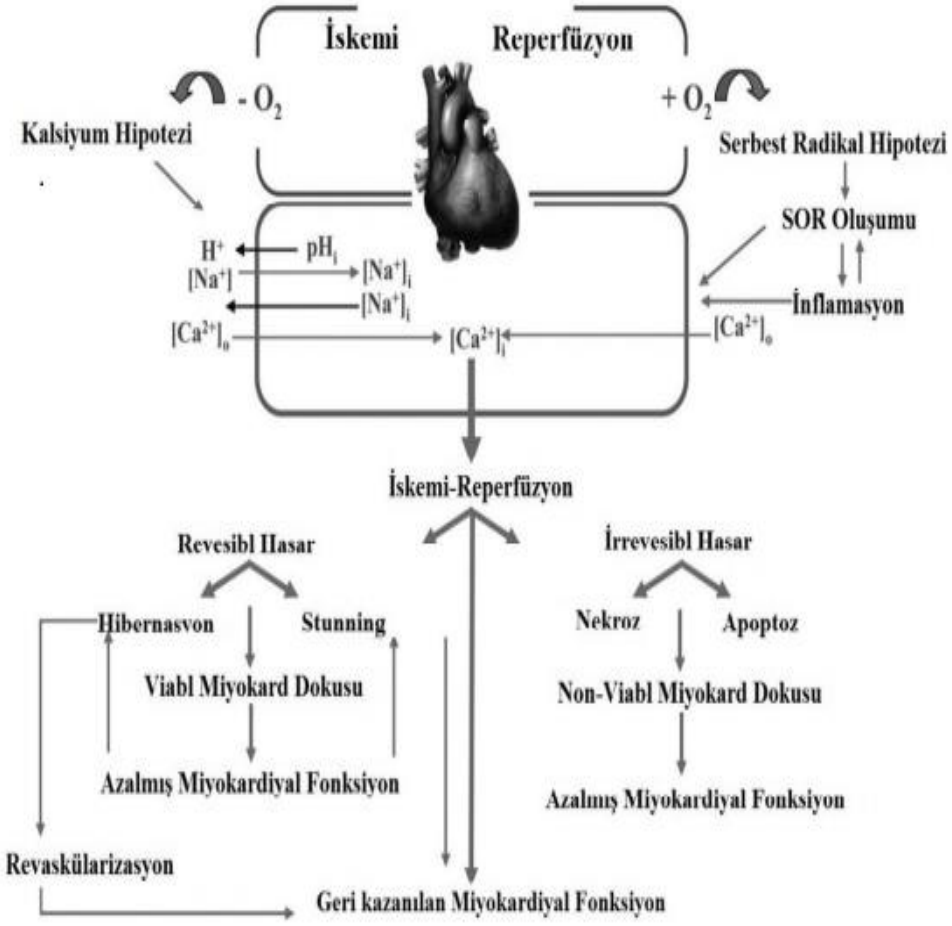
2.3.1.Miyokard İskemik Hasarı

İskemi, perfüzyonun bozulması sonucu dokunun oksijenden ve gerekli diğer maddelerden yoksun kalmasıdır ki, hücresel enerji depolarının boşalması ve toksik metabolitlerin birikmesi ile hücre hasarına ve ölümüne yol açmaktadır. İskemik dokuda hem hücrenin rejenerasyonu hem de toksik metabolitlerin uzaklaştırılması için perfüzyonun yeniden sağlanması gereklidir. Ancak, beklenenin aksine reperfüzyonun dokuda oluşturduğu hasarın iskemi ile oluşan hasardan çok daha ciddi olduğu gösterilmiştir **[24].** Reperfüzyon döneminde ortaya çıkan bu hasarda, hücreye oksijen girişi ile tetiklenen serbest oksijen radikali (SOR) oluşumu, hücre içi kalsiyum yükünün artışı, endoteliyal ve mikrovasküler disfonksiyon başta olmak üzere birçok karmaşık mekanizma rol oynamaktadır. Bu hasarın oluşmasında SOR oluşumu, polimorf nüveli lökositlerin aktivasyonu, sitokin ve eikanozoidlerin salınımında artış ve kompleman sisteminin aktivasyonu başlıca rol oynamaktadır. Reperfüzyon hasarına en duyarlı olan hücresel yapılar ise; membran lipidleri, proteinler, nükleik asitler ve deoksiribonükleik asit (DNA) molekülleridir **[25].**

Dokuya gelen kan akımının kesilmesi ile oksidatif fosforilasyon ve buna bağlı olarak adenozin 5'-trifosfat (ATP) gibi yüksek enerjili fosfat bileşikleri sentezi azalır ya da tamamen durur. Hücrede enerji depolarının boşalması ile membranda bulunan sodyum-potasyum ATPaz pompası inhibe olur. Sonuçta hücre içindeki sodyum ve kalsiyum iyon konsantrasyonları artar. Hücre içindeki kalsiyum iyon konsantrasyonunun kontrolsüz artışı hücre için sitotoksiktir. Yine bu dönemde hücrede iyon konsantrasyonunun değişimi ile proinflamatuar sitokinlerin ve lökosit adhezyon moleküllerinin yapımında artış, buna karşılık antioksidan enzim yapımında azalma olur. Bu durum hücreyi reperfüzyon dönemindeki hasara karşı daha da dayanıksız hale getirir. **[26-28].**

Hücredeki protein yapılar, oluşan SOR ile doğrudan etkileşime girerek hasara uğramaktadır. Metionin, sistein gibi terminal sülfidril grubu bulunduran aminoasitler ve triptofan, tirozin, histidin gibi aromatik aminoasitler, oksidasyondan en çok etkilenen moleküllerdir. Bu proteinlerin fonksiyonları, sekonder ve tersiyer 14 yapılarında oksidasy

sonucu oluşan değişiklikler nedeniyle etkilenmektedir. Enzim veya reseptör görevi gören membran proteinleri, özellikle serbest radikal modifikasyonlarına duyarlı oldukları için önemli hücresel işlevler ve membran fonksiyonları bozulur **[29].**SOR, çoklu doymamış yağ asitleriyle reaksiyona girerek lipid peroksidazların ve hidroperoksitlerin oluşumuna yol açar. Bu ajanlar sarkolemmaya zarar vererek membran bağımlı enzim sistemlerini bozarlar**[30].** Ayrıca SOR, hücrelerdeki nükleik asitlerin oksidasyonuyla dolaylı yoldan ya da DNA hasarı ile doğrudan hücredeki apoptotik mekanizmaların tetiklenmesine yol açabilmektedir.



Şekil 3.Kalp dokusu üzerine iskemi reperfüzyon hasarı etkisi

SOR'a bağlı gelişen endotel disfonksiyonu mikrovasküler hasarla sonuçlanır. Yine SOR nedeniyle artan enflamatuvar mediatörler ve adezyon molekülleri, trombosit ve nötrofil aktivasyonuna neden olur. Aktive olmuş nötrofiller disfonksiyonel endotelle temas ettiklerinde hasarlı bölgeye giderek artan nötrofil göçüyle sonuçlanan zincirleme bir reaksiyon başlatırlar. Yapılan son çalışmalarda nötrofil aktivasyonu ve infiltrasyon derecesi ile reperfüze dokudaki nekroz ve apoptoz derecesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir **[31].** Bunlarla birlikte, SOR endotel tarafından üretilen nitrik oksiti baskılamaktadır **[32].** Tüm bu etkilerin sonucunda, iskemi sonrasında reperfüze olan miyokard dokusunda gelişen koroner vazokonstrüksiyon reperfüze olan bölgeye kan akımının mikrovasküler düzeyde

sınırlanmasına hatta durmasına neden olur ve buna "no-reflow" fenomeni adı verilir **[33].**

İskemik miyokard dokusunda anaerobik metabolizmaya bağlı olarak laktik asit (laktat) üretimi ortaya çıkmaktadır. Reperfüzyondan sonra bu üretimin devam ettiğini gösteren çalışmalar mevcuttur **[34].** Bu konu, aerobik yolun devreye girmesinin, reperfüzyona rağmen, geciktiğinin bir göstergesi olarak postoperatif ventrikül disfonksiyonu ve aritmi açısıdan önem taşımaktadır.

Kardiyoplejik arrest sonrası ortaya çıkan miyokard nekrozu ilk olarak 1967'de Morales ve arkadaşları tarafından tarif edilmiştir **[35].** Miyokardda gelişen iskemireperfüzyon hasarı (İRH), apoptoz, nekroz ve miyokardiyal stunning ile sonuçlanabilir. 'Stunned miyokard' kavramı 1980'lerde ortaya konulmuş olup, miyokardiyal hücrelerin iskemi sonucunda nekroz olmaksızın ya da yapısal hasar gelişmeksizin fonksiyon kaybettiğini tariflemektedir. Bu fonksiyon kaybı birkaç saat ile birkaç güne kadar uzayabilmektedir **[36].**

Güncel miyokard koruma tekniklerinin temel amacı, farklı mekanizmalar ile miyokard hasarına neden olan farmakolojik arrestin istenmeyen etkilerini yok etmek ya da en aza indirmektir

2.3.2.Stunning ve Hibernasyon

Kan akımı normale dönmüş olmasına rağmen, saatler veya günler boyu devam edebilen, kas nekrozu olmaksızın hem sistolik hem de diyastolik fonksiyon bozukluğu görülmesine miyokard stunningi denir**[36-37].** Bu durum, kalp cerrahisi sonrası miyokard fonksiyonlarını önemli ölçüde deprese edebilir. Postoperatif düşük kalp debisi sendromunun altında yatan etiyolojilerden biri de bu durumdur. Genel olarak stunning yeterli perfüzyon sağlanmadan önceki dönemde bir iskemik durum yaşanması ile ortaya çıkar. **[38].** Bu iskemi periyodu çok kısa süreli de olabilir. Normal kan akımı kurulmuş olmasına rağmen kontraksiyon zayıflığı devam eder, yani bir perfüzyon/kontraksiyon uyumsuzluğu vardır. Anormal enerji transdüksiyonu veya yüksek enerjili fosfatların tükenmesi bu durumun nedeni olarak ortaya sunulmuştur, ancak miyokard inotropik ilaçlara cevap verebilmektedir ve bu da aktif transport üretmek için yeterli ATP varlığının bir işaretidir**[39].** Tıpkı nekroz gibi stunning de subendokardiyal tabakadan başlayıp dışarı doğru yayılma eğilimindedir**[40].** Aktive nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleri nedeniyle reperfüzyonla daha büyük

oranda görüldüğü söylenebilir.

Miyokard hibernasyonu, istirahat halinde kronik olarak miyokard kan akımının azaldığı, fonksiyonlarının gerilediği patolojik bir durumdur. Kronik olarak kan akımının azalmasına bir adaptasyon olduğu düşünülmektedir. Akım azalması aylarca veya yıllarca sürer, kasılma buna bağlı olarak güçsüzleşir. Akım azalması ile beraber hücrede metabolik aktivite sınırlı olarak devam eder ve nekroz oluşmaz. Geri dönüşümlüdür ve reperfüzyonu takiben kısmen veya tamamen geri döner. Hibernasyon tanısı için Rahimtoola ve ark. **[41].** üç temel kriter tanımlamıştır. Bunlar;

-kronik duvar hareket bozuklukları

-kronik hipoperfüzyon

-reperfüzyon sonrası iyileşmenin saptanması olarak sıralanabilir.

2.3.3.Nekroz

Kardiyak cerrahi sonrası iskeminin sonuçları kompleks bir süreç içinde ortaya çıkar ve reperfüzyon sonrası artar. İskemi süresi "aşırı" olmadıkça reperfüzyon sonrası miyokard hasarı, nekrozu engellemek için modifiye edilebilir ancak söz konusu "aşırı" sürenin henüz tanımlanması mümkün olmamıştır **[42].**

İskemi başlar başlamaz, miyokardın kontraktil fonksiyonu; oksidatif metabolizmanın azalması, ATP üretiminin ani düşüşü, anaerobik metabolizma sonucu oluşan intraselüler asidoz sebebi ile hızla azalır. Bu gelişmeler hücre membran geçirgenliğine etki ederek hücrenin şişmesine sebep olur. İskemi süresi uzadıkça intraselüler metabolizma bozulmaya devam eder, hücresel ATP üretimi oldukça azalır, mitokondriyel fonksiyon azalır, otoliz başlar ve hücre içeriği intersitisyal aralığa sızar.

ATP tükenmeye devam ettikçe sonunda kritik bir seviyeye ulaşılır ve bu aşamada miyokardda kontraktür görülmeye başlar **[43].** ATP depolarının boşaldığı ve nekrozun geliştiği bu kritik eşik noktayı kontraktür görünümün saptanması belirler. Kontraktür önce subendokardiyum tabakasından başlar. Hipertrofide kontraktür daha erken gelişirken, hipotermi uygulaması ile gecikir **[44].** Süreç gittikçe geri dönüşümsüz hale gelir ve hücre ölümü engellenemez duruma gelir ve bu duruma nekroz denir.

2.3.4 Reperfüzyon hasarı

İskemi sonrası reperfüzyonun iskemik miyokarda etkileri morfolojik olarak gösterilmiştir. Hücre şişmesi, kontraktür gelişmesi, mitokondriye Ca+2 akışı, erken dönem kreatin kinaz yıkanması, subendokardiyumun hasarı kompleks bir süreç halinde görülmektedir **[45**]. Öncesinde iskemi olmayan reperfüzyonun hasar yaratmadığı görülmüş, iskemik "hasar" varlığı durumunda reperfüzyonun da hasar yarattığı saptanmıştır [**46]**. İskeminin ve dolayısıyla reperfüzyon hasarının yönetilmesinin önemi de tartışılmaz durumdadır.

Kardiyak cerrahide iskemi sonrası reperfüzyon geliştiğinde yanıt miyokardiyal stunning olabilir. Daha ciddi bir yanıt ise reperfüzyon aritmileri (daha çok VT ve VF) ve daha büyük sonuç olarak sert ve fibrile kalp "stone heart" olabilir [**47**]. "Stone heart" fenomeni kalbin hasarında geri dönülmez noktaya gelindiğini gösterebilir ancak bazı durumlarda iyileştiği gözlenmiştir. Stone heart, histolojik incelemelerde regüler miyofibriler yapının bozulması, kontrakte bandlar, myositlerin içine belirgin kalsiyum akışı saptanmıştır **[48].** Subselüler seviyede endotel hücrelerinden aktifleşen komplemanlar ve sitokinler salınır. Bu da dolaşımdaki nötrofil aktivasyonu ve göçü sonrası reperfüzyon hasarında önemli rol oynar **[49].** Aktive nötrofiller reperfüzyonun ilerleyen dönemlerinde miyokardiyal kapillerleri tıkar ve iskemik endotele yapışır, araşidonik asit metabolitlerinin ve serbest oksijen radikallerinin salınımına yol açar **[50**]. Endotel hasarı artar, vazokonstrüksiyon ve trombosit agregatları oluşur.

Hücresel süperoksit dismutaz seviyesinin azalması ve ATP katabolizmasının ürünleri, hipoksantin ve ksantin, serbest oksijen radikallerinin üretimine ve hücre membranındaki yağ asitlerinin yıkımına sebep olur. Membran lipidlerinin peroksidasyonunun sonucu olarak da membran permeabilitesinde artma, sarkoplazmik retikulumda Ca+2 transportunun azalma, mitokondriyal fonksiyonun azalması ve son aşamada da miyokardiyal stunning ve nekroz görülür **[51**].

Reperfüzyon hasarı miyositlerle sınırlı kalmaz. Koroner mikrovasküler yapı da ileri derecede etkilenir ve reperfüzyon sonrası erken dönemde endoteliyal disfonksiyon başlar. Endotel kaynaklı faktörler nötrofil ve trombositleri aktive eder, trombin, asetil kolin ve bradikinin üzerine etkileri ile koroner vasküler rezistansta artışa yol açar **[52**].

2.4. MİYOKARD KORUMA YÖNTEMLERİ

2.4.1.Non-Kardiyoplejik Teknikler

1-Aralıklı x-klemp ve fibrilasyon tekniği:

Açık kalp cerrahisiyle beraber kullanılmaya başlanmış ilk yöntemlerden biri olmakla beraber bazı merkezlerde uygulanmaya halen devam edilmektedir. Günümüzde "orta derecede hipotermik perfüzyon (30-32°C) ile fibrilasyonlu aralıklı kros klempleme" olarak da bilinmektedir. Bu teknik ile koroner arter bypass ameliyatları nispeten hareketsiz bir ortamda uzun iskemik periyotların yol açtığı metabolik durumlardan kaçınılarak uygulanabilmektedir. Bonchek ve ark. 1992'de yayınladıkları 3000 hastalık ve Raco ve ark. 2002'de yayınladıkları 800 hastalık 14 serilerde, bu yöntemin koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda miyokardı korumada güvenilir bir yöntem olduğunu göstermişlerdir. **[53-54]**.

2-Sistemik hipotermi ve elektif fibrulatuar arrest tekniği:

Bu yöntemde temel olarak sistemik hipotermi (26-30°C), elektif fibrilatuar arest ve 80-100mmHg basıncında sistemik perfüzyon uygulanır. Genellikle aort klemplenmesinin inme ve aort diseksyonuna yol açabileceği ileri derecede kalsifik aortlarda uygulanır. Proksimal anastomozlar hipotermik fibrulatuar arrest esnasında yapılır ya da internal torasik artere anostomoz edilir. Bu yöntemin dezavantajları revaskülarizasyon sırasında koroner akımın devam etmesine bağlı cerrahi konforun düşük olması, ventriküler fibrilasyona bağlı artan kas tonusu nedeniyle cerrahın görüntü için kalbe istediği pozisyonu verememesi ve aort yetmezliğini arttırabileceğidir. Ayrıca hava embolisi riski nedeniyle kardiyak boşlukların açıldığı prosedürler için uygun bir yöntem değildir

2.4.2. Kardiyoplejik Teknikler

Kardiyopleji solüsyonları çeşitli kimyasal içerikleri sayesinde kalpte hızlı bir diyastolik arrest sağlamak, temiz bir cerrahi alan oluşturmak, myokard dokusunu iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korumak üzere tasarlanmıştır. Son zamanarda kardiyopleji tekniklerindeki gelişmelere rağmen düşük kardiyak output sendromu operasyon sonrası halen sık görülmektedir ve kötü sonuçların en önemli nedenidir. Teknik komplikasyonların yokluğunda düşük kardiyak output'un en önemli sebebi kötü miyokardiyal korumadır. Kardiyopleji solüsyonları genel olarak iki ana gruba ayrılmaktadır: kan kardiyoplejisi solüsyonları ve kristalloid kardiyopleji solüsyonları. Bu iki solusyonda genel olarak hipotermi ile birlikte uygulanırlar. Farmakolojik maddeler sadece kristalloid sıvı ile birlikte verilirse buna kristalloid kardiyopleji, kan ile birlikte verilirse buna da kan kardiyoplejisi ismi verilmektedir. Soğuk kardiyoplejik solüsyonlar miyokardı korumak için günümüzde tüm kardiyak cerrahlar tarafından kabul görmüş olup, sıklıkla uygulanmaktadır. Hazırlanacak kardiyoplejik solüsyonun kalbe zarar vermemesi için bazı özellikleri olmalıdır **[55-56**].Tablo3'te kardiyopleji solüsyonunda bulunması istenen özellikler belirtilmiştir.

Metabolizma için gerekli substratlar içermelidir. (glukoz, aminoasitler)
Hipotermik olmalıdır.
Hızlı diastolik arrest sağlamalıdır.
Enerji ihtiyacını azaltmalı, ATP rezervlerini korumalıdır
Hafif alkalotik olmalıdır.
Miyokardiyal ödemi engellemelidir. (mannitol)
Membran stabilitesini koruyucu özellikleri olmalıdır. (steroidler, serbest oksijen radikali temizleyicileri(glutatyon,kalsiyum antagonistleri,prokain))
Hücreiçi iyon dengesini ve hemostazı sağlamalıdır. (kalsiyum artışını engellemelidir)

Tablo 3. Kardiyopleji Solüsyonunda Bulunması Gereken Özellikler

2.5 KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONLARI

Günümüz kalp cerrahisinde, miyokard koruması için kardiyopleji solüsyonları ile uygulanan farmakolojik arrest; solüsyonun içeriği, veriliş şekli ve ısısı bakımından halen tartışmalı bir konu olmakla beraber, en yaygın kullanılan ve en geçerli yöntem olmaya devam etmektedir. İyi bir kardiyopleji solüsyonundan beklenen özellikler hızlı bir diyastolik arrest sağlaması, reperfüzyon hasarını sınırlandırması ve geri dönüşümsüz miyokard hasarını engelleyecek güçlü kardiyoprotektif etkiye ve hızla geri döndürülebilir etkilere sahip olmasıdır. İlk olarak kullanılmaya başlanan hiperkalemik ekstraselüler kardiyopleji solüsyonları, yukarıda sayılan kriterleri büyük ölçüde karşılamaktadır.

Yapılan bazı çalışmalarda, St.Thomas solüsyonu ile Bretschneider HTK solüsyonu karşılaştırılmış; St.Thomas solüsyonu bütün ısı değerlerinde yeterli koruma sağlarken, Bretschneider HTK solüsyonunun kardiyoprotektif etkisinin yalnızca hipotermik olarak verildiği durumda ortaya çıktığı saptanmıştır **[57]**. Wisconsin Ünivesitesi solüsyonu da kalsiyum içermeyen bir diğer intraselüler kardiyopleji solüsyonu olup aynı şekilde bu solüsyonun da kardiyoprotetif etkisini gösterebilmesi için hipotermik olarak verilmesinin önemini gösteren çalışmalar yapılmıştır **[58]**.

İyonik konsantrasyonun yanı sıra kardiyoplejik solüsyonlara eklenen bazı maddeler ile hücre koruyucu etkinliğin arttırılması hedeflenmektedir. Bretschneider HTK solüsyonundaki histidin tampon görevi görürken, triptofan memran stabilizasyonunda rol oynamaktadır. Ketoglutaratın ise reperfüzyon aşamasında yüksek enerji üretimini sağladığı gösterilmiştir **[59]**.

2.5.1.Kristalloid Kardiyopleji

Kalbin metabolizma hızını düşürerek korumayı ve kansız bir cerrahi saha oluşturmayı amaçlamıştır. İlk kullanılan kardiyopleji solüsyonlarından birisidir. Kristalloid kardiyopleji solüsyonları intraselüler ve ekstraselüler olarak iki gruba ayrılmaktadır. Ekstraselüler solüsyonlar yüksek sodyum, kalsiyum ve magnezyum oranına sahipken, intraselüler solüsyonlar düşük miktarda veya hiç sodyum ve kalsiyum iyonu içermezler. Her iki grup da

yüksek potasyum konsantrasyonuna (10-40mmol/L), tamponlama için bikarbonata (10-20mmol/L) ve dengede bir osmolariteye (300-390 mOsm/L) sahiptirler. Kristalloid solüsyonlar genel olarak soğuk (4-20 oC) şekilde uygulanmaktadır. Her ne kadar kan içermediği için oksijen taşıma kapasitesinin düşük olduğu düşünülse de bu durum klinik olarak anlamlı görülmemiştir. Yine hiperkalemik solüsyonun koroner vasküler endoteline zarar verdiği, replikasyon kapasitesini azalttığı, endotelden salınan faktörleri arttırdığı preklinik olarak saptansada klinik olarak önemli bulunmamıştır**[60]**. Yapılan birçok çalışma kristalloid solüsyonlarının da, miyokard korumasında en az kan kardiyoplejileri kadar etkin olduğunu göstermiştir**[61]**.

2.5.2.Soğuk Kan Kardiyoplejisi

Buckberg'in 1979 yılında tariflediği kan kardiyoplejisi solüsyonu, miyokardiyal korumada yeni bir sayfa açmıştır**[62]**. Kardiyopulmoner bypass devresinden alınan otolog hasta kanının farklı oranlarda (8:1, 4:1, 2:1) kristalloid kardiyopleji solüsyonuna eklenmesi ile elde edilir. Kan kardiyoplejisinin avantajları olarak: oksijenize bir ortam sağlaması, tamponlama kapasitesinin yüksek olması, hemodilüsyonu sınırlandırması, ideal osmotik özelliklere sahip olması, birçok endojen antioksidana sahip olması sıralanabilir.

Hipotermi ile metabolizma yavaşlatılmış olsa da, miyokardiyal hücreler içerisinde metabolizmanın devam etmesi gerekir. Arest sırasında dokunun ihtiyacı olan oksijen ve glikozun dokuya verilmesi gerekir. PH, potasyum, kalsiyum ve osmolarite gibi farklı özelliklerde faydalanılarak kanın kardiyopleji için iyi bir seçenek olabileceği konusunda araştırmalar yapılmıştır.

Kan kardiyoplejisinin avantajları;

- Oksijenin verilmesini kolaylaştırır.

- Onkotik basıncın sürdürülmesini sağlar.

- Kanın içerdiği histidin-imidazol grubu proteinlerinden dolayı yüksek tamponlama kapasitesinin sağlanmasına neden olur.

- Hemodilisyonun azaltılmasını sağlar

- Daha fazla miktarda oksijenin taşınma kapasitesine sahiptir. Kristaloid kardiyopleji solüsyonlarına oranla daha iyi tampon özelliğine sahiptir.

- Kristaloid kardiyoplejiye göre kalbin ısı miktarını ayarlamasında daha çok etkilidir.

- İskemi reperfüzyon hasarının önlemektedir.

- Oksijenin serbest radikalleriyle birlikte toksik metabolitleri ortamdan uzaklaştırır

- Miyokardiyal fonksiyonların korunmasını sağlar.

Kan kardiyoplejisini kros klemp sırasında anaerobik laktat üretimini azaltır. Ve aynı zamanda miyokardiyal metabolizmayı da kolaylaştırır. Genellikle kullanılacak kanın hemotokrit miktarı %20 kadardır. Elektrolit içeriği ise; K: 16 mEq/lt, PH: 7,5-7,6, Ca: 0,3 mmol/lt seviyelerine ayarlanır. Kan kardiyoplejisi kristaloid kardiyoplejiye göre perioperatif MI riski daha düşüktür. Ve dolaşım desteği isteği de daha azdır. Kan kardiyoplejisinin miyokardiyal hücre fonksiyonlarının daha da iyi olması için L-arginin ile zenginleştirilmesi gerekir. Yapılan çalışmalarda kristaloid kardiyoplejide bulunanm Troponin I seviyesinin kan kardiyoplejisine göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir

2.5.3.Del Nido Kardiyopleji

1990'ların başında Pittsburgh Üniversitesinden araştırmacılar yıllardır kliniklerinde kullanılan St. Thomas kardiyopleji solüsyonunun immatür kalpleri korumada yeterli olup olmaması yönündeki literatürdeki çelişkili çalışmalar **[63-64]** ve tek doz kardiyopleji kullanımının efektif kalp koruması sağladığını gösteren çalışmalar sonrasında**[65-66]** , miyokardiyal koruma için yeni bir formül geliştirme yoluna gitmişlerdir. Pedro Del Nido öncülüğünde Hung Cao-Danh, K. Eric Sommers ve Akihiko Ohkado'dan oluşan ekip, geliştirilen bu yeni formül için patent almıştır. Bu solüsyon farklı kliniklerde farklı modifikasyonları kullanılsada literatürde ve klinik pratikte Del Nido kardiyopleji olarak bilinmektedir.

DN kardiyopleji baz solüsyonu Plazma-Lyte A olan; ilave kimyasallar olarak: mannitol, magnezyum sülfat, sodyum bikarbonat, potasyum klorid ve lidokain içeren ekstrasellüler bir kardiyopleji solüsyonudur. (Tablo 4) Soğuk kan kardiyoplejisine göre daha dilüedir (1:4). Bu kan ve kristalloid karısımı solüsyon uzun süreli güvenli miyokardiyal iskemik arrest sağlamaktadır**[67]**. Solüsyon hücre içi yüksek enerjili fosfatları ve Ph'ı korumakta, iskemik arrest sonrası reperfüzyon döneminde hücre içi kalsiyum girişini engellemektedir. Hazırlanışının kolay olması, cerrahi prosedürü kesintiye uğratmaması, düşük maliyetli oluşu gibi nedenler giderek daha sık kullanılmasını sağlamaktadır. Yaklaşık 20 yıldır pediatrik kardiyak cerrahi hastalarında kullanılmaktadır.

Elektif kardiyak arrest sağlanması için en sık kullanılan metod hücre dışı aralığa yüksek konsantrasyonda K+ iyonu verilmesidir. Bu yöntem her ne kadar basit ve hızlı arrest sağlayan bir yöntem olsada kardiyomiyositlerde depolarizan arrest oluşturması bu yöntemin dezavantajıdır. İskemi sırasında hücrelerin hiperpolarize edilmesi enerji kullanımını ve hücreiçi kalsiyum iyonu birikimini azalttığından; prokain veya lidokain gibi polarizan ve magnezyum gibi kalsiyum iyonu ile yarışacak ajanlar bu kardiyopleji solüsyonuna eklenmiştir.

Del Nido kardiyoplejide baz solüsyonu olarak elektrolit kompoziyonu hücredışı sıvıya benzeyen Plazma Lyte A kullanılmaktadır. Solüsyon 140 mEq/L sodyum, 5 mEq/L potasyum, 3 mEq/L magnezyum, 98 mEq/L klor, 27 mEq/L asetat ve 23 mEq/L glukonat içermektedir. Ph'ı 7.4'tür. Hastanın kilosuna göre 4 birim Plazma Lyte A solüsyonu bypass devresinden alınan 1 birim arteriyal kan ile karıştırılmaktadır. Baz solüsyonunda hiç kalsiyum bulunmaması önemlidir. Ancak solüsyonun son halinde kan ile karıştırıldığı için kalsiyum bulunmaktadır.

Kardiyoplejik arrest ve sonrasında reperfüzyon sırasında oluşan superoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil gibi serbest oksijen radikalleri miyokard hasarından sorumludur. Normalde bu radikaller hücreiçi reaksiyonlarda oluşur ve temizlenirler ancak miyokardiyal arrest sırasında temizlenme mümkün olmamaktadır**[68]**. Bunun yanında postiskemik miyokardiyal yetmezlikte miyokardiyal ödemde görülebilmektedir. DN kardiyopleji içeriğinde bulunan hiperosmotik mannitol hem miyokardiyal hücre şişmesini engeller, hem de serbest oksijen radikallerinin temizlenmesini sağlar**[69]**.

Del nido kardiyoplejiye %20 oranında tam oksijenlenmiş kan ilave edilir. Bu hem sınırlı sürede olsa aerobik metabolizmayı destekler ve anaerobik glikolizin devamlılığı için gerekli olan tamponlayıcı maddeleri sağlar.

Myokardiyal fonksiyon hücreiçi kalsiyum konsantrasyonu ile yakından ilişkilidir. Miyosit hücresi içine kalsiyum akışı kontraksiyon sırasında yükselmekte relaksasyon sırasında düşmektedir. Elektif iskemik arrest sırasında miyosit içinde kalsiyum birikimi meydana gelir ise relaksasyon kesintiye uğrayabilir ve diyastol sırasında sertlik oluşup zayıf ventrikül iyileşmesine yol açabilir**[70]**. Magnezyum doğal bir kalsiyum kanal blokeri olarak işlev görür. Bu etkisi zaten düşük kalsiyum iyonu içeren kardiyopleji ile arrest edilmiş olan miyokardın iyileşmesine katkıda bulunur**[71]**. Magnezyum aynı zamanda kontraktil proteinlerle etkileşime girer ve kontraktil aktiviteyi engeller.

Miyokardiyal arrest sırasında aerobik metabolizma mümkün olmadığından, anaerobik glikoliz desteklenmelidir. Anaerobik glikoliz ve ürünü olan ATP hücre içi hidrojen iyonu birikmesi ve sonrasında hücre içi asidoz oluşması sonucu inhibe olmaktadır**[72]**. Del Nido kardiyopleji içeriğindeki bikarbonat hücre içi yüksek miktardaki hidrojen iyonunu tamponlar ve hücre içi Ph'ın düşmesini engeller.

Lidokain bir sınıf 1B antiaritmik ve sodyum kanal blokeridir. Sodyum kanal blokajı kardiyak miyositin refrakter periyodunu uzatır. Lidokain uzun süre etkin konsantrasyonda kaldığından etkisi uzun sürelidir. Sodyum kanal blokajı hücre membranını polarize ederek hiperkalemik depolarizan arrestin neden olduğu etkileri azaltır ve hücre içi sodyum ve kalsiyum birikimini engeller**[73]**. 2009 yılında O'Brien ve ark. miyokardiyal arrest sırasında DN kardiyoplejinin hücreiçi kalsiyum birikimini ve spontan kontraksiyonları azalttığını göstermişlerdir**[74]**.

Hiperkalemi hızlı ve geri dönüşümlü arrest sağlamasından dolayı kardiyak cerrahide en sık kullanılan elektif arrest yöntemidir. Ancak hiperkalemi depolarizan bir arrest sağlamaktadır. Depolarizan arrest, arrest periyodunda kalsiyum ve sodyum iyon birikimi yaptığından dolayı kötü miyokardiyal iyileşme ile ilişkilendirilmektedir. **[75]**. Lidokain elektromekanik sessizlik süresini uzatarak hiperkaleminin bu negatif etkisinin oluşmasını azaltır. Del Nido kardiyopleji içindeki potasyum miktarı 24 mEq/L dir. Hastanın kanında ulaşılması hedeflenen potasyum değeri 4.5 mEq/L dir.

Plazma Lyte A	**1000 ml**
Mannitol %20	16.3 ml (3,3 gr)
Mg sülfat %50	4.0 ml (2 gr)
Sodyum Bikarbonat 1mEq-ml	13ml
Lidokain %1	13ml (130 mg)
KCL 2mEq-ml	13ml

Tablo 4. Del Nido Kardiyopleji İçeriği

2.5.4.Kardiyopleji Veriliş Yolları

Yeterli miyokard korumasını sağlayabilmek için, miyokardın tüm katlarına dağılacak miktarda ve eşit oranda solüsyon verilmesi gereklidir. Bu amaçla genel olarak günümüzde kardiyopleji antegrad yolla; aort kökünden sıcak veya soğuk olarak, retrogad yolla koroner sinüs veya direk sağ atriyum içerisine kardiyopleji verilerek veya bu iki yöntemin birlikte kullanılamasıyla uygulanmaktadır. Kardiyoplejik solüsyonlar ya perfüzyonistin kontrolü altında ayrı bir pompa ile ya da anesteziyoloğun kontrolü altında kan transfüzyon torbası ile verilebilir.

Antegrad Kardiyopleji Uygulaması:

Basit olarak asenden aortaya yerleştirilen bir kanül aracılığıyla 70 mmHg basınç ile kardiyopleji solüsyonunun verilmesi ve bunun koroner ostiumlar aracılığı ile miyokarda dağılması prensibine dayanır. En sık uygulanan yöntemdir. Bu yöntem etkili ve güvenilir bir metod olup diyastolik arrest hızlıdır. Ancak özellikle yetmezlik komponentli aort kapak

hastalığının bulunması durumunda verilen kardiyopleji materyalinin sol ventriküle kaçması yeterli kardiyak korumanın yapılamamasına neden olmaktadır. Yine ciddi koroner arter lezyonu olması durumunda da miyokardiyal koruma yetersiz olabilmektedir. Direkt koroner ostiyal kanülasyon tekniği ile kardiyopleji verilmesi, aort kapak ve aort diseksiyon ameliyatlarında halen uygulanmaktadır. Ancak bu tekniğin uygulanmasıyla, barotravmaya bağlı, intimal yırtık ve akut diseksiyon, geç dönemde ise yine travmaya bağlı koroner ostiyal stenoz gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir **[76-77**]. Midel ve arkadaşları aort kapağı replasmanı yaparken, direkt koroner ostiyal perfüzyon ile kardiyopleji verdikleri 117 hastadan 4'ünün ameliyattan sonraki 6 aylık dönem içerisinde, ilerleyen anginal semptomlarla, tekrar müracaatını bildirmektedirler. Bu hastalara yapılan koroner anjiografilerde, 4 hastada da sol koroner ostiyumda lezyon saptanmış ve hastalar koroner baypas ameliyatına alınmışlardır. Literatürde bu komplikasyon % 1-5 oranında bildirilmektedir **[76**]. Proksimal ve kritik darlığı olan hastalarda kardiyoplejik solüsyonun nonhomojen dağılımı ve buna bağlı olarak, miyokardın yetersiz korunduğu birçok deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Heinemann ve arkadaşları deneysel olarak yarattıkları sirkumfleks arter darlığında, antegrad yolla verilen kardiyoplejinin, darlığın distalinde akım azlığına bağlı olarak, yetersiz soğumaya neden olduğunu göstermişlerdir **[78**]. Aynı sonuçlar Hilton ve arkadaşları tarafından da bildirilmektedir **[79**]. Antegrad yolla kardiyopleji verilmesinin bazı klinik durumlarda kısıtlanması ve bazı potansiyel komplikasyonlara sahip olması nedeniyle, koroner baypas ameliyatlarında, proksimal anastomozun önce yapılması, distal anastomoz yapıldıktan sonra ven grefti yoluyla kardiyopleji verilmesi gibi yöntemler geliştirilmişse de homojen dağılımın tam olarak sağlanması mümkün olmamıştır. Ayrıca, bu tekniklerde kardiyoplejinin verilebilmesi için, en az bir distal anastomozun tamamlanmış olması gerekmektedir **[80**]. Ayrıca genç koroner hastalarında, LIMA, RIMA greftleri ile arteriyel revaskülarizasyon uygulandığı durumlarda greft yolu ile koroner arterin distaline kardiyopleji verilmesi mümkün olamamaktadır. Fakat antegrad yolla yeterli kardiyopleji solüsyonu dağılımının sağlanamadığı bu gibi durumlarda miyokard korunmasında retrograd kardiyopleji uygulanımı etkin bir avantaj sağlayacakır.

Retrograd Kardiyopleji Uygulaması:

Çok ciddi proksimal koroner arter stenozu olan olgularda antegrad kardiyoplejinin homojen olarak dağılmaması nedeniyle, daha iyi miyokard korunması sağlamak için ilave

olarak retrograd kardiyopleji kullanılmaya başlanmıştır. Bunun yanısıra tek başına retrograd perfüzyonun sağ ventriküle yeterli derecede dağılmadığı ve sağ ventikül korunmasında yetersizliklere neden olabileceği de kanıtlanmıştır. **[81-82]**. Retrograd kardiyopleji verilirken koroner sinus basıncı monitorize edilmelidir ve basınç 25-40 mmHg olacak şekilde ayarlanmalıdır. Hesaplanan kardiyopleji dozu ise antegrada göre biraz daha yavaş olacak şekilde, 100 ml/dakika olarak verilir. Antegrad ve retrograd yolun birlikte uygulandığı kombine kardiyopleji özellikle proksimal ciddi lezyonların olduğu (sol ana koroner arter lezyonu) koroner arter cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kombine uygulama kardiyoplejik solüsyonun daha homojen olarak dağılmasını sağlamaktadır

Retrograd kardiyoplejinin sağladığı avantajlar şunlardır:

1. Aort kapağı hastalığında geç dönemde osteal stenoz nedeni olabilen direkt ostial kanülasyonu gereksiz kılar.

2. Diffüz koroner arter hastalığında kardiyopleji sülüsyonunun dağılımının daha iyi olmasını sağlar **[83]**.

3. Kapak replasmanı gerektirmeyen aort yetersizliği vakalarında aortotomi ve direkt ostial kanülasyon ihtiyacını kaldırır. Özellikle iki ya da daha fazla kapağa müdahale düşünülen operasyonlarda retrograd kardiyopleji oldukça etkin bir yöntemdir.

4. Kötü ventrikül fonksiyonlu koroner arter hastalarına verilmesi önerilmektedir.

5. İnternal mammaria arter greftleri kullanılan hastalarda bu bölgeye antegrad yolla yeterli kardiyopleji solüsyonu verilemediğinden iyi korunamaz.

6. Koroner re-operasyonlarda teknik üstünlük sağlamaktadır

Antegrad, retrograd (kombine) kardiyopleji uygulaması:

Son yıllarda yapılan çalışmalarla antegrad ve redrograd kardiyoplejinin kombine edilmesinin, solüsyonun tüm kalbe homojen yayılmasını sağladığı gösterilmiştir **[84]**. Antegrad ve retrograd kardiyopleji tekniklerinin birlikte uygulanması ile bu tekniklerin her birinin dezavantajı minimuma indirilmiş ve daha iyi bir miyokardiyal koruma sağlanmıştır. Bu nedenle,proksimal ve kritik darlığı olan 3 damar hastalarında, LİMA, RIMA gibi arteriyel

greft ile revaskülarizasyon yapılan olgularda, ateromatöz materyalin distal embolizasyonunu engellemek için reoperasyona alınan koroner hastalarında, antegrad ve retrograd kombine kardiyopleji verilmesi üstün bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Hızlı bir asistoli sağlamak için başlangıçta antegrad kardiyopleji infüzyonu ve homojen bir dağılım sağlanması için de retrograd kardiyoplejinin kombine kullanılması, tek başına retrograd kardiyopleji verilmesinde görülen geç arresti önler. Koroner damar hastalığında sağ ve sol kalbin mükemmel korunması antegrad ve retrograd tekniklerin kombinasyonu ile sağlanabilir. Aldea ve arkadaşları Korner arterleri obstrükte olmayan domuzlarda miyokardın farklı bölgelerinde antegrad ve retrograd sıcak kan kardiyoplejisinin etkilerini karşılaştırdılar. Antegrad ve retrograd kardiyopleji kombine kullanıldığında iskemi sonrası potansiyel miyokardiyal disfonksiyon riskini minimale indirdiği ve kalbin bütün bölgelerine homojen dağılımı artırdığı sonucuna vardılar**[85]**. Biagoli 16 ve arkadaşları ise antegrad + retrograd kombine kan kardiyoplejisine sıcak modifiye reperfüzyon ilavesi ile doku perfüzyonu süresince miyokardın daha iyi korunduğu ve erken postoperatif dönemde kardiyovasküler fonksiyonların yeterli olduğunu belirttiler **[86]**. Loop ve arkadaşları primer veya redo koroner baypas greft uyguladıkları 819 hasta grubunda miyokardın korunmasını, antegrad veya antegrad + retrograd kombine kan kardiyoplejisi ve sadece antegrad kristaloid kardiyopleji uygulayarak karşılaştırdılar. Özellikle reoperasyon gerektiren yüksek riskli hasta grubunda antegrad/retrograd kombine kan kardiyoplejisinin morbitideyi azalttığını gözlemlediler ve bunu koroner sinüs yoluyla perfüze edilen kan kardiyopleji solüsyonunun daha uniform dağılımına bağladılar.

2.5.5 Hipotermi

Hipoterminin organ korumasındaki temel etkisi hücrelerin bazal metabolik hızında ve oksijen talebinde azalma sağlamasıyla gerçekleşir. Ancak hipotermi ne kadar derin olursa olsun metabolizmayı hiçbir zaman sıfıra indiremez. Hipotermi tek başına miyokard oksijen tüketimini %10 düşürürken, kardiyak arrest ile kombine edildiğinde bu oran %97'ye varmaktadır **[87]**. Hücrelerin canlılığını kardiyak arest ve hipotermi altında dahi sürdürebilmesi ve hücre bütünlüğünün korunabilmesi için bazal bir enerjiye gereksinimleri bulunmaktadır. Ayrıca hipotermi ile miyokard oksijen tüketimindeki azalmanın, en büyük kısmının 34°C ile 28°C arasında meydana geldiğini ve miyokardın daha fazla soğutulmasının, oksijen tüketimini daha fazla düşürmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur **[88-90]**.

Hafif	**32-35˚ C**
Orta	26-31˚ C
Derin	20-25˚C
Çok derin	14-19˚C

Tablo 5. Sistemik Hipoterminin Sınıflandırması

ATP depoları korunur.
Oksijen tüketimi azalır.
Metabolizma yavaşlar.
Kalbin ısınmasını önler.
Membran stabilizasyonunu sağlar.
Reperfüzyon hasarını azaltır
Serebral koruma sağlar.
Apoptozisi önler.
Tüm vücudun metabolik ihtiyaçları azalır
Perfüzyon akım oranlarının azaltılmasını sağlar.
Hücre içi metabolik ve enzimatik reaksiyon hızı azalır.
Vital organ koruması sağlar.

Tablo 6. Sistemik Hipoterminin Faydalı Etkileri

PCO2'in düşmesine yol açar.
CO2'in çözünürlüğünü arttırır.
Oksihemoglobin eğrisi sola kayar.
Alkaloz oluşturur.
Hiperglisemi oluşur.
Pulmoner komplikasyon oranları artar.
Hemoraji ve DIC riski artar.
Kanın viskositesi artar, dolaşım yavaşlar

Tablo 7. Sistemik Hipoterminin Zararlı Etkileri

2.6 ATRİYAL FİBRİLASYON

Tanım

Tarihsel olarak ilk defa düzensiz ritim ile mitral darlığı arasındaki ilişki Robert Adams tarafından tanımlanmıştır ancak elektrokardiyografik olarak ilk tanımlama 20. yüzyılda kaydedildi. Framingham Kalp Çalışması ile klinik önemi, risk faktörleri (RF) ve klinik sonuçları hakkında önemli epidemiyolojik veriler sağlamıştır. Son yıllarda, atriyal fibrilasyonun (AF) tedavisinde klinik araştırmalarda artış vardır.

Atriyal fibrilasyon en sık görülen kardiyak aritmi tipidir ve yaşlanan nüfus ile prevalansı da artmaktadır. Elektrokardiyogramlarda P dalga eksikliğinin olduğu hızlı ve düzensiz atriyal depolarizasyonlarla karakterize bir ritimdir. Sonuç olarak, atriyumlarda kan statik kalır ve kan pıhtısı oluşumu ve inme riski artar. Son zamanlarda, teknolojideki ilerlemeler, AF'nin başlangıç mekanizmalarının daha iyi anlaşılmasını sağlamıştır. Bu da, AF'de ritim kontrolü sağlayan ve AF'yi önleyebilen birçok yeni farmakolojik ve nonfarmakolojik tedavi geliştirilmesinin yolunu açmıştır.

Prevalans ve insidans

Atriyal fibrilasyon prevalansı ve insidansı dünyada artmaktadır. AF'nin prevalansını belirlemede yaş, cinsiyet, ırk ve coğrafi konum rol oynar. AF, çocuklarda ve sağlıklı genç erişkinlerde nadirdir ve sıklığı genellikle yaşla birlikte artmaktadır. AF'nin genel prevalansı yaklaşık %1 iken, 75 yaşın üzerinde prevalans %9'a çıkmaktadır.

Her yaş grubunda erkeklerde AF prevalansı kadınlara göre daha yüksektir (%1,1 ve %0,8).Ayrıca, bir çalışma, benzer yaştaki siyah insanlarla karşılaştırıldığında, 50 yaşın üzerindeki beyazlarda AF prevalansının daha fazla olduğunu göstermiştir. AF'de artan prevalansa benzer şekilde, AF'nin insidansının da, her on yılda iki katına çıktığı tahmin edilmektedir. 80 yaşına gelindiğinde, yaşam boyu AF gelişme riski yaklaşık %22'dir. Erkeklerde AF gelişme riski daha yüksek olsa da, aritminin neden olduğu ölüm riski, erkeklerde daha düşüktür (1,5'e karşı 1,9, göreceli risk).

Atriyal fibrilasyonun tipleri

Atriyal fibrilasyonun süresine göre kategorize edilmiş üç temel türü vardır. İlk tip, aralıklı veya paroksismal AF'dir. Bu AF spontan olarak oluşur ve genellikle kendiliğinden veya 7 gün içinde tedavi ile düzelir. Kalıcı AF, tedavi veya kardiyoversiyon yapılmasına rağmen 7 günden uzun süre devam eden anormal kalp ritmidir. Buna rağmen, kalıcı AF kendiliğinden ya da tedavi ile sona erebilir. Uzun süreli persistan AF, 12 aydan uzun süredir devam eden ritim olarak tanımlanır, kalıcı (permenant) terimi ise normal sinüs ritmi sağlamak için tüm tedavi stratejileri kullanılmasına rağmen ritim sağlanamadığı durumlarda kullanılır. Bazen paroksismal ve persistan AF'yi ayırt etmek zor olabilir, çünkü yeni başlayan AF farmakolojik veya elektriksel olarak düzeltilmeye çalışılır. Bu AF vakasının kendiliğinden sinüs ritmine dönüp dönmeyeceği bilinmemektedir ve bu şekilde doğru bir sınıflandırma teknik olarak çok zor olabilir. Zamanında, müdahele edilmemiş paroksismal ve persistan AF de kalıcı AF'ye dönüşebilir. Kardiyak cerrahi sonrası yeni başlangıçlı AF de olabilir ve bu da ameliyat sonrası komplikasyon oranlarını önemli ölçüde artırır.

Atriyal fibrilasyon tipine bakılmaksızın, hastalar sıklıkla çarpıntı ve nefes darlığı gibi tipik semptomlara sahiptir. Genel olarak, çarpıntılar daha çok paroksismal AF'de, nefes

darlığı da kronik AF'de daha yaygındır. AF ayrıca yorgunluk gibi başka non-spesifik semptomlara da sahip olabilir. Bununla birlikte, tüm AF tipleri semptomatik değildir, paroksismal AF hastaları daha sıklıkla asemptomatiktir.

Patofizyoloji

Atriyal fibrilasyona neden olan çeşitli patofizyolojik mekanizmalar vardır. Bunlar yapısal ve elektriksel anormallikler, doku yeniden şekillenmesi ve enflamasyondan kaynaklanmaktadır. Atriyal dokuda elektriksel ya da yapısal kusurlar olduğunda, atriyal kontraksiyonlar ve ventriküllere kan akışı düzensiz hale gelir. Sonuç olarak, AF kan basıncı ve kalp debisinde büyük değişikliklere neden olabilir. AF'nin, atriyumda hızlı tetiklenen bir odaktan çıkan uyarılar ile olduğu düşünülmektedir. Çalışmalar bu hızlı uyarı çıkaran odağın en sık pulmoner venlerde veya pulmoner venlerin tabanında olduğunu göstermiştir. Bu bölgelerde tekrarlayan uyarıları başlatan miyokardiyal doku veya bazı durumlarda venlerin çevresinde re-entry odakları vardır. Daha nadir olarak da süperior vena kava, koroner sinüs veya Marshall ligamentinin kas kollarından çıkan hızlı ektopik aktivite AF'ye neden olabilir. Hızlı ateşlemeye bağlı AF'deki kesin mekanizmalar tam olarak aydınlatılamamıştır ancak potansiyel olarak gelişmiş otomatiklik, mikro-reentry veya tetiklenmiş aktivite neden olabilir.

Atriyumdaki fokal ateşleme aktivitesi, paroksismal AF'nin nedeni gibi görünmektedir ve bir tedavi seçeneği olarak pulmoner ven izolasyonu yapılması buna dayanmaktadır. Persistan AF için tetikleyiciler sıklıkla pulmoner venlerde de bulunurken, persistan AF'de pulmoner ven izolasyonu düşük başarı oranına sahiptir. Kalıcı AF'de aritminin devamı, atriyal doku anormallikleri ile kolaylaştırılabilir, bu da üniform olmayan, yavaş iletime neden olabilir. Sonuç olarak, birden fazla uyarım dalgası atriyal miyokard boyunca ilerleyebilir ve aritmiyi devam ettirebilir.

Persistan AF'li hastalarda pulmoner ven izolasyonunun yüksek başarısızlık oranları, AF'yi devam ettiren anormal atriyal substratın tedavi edilmemesinden kaynaklanmaktadır. Paroksismalin persistan AF'ye ilerlemesinin, atriyumdaki yapısal ve elektriksel değişikliklerin bir sonucu olduğuna inanılmaktadır. Fibrozis, AF'de görülen atriyumdaki önemli bir yapısal değişikliktir.

Atriyal fibrilasyon indüklenebilirliği kalpte artan fibroz seviyeleri ile giderek

artmaktadır. Elektrofizyolojik değişiklikler AF başlangıcında dakikalar içinde ortaya çıkabilir, bu da refrakter periyodun kısalması ve persistan AF olasılığının artmasına neden olur. Bununla birlikte, 14 günlük kalıcı AF'den sonra bile, normal sinüs ritminin restorasyonu, elektrofizyolojik yeniden yapılanmanın hemen tersine dönmesine neden olabilir. İyon kanalı defektleri de hücre içi iyon kanallarını hiperaktive ederek ektopik ateşlemeye neden olabilir. Tüm bu değişikliklerin AF varlığında ortaya çıktığı gösterilmiştir ve AF'nin AF'yi doğurduğu kavramını açıklamaktadır. Bu nedenle, uzun süreli AF periyotları, hastanın normal sinüs ritmini korumasını olumsuz yönde etkilemektedir.

Atriyal fibrilasyon için çok sayıda risk faktörü tanımlanmıştır. AF için genetik bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Obezitenin, yaş, cinsiyet, obstrüktif uyku apnesi, alkol tüketimi, kafein aşırı dayanıklılık egzersizi gibi faktörlerin AF riskini artırdığı da gösterilmiştir.

Koroner arter hastalığı AF popülasyonunun en az %20'sinde mevcuttur. Komplike olmayan KAH'ın tek başına atriyal iskemi oluşturarak AF'ye yatkınlığı artırıp artırmadığı ve AF'nin koroner perfüzyon ile nasıl etkileştiği belirsizdir.

Aşikar tiroid işlev bozukluğu AF'nin tek nedeni olabilir ve AF ile ilgili komplikasyonlara yatkınlığı arttırabilir. Bazı çalışmalarda hipertiroidizmin veya hipotiroidizmin AF popülasyonlarında nispeten daha seyrek olduğu bulunmuştur, ancak subklinik tiroid işlev bozukluğu AF'ye katkıda bulunuyor olabilir.

Obezite AF hastalarının %25'inde bulunmaktadır ve ortalama vücut kitle indeksi büyük bir Alman AF kaydında 27.5 kg/m2 olarak belirlenmiştir (orta düzeyde obeze eşdeğer).

Tıbbi tedavi gerektiren diyabetes mellitus (DM), AF hastalarının %20'sinde bulunmaktadır ve atriyal hasara katkıda bulunabilir.

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır ve muhtemelen AF için spesifik bir yatkınlaştırıcı faktör olmaktan ziyade genel olarak kardiyovasküler risk için bir belirteçtir.

Uyku apnesi, özellikle hipertansiyon, DM ve yapısal kalp hastalığı ile ilişkili olduğunda atriyal basınç ve boyutunda gözlenen apne ile indüklenen artışlar veya otonomik değişimler nedeniyle AF için fizyopatolojik bir faktör olabilir.

Kronik böbrek hastalığı AF hastalarının %10-15'inde bulunmaktadır. Böbrek yetersizliği, kontrollü veriler seyrek olmasına karşın AF ile ilgili kardiyovasküler komplikasyon riskini arttırabilir.

Antikoagülan Kullanımı ve Süresi

Antikoagülan endikasyonu konjestif kalp yetmezliği,hipertansiyon,yaş(>75),diyabetes mellitus ve inme,sistemik emboli(CHADS2) skoruyla belirlenirken 2010 ESC kılavuzu sonrası CHADS2 skoruna eklenen vasküler hastalık,yaş(65-74 arası) ve cinsiyet(kadın cinsiyet yüksek risklidir) CHA2DS2VASc skoru olarak yenilenmiştir (Tablo 8). Kalp yetmezliği 1 puan, yaş ≥ 75 2 puan 65-75 yaş 1 puan, diyabet 1 puan, inme, geçici iskemik inme 2 puan, vasküler hastalık 1 puan, kadın cinsiyet 1 puan olmak üzere 9 puan üzerinden değerlendirilen skor sisteminde 2 ve üzeri puan alan hastalarda oral antikoagülan (OAK) kullanımı önerilmektedir. 1 puan alan hastalarda asetil salisilik asit (ASA) veya OAK önerilmektedir. 65 yaş öncesi sadece kadın cinsiyetten 1 puan alan hastalar dahil olmak üzere ASA veya OAK önerilmemektedir

CHA2DS2-VASc	Skor
Konjestif kalp yetmezliği	1
Hipertansiyon	1
Yaş ≥ 75	2
Diabetes mellitus	1
İnme/GİA/TE	2
Damar hastalığı (Geçirilmiş Mİ, PAH ya da aortik plak)	1
Yaş 65-74	1
Kadın cinsiyet	1
Maksimum skor	9

GİA: Geçici iskemik atak, TE: Tromboemboli,
Mİ: Miyokart infarktüsü, PAH: Periferik arter hastalığı.

Tablo 8.CHA2DS2-VASc skorlama sistemi

Koroner Arter Bypass Cerrahisi Sonrasında Gelişen Atriyal Fibrilasyon

Atriyal fibrilasyon, KABG sonrası %5-40 oranında karşılasılan bir aritmidir. En sık postoperatif 48-96 saat içinde ortaya çıkar. Hemodinamiyi bozması, kalp yetmezliğine neden olması, emboli ve inme riskini arttırması nedeniyle yoğun bakımda ve hastanede yatış süresini uzatır. Post KABG atriyal fibrilasyon gelişmesi hastane içi mortalitesinin artmasına ve 5 yıllık takiplerde kötü sağ kalım oranlarına neden olmaktadır.

Patofizyoloji

Atriyal fibrilasyon post KABG'de en sık karşılaşılan aritmi olmasına rağmen neden olan mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamıştır. En önemli olduğu düşünülen mekanizmalar: atriyuma bağlı nedenler (yapısal değişiklikler), postoperatif inflamasyon, otonomik değişiklikler (sampatik sinir sistemi aktivasyonu, azalmış vagal uyarı) , atriyal kesi, perioperatif iskemiye bağlı değişiklikler, kalp akciğer pompasının neden olduğu inflamasyon olarak gösterilmektedir.

Risk faktörleri

Preoperatif

KABG öncesi AF'ye yatkınlık oluşturabilecek faktörleri belirlemek ve mümkün olan riskleri en aza indirmek önemlidir. Erkek cinsiyete sahip olmak, ileri yaşlı olmak, genetik yatkınlık, konjestif kalp yetmezliği ya da daha önceden AF öyküsü bulunması, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) gibi pulmoner hastalıklara sahip olmak, kronik böbrek yetmezliği ve diyaliz öyküsünün olması, diyabetes mellitus, metabolik sendrom, obezite, kalp kapak hastalığına sahip olmak, redo kardiyak cerrahi, preoperatif beta-bloker,ace inhibitörü veya anjiotensin dönüştürücü reseptör inhibitörü tedavisinin yokluğu veya ara verilmesi, preoperatif yüksek B-tipi natriüretik peptid (BNP) düzeyleri , ciddi proksimal sağ koroner arter lezyonu , sol atrium boyutunun> 75 mL/m2 olması , azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu , preoperatif P dalga süresinin uzamış olması (yüzey EKG'de >116 msn) ve preoperatif kan transfüzyonu öyküsü kardiyak cerrahi sonrası AF gelişmesi için risk faktörleridir.

İntraoperatif

Kross klemp ve kardiyopulmoner baypas süresinin uzamasının postoperatif AF gelişmesine yol açtığına dair veriler çelişkilidir. Ancak vaka sırasında kardiyak (özellikle atriyal) iskemi, düşük potasyum magnezyum seviyeleri postoperatif AF gelişimi için risk faktörleridir.

Postoperatif

Uzamış mekanik ventilasyon süresi olan ve postoperatif sıvı replasmanı fazla yapılan hastalarda AF gelişimi daha fazla görülmektedir. Operasyon sonrası atriyal pace ihtiyacı olan hastalarda da AF insidansı artmaktadır. Bu durum altta yatan bir sinoatriyal düğüm disfonksiyonuyla ya da hız kısıtlayıcı ilaçların fazla kullanımıyla açıklanabilir.

Postoperatif AF nedenlerinden biri de hipoksidir. Hipoksi, solunan havada, arteriyel kanda veya dokuda oksijen miktarının normalin altına inmesidir. Hipoksemi ise sistemik arteriyel kanda oksijenin düşük ya da yetersiz olması durumudur. Arteriyel kanın normalden daha az oksijenenizasyonudur. Kanda oksijen seviyesinin azalmasıdır. Sonuç olarak çeşitli nedenlerle hücre düzeyinde oksijen eksikliği vardır. Hipoksemi (kandaki düşük oksijen), vücudun ihtiyaçlarını karşılamak için kan dokulara yeterince oksijen taşımadığında hipoksiye (dokularda düşük oksijen) neden olabilir. Hipoksi kelimesi bazen her iki sorunu tanımlamak için kullanılır.

Fizyolojik olarak dört çeşit hipoksi tanımlanmaktadır;

- Hipoksik hipoksi**:** Hipoksinin bu türünde dokularda yeteri oranda oksijen bulunmaz, çünkü dokulara gelen kanın oksijen miktarı düşük olmaktadır yetersiz soluma da hipoksik hipoksiye neden olabilir.
- Hipemik (anemik) hipoksi: Anemi durumunda, hemoglobin seviyesinin düşük olması kanda bulunması gereken oksijenin azalması ile sonuçlanır ve bu yüzden dokularda oksijen azalır. Anemi birçok sebepten kaynaklanmaktadır.
- Stagnant (iskemik) hipoksi: kan akımın yetersiz olması nedeniyle dokulara daha az oranda oksijen girmesiyle sonuçlanmaktadır.
- Histotoksik hipoksi: Yeterli miktarda oksijen akciğerlerden alınır, dokulara verilir, fakat dokular bu oksijeni kullanamaz. Genellikle hücrelerin oksijenden enerji üretmesini engelleyen zehirlenmelerde (siyanür zehirlenmesi) nedeniyle ortaya çıkan hipoksidir.

Posroperatif CABG hastalarının da hipoksik ve anemik hipoksiye bağlı AF görülme oranları yüksek.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTALAR VE VERİ TOPLAMA

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde Ağustos 2015-Eylül 2019 arasında koroner arter bypass greft operasyonu geçiren 140 hasta çalışmaya dâhil edilmiştir. Araştırmamız retrospektif klinik bir çalışmadır. Çalışma için etik kurul onayı Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurulundan alınmıştır. Çalışmamız kalp cerrahisinde miyokard korumasında son yıllarda uygulama alanı artan del Nido Kardiyoplejisi'nin postoperatif erken dönemde atriyal fibrilasyon üzerine etkilerinin incelenmesi amacıyla yapılmıştır. Bu doğrultuda hastalar preoperatif, operatif ve postoperatif dönemde klinik ve hemodinamik olarak değerlendirmelere tabi tutulmuştur.

Çalışma Ağustos 2015-Eylül 2019 arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr.Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde izole KABG operasyonu yapılacak olan 140 hasta üzerinden yürütülmüştür. Hastalardan operasyon için gerekli onam formları alınmıştır. İzole KABG uygulanacak olan ve preoperatif sinüs ritminde olan hastalar dâhil edilmiştir. İzole KABG dışında başka bir cerrahi prosedür uygulanacak olan hastalar, preoperatif dönemde atriyal fibrilasyonu bulunan hastalar, acil operasyon uygulanan hastalar, daha önce kalp cerrahisi geçirmiş hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Preoperatif dönemde hastaların klinik anamnezleri ayrıntılı olarak alınmış, demografik verileri kaydedilmiştir.

3.2. CERRAHİ PROSEDÜR

Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra, hastalar supine pozisyonda yatırıldı. Periferik venlerinden anjioket ile periferik yollar açıldı. Daha sonra radial arterden arteryel kateter takıldı ve tansiyon monitorizasyonu sağlandı. Anestezi indüksiyonu için; midazolam 0.003mg/kg, fentanyl 5 pg/kg, vekuronyum bromür 0.1 mg/kg uygulandı. Kas gevşetici olarak Süksinil Kolin 1 mg/kg daha sonra pankuronyum 0.1 mg/ kg olarak kullanıldı. İdamede 3 µg/kg/dk Fentanil infüzyonu ve gerektiğinde izofloran inhalasyonu kullanıldı. Efektif kas gevşeme süresince olgular ambu ile %100 O2 ile ventile edildi ve sonra entübe edildi.

Operasyon esnasında idrar çıkışını takip etmek için Foley idrar sondası takıldı. Daha sonra sağ vena jugularis internadan CVP kateter yerleştirildi. Hastalara ısı probu NG olarak takıldı. Tüm hastalarda standart insizyon ve median sternotomi yapılarak mediastene ulaşıldı. Hastaların opere edilecek damar sayıları ve kullanılacak greftler göz önüne alınarak sol internal torasik arter ve safen ven greftleri hazırlandı. Perikard açılarak askıya alındı. Hastalar ACT 400 saniyenin üzerinde olacak şekilde (300 – 400 U/kg) heparinize edildi. Asendan aortadan yapılan arteryel kanülasyon ve planlanan prosedür gereği sağ atrium aurikulasından yapılan two – stage venöz kanülasyonla kardiyopulmoner bypass uygulandı. Aort köküne kardiyopleji kanülü yerleştirildi

Kross klemp altında antegrade kardiyopleji verilerek kardiak arrest sağlandı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Birinci grup kan kardiyoplejisi(Grup1, KK, n:70), ikinci grup del Nido Kardiyoplejisi(Grup2, DNK, n:70) olarak belirlendi. Operasyondaki kardiyopleji çeşidi seçimi cerrahın tercihine bırakıldı. Kan kardiyoplejisi, kan ile ¼ oranında ;30-40 mEq/L KCl ,12 mEq/L MgSO4,20 ml %8.4 sodyum bikarbonat, 200ml %5 Dekstroz ,7.5-7.7 Ph olarak hazırlanan hastalarda doz 20 dk.'da bir tekrarlanmıştır. Diğer grupta 1 lt İsolyte-S solüsyonu içerisine 17cc %20 mannitol, 14cc %15 magnezyum sülfat(3mEq/L), 13cc %8.4 sodyum bikarbonat(140mEq/L), 9cc %22,5 potasyum(5mEq/L), 6,5cc %2 lidokain ile hazırlanıp 1:4 oksizenize kan ile karıştırılan del Nido Kardiyoplejisi 20ml/kg dozundan indüksiyon olarak hastaya verildi. 90dk aşması öngörülen hastalarda 60.dk'da idame DNK uygulandı.

Operasyon süresince hafif derece hipotermi (30°C – 32°C) uygulandı. Bütün olgularda roller pompa ve membran oksijenatörler kullanıldı. Pompa akımı 2.2 – 2.4 lt/dk/m2 arasında, non-pulsatil ve ortalama arter basıncı kros klemp süresince 60 – 80 mmHg düzeyinde kalacak şekilde sağlandı. Kardiyopulmoner bypass süresince hematokrit %21 – 26 arasında tutuldu. Distal anastomozlar yapıldı. Kross klemp kaldırılması sonrası, hastayı ısıtılmaya başlandı.

Her iki grupta da proksimal anastomozlar side klemp altında yapıldı. Kross klemp kaldırıldıktan sonra normal sinüs ritminde olan ve ventriküler fibrilasyon (VF) gelişip defibrilasyon ihtiyacı olan hastalar kaydedildi.

Uygun hemodinamide kardiyopulmoner bypass sonlandırıldı ve dekanülasyon işlemi yapıldı. ACT normal düzeylere gelecek şekilde Protamin sülfat ile nötralizasyon sağlandı.

Mediasten ve sol toraksa birer adet 36 French drenler yerleştirildi. Median sternotomi tekli çelik teller ile(genellikle no:5 veya no:6) 4 adet tel kullanılarak kapatıldı. Cilt ve ciltaltı dokuların kapatılmasının ardından operasyona son verilerek hastalar yoğun bakım takibine alındı.

3.3 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 (Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotlar (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, yüzde, minimum, maksimum) kullanıldı. Nicel verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve grafiksel incelemeler ile sınanmıştır. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin iki grup arası karşılaştırmalarında Bağımsız gruplar t testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren nicel değişkenlerin grup içi karşılaştırmalarında Bağımlı gruplar t testi kullanıldı. Nitel verilerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare test, Fisher's exact test ve Fisher-Freeman-Halton exact test kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları DN grubunda 68.57±7.3 (54 - 83)yıl, KK grubunda 66.13±7.7(52 - 85) yıl olarak saptandı. Erkek hasta oranı DN grubunda %54 (38), KK grubunda ise %50 (35) idi. Hastaların hepsi preoperatif sinüs ritmindeydi. DM öyküsü olan hasta sayısı KK grubunda 35(%50), DN grubunda 35(%50) olarak bulunmuştur. DM öyküsü dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,999) Sigara öyküsü olan hasta sayısı KK grubunda 48(%68,6), DN grubunda 38 (%54.3) olarak bulunmuştur. Sigara kullanımı dağılımı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır.(p=0,083) Hiperlipidemi öyküsü bulunan hasta sayısı KK grubunda 35(%50), DN grubunda 35(%50) olarak bulunmuştur. Hiperlipidemi varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,999). KOAH öyküsü olan hasta sayısı KK grubunda 15 (21.4), DN grubunda 18 (25.7) olarak bulunmuştur. KOAH varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p=0,550). Hipertansiyon öyküsü bulunan hasta sayısı KK grubunda 43 (61.4), DN grubunda 48 (68.6) olarak bulunmuştur. Hipertansiyon varlığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p=0,376).

Hastalara ait preoperatif demografik veriler Independent samples t test, Pearson chi-square test, Fisher-Freeman-Halton exact test ve Fisher's exact testleri ile değerlendirilmiştir. Del Nido solüsyonu ve kan kardiyoplejisi arasında yaş, BMI, LVEF, cinsiyet, NYHA sınıflaması, HT, dislipidemi, atriyal trombüs, sigara kullanımı, alkol kullanımı, DM, KOAH, KBY ve preop stroke bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).

Tablo 9 :Gruplara göre demografik verilerin değerlendirilmesi

		Del Nido Solüsyonu(DN) (n=70)	**Kan Kardiyoplejisi(KK) (n=70)**	**p**
Yaş	Min-Max (Median)	54 - 83 (69)	52 - 85 (65)	[a]0.056
	Mean±sd	68.57±7.3	66.13±7.7	
BMI	Min-Max (Median)	24 - 32 (27)	23 - 32 (28)	[a]0.475
	Mean±sd	27.06±1.97	27.3±2.04	
LVEF	Min-Max (Median)	35 - 65 (50)	30 - 60 (49)	[a]0.178
	Mean±sd	49.67±6.15	48.09±7.62	
Cinsiyet	Kadın	32 (45.7)	35 (50)	[b]0.612
	Erkek	38 (54.3)	35 (50)	
NYHA sınıflaması	Class 1	4 (5.7)	4 (5.7)	[c]0.979
	Class 2	23 (32.9)	20 (28.6)	
	Class 3	38 (54.3)	41 (58.6)	
	Class 4	5 (7.1)	5 (7.1)	
HT		48 (68.6)	43 (61.4)	[b]0.376
Dislipidemi		35 (50)	35 (50)	[b]0.999

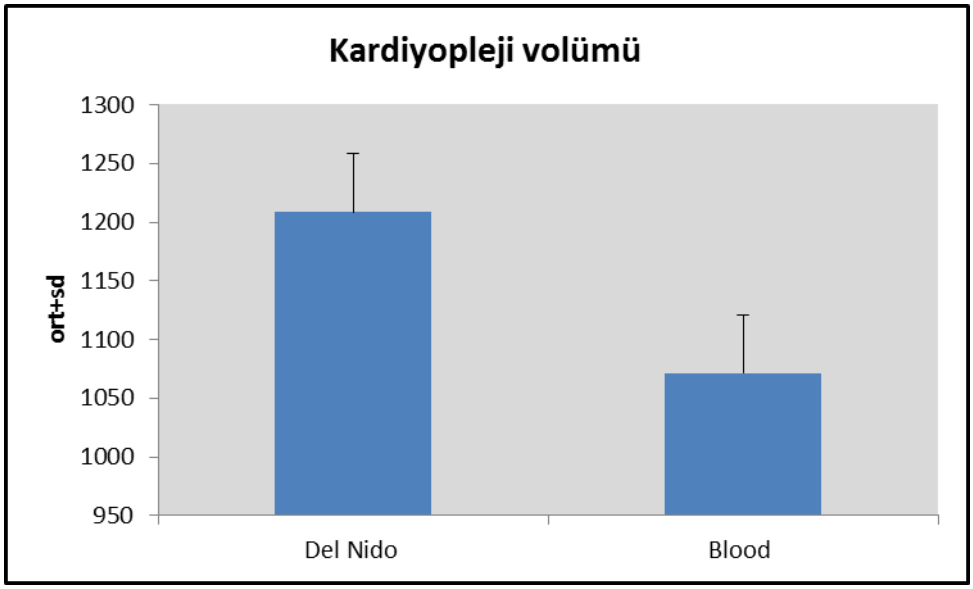
Sinus ritm	70 (100)	70 (100)	-
Atrial trombüs	3 (4.3)	6 (8.6)	[d]0.493
KAH	70 (100)	70 (100)	-
Sigara kullanım	38 (4.3)	48 (68.6)	[b]0.083
Alkol	8 (11.4)	9 (12.9)	[b]0.796
DM	35 (50)	35 (50)	[b]0.999
KOAH	18 (25.7)	15 (21.4)	[b]0.550
KBY	7 (10)	9 (12.9)	[b]0.595
Preop strok	4 (5.7)	6 (8.6)	[b]0.512

[a]Independent samples t test **[b]Pearson chi-square test** **[c]Fisher-Freeman-Halton exact test**

[d]Fisher's exact test ***p<0.05** ****p<0.01**

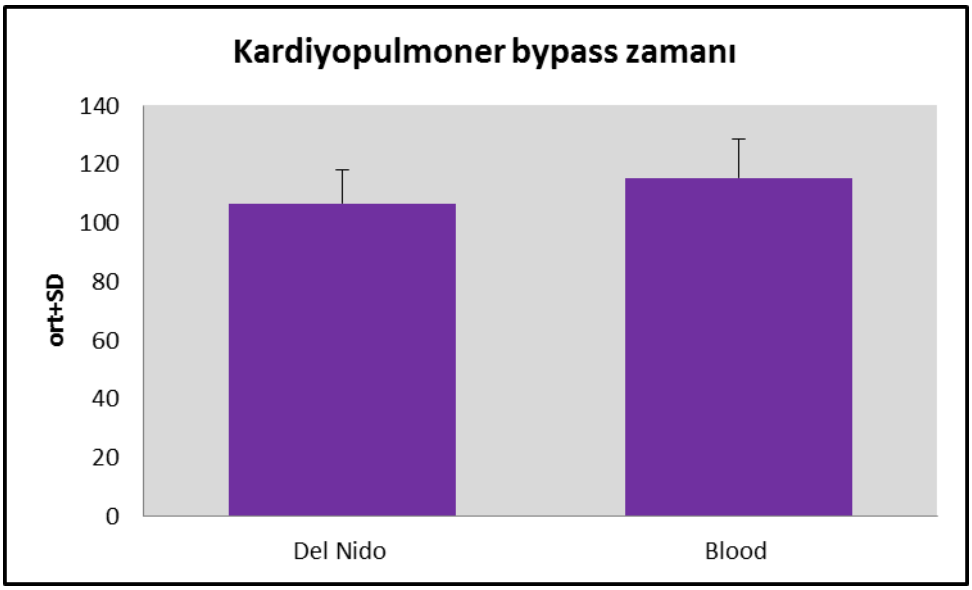
Gruplar arasında bypass greft sayıları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Del Nido grubu olguların kardiyopleji volüm değerlerinin KK grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).



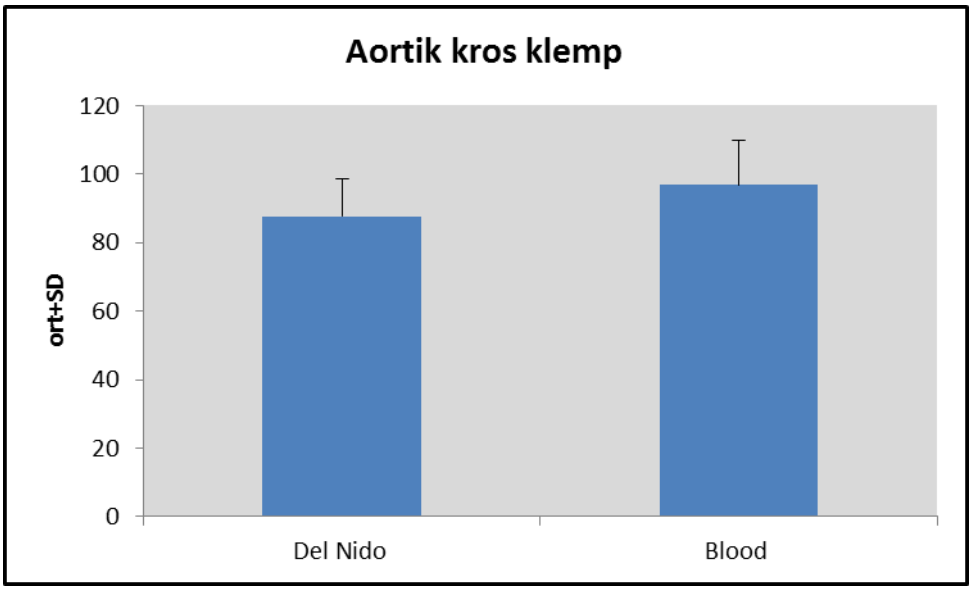
Şekil 4: Grupların kardiyopleji volüm ölçümlerine göre dağılımları

Del Nido grubu olguların kardiyopulmoner bypass zamanı 106.59±11.36(88 - 135) dk iken KK grubunda ise 115.33±13.46(90 - 150)dk olup daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.001$).



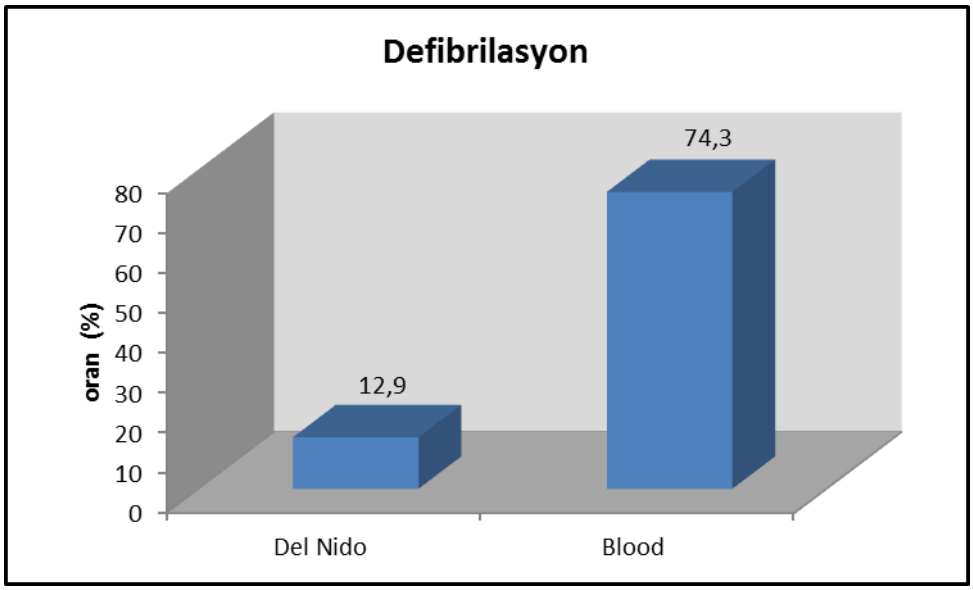
Şekil 5: Grupların kardiyopulmoner bypass sürelerine göre dağılımları

Del Nido grubu olguların aortik kros klemp değerlerinin KK grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır (p<0.001).



Şekil 6: Grupların Aortik kros klemp sürelerine göre dağılımları

Del Nido grubu olgularda defibrilasyon 9 (%12.9) hastaya uygulanırken, KK grubunda ise 52 (%74.3) hastaya uygulanmış olup, DN grubunda daha düşük olduğu saptanmıştır. (p<0.001).



Şekil 7: Grupların defibrilasyon oranlarına göre dağılımları

Tablo 10 :İntraoperatif verilerin değerlendirilmesi

		Del Nido Solüsyonu(DN) (n=70)	Kan Kardiyoplejisi(KK) (n=70)	p
Kardiyopleji volüm	Min-Max (Median)	1000 - 1550 (1200)	700 - 1450 (1090)	[a]<0.001**
	Mean±sd	1208.71±164.53	1071.14±158.52	
Kardiyopulmoner zaman	Min-Max (Median)	88 - 135 (103)	90 - 150 (115)	[a]<0.001**
	Mean±sd	106.59±11.36	115.33±13.46	
Aortik kross zamanı	Min-Max (Median)	68 - 110 (88)	70 - 128 (98)	[a]<0.001**
	Mean±sd	87.61±10.91	96.89±12.83	
Bypass greft sayısı	1	0 (0)	0 (0)	[c]0.322
	2	18 (25.7)	23 (32.9)	
	3	45 (64.3)	34 (48.6)	
	4	6 (8.6)	10 (14.3)	
	5	1 (1.4)	2 (2.9)	
	6	0 (0)	1 (1.4)	
Defibrilasyon		9 (12.9)	52 (74.3)	[b]<0.001**

[a]Independent samples t test [b]Pearson chi-square test [c]Fisher-Freeman-Halton exact test

Tablo 11: Gruplara göre hemoglobin ve hematokrit değişkenlerinin değerlendirilmesi

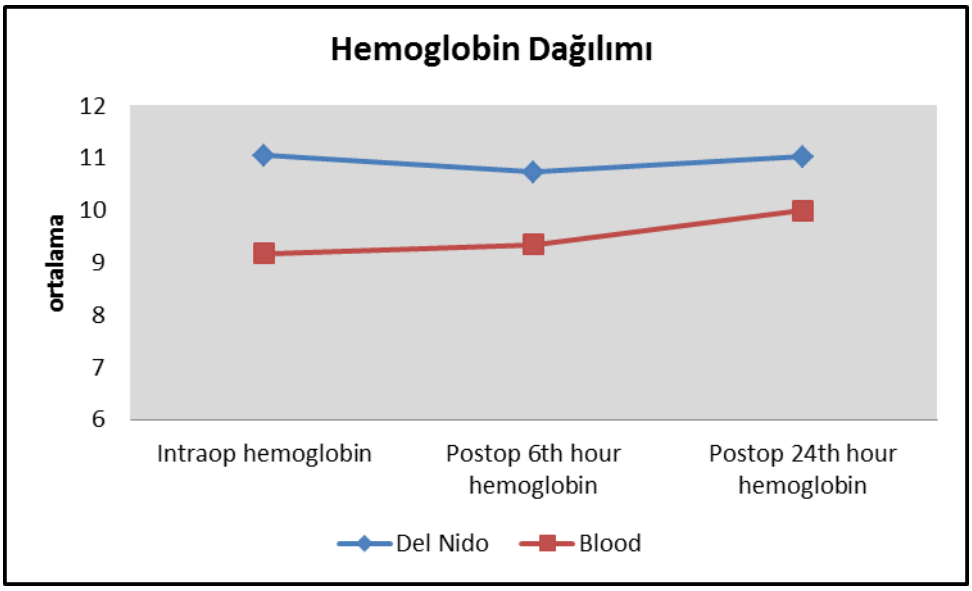
		Del Nido Solüsyonu(DN) (n=70)	Kan Kardiyoplejisi(KK) (n=70)	p
İntraoperatif hemoglobin	Min-Max (Median)	8.2 - 99 (9.8)	7.8 - 10.5 (9.2)	[a]0.147
	Mean±sd	11.05±10.69	9.18±0.65	
Postoperatif 6.saat hemoglobin	Min-Max (Median)	7.9 - 14.1 (10.5)	7.9 - 12.1 (9.1)	[a]<0.001**
	Mean±sd	10.73±1.61	9.34±1.06	
Postoperatif 24.saat hemoglobin	Min-Max (Median)	8.5 - 13.9 (11)	8.4 - 11.8 (9.85)	[a]<0.001**
	Mean±sd	11.02±1.16	9.99±0.78	
Hemoglobin farkları				
Postoperatif 6.saat – Intraoperatif	Min-Max (Median)	-85.9 - 4.8 (0.7)	-2.2 - 3.4 (0.1)	[a]0.706
	Mean±sd	-0.32±10.51	0.15±1.18	
	[e]p	0.797	0.283	
Postoperatif 24. saat– Intraoperatif	Min-Max (Median)	-87.6 - 3.8 (1.15)	-1.4 - 3.7 (0.7)	[a]0.515
	Mean±sd	-0.03±10.69	0.8±1.08	
	[e]p	0.980	<0.001**	
Postoperatif 24.saat – Postoperatif 6.saat	Min-Max (Median)	-2.8 - 3.2 (0.2)	-2 - 3.6 (0.65)	[a]0.111
	Mean±sd	0.29±1.42	0.65±1.22	

		[e]p 0.091	<0.001**	
Intraoperatif hematokrit	Min-Max (Median)	25 - 34 (29)	23 - 32 (27.5)	[a]<0.001**
	Mean±sd	28.96±2.04	27.26±1.98	
Postoperatif 6.saat hematokrit	Min-Max (Median)	24 - 40 (31)	23 - 36 (27)	[a]<0.001**
	Mean±sd	31.59±4.51	27.76±3.03	
Postoperatif 24. saat hematokrit	Min-Max (Median)	26 - 40 (33)	26 - 35 (29)	[a]<0.001**
	Mean±sd	32.6±3.23	29.64±2.09	
Hematokrit farkları				
Postoperatif 6. saat – Intraoperatif	Min-Max (Median)	-7 - 14 (2)	-7 - 9 (0)	[a]0.003**
	Mean±sd	2.63±4.78	0.5±3.54	
	[e]p	<0.001**	0.242	
Postoperatif 24. saat– Intraoperatif	Min-Max (Median)	-4 - 11 (4)	-4 - 11 (2)	[a]0.026*
	Mean±sd	3.64±3.56	2.39±3.03	
	[e]p	<0.001**	<0.001**	
Postoperatif 24. saat – Postoperatif 6. saat	Min-Max (Median)	-5 - 10 (1)	-6 - 10 (2)	[a]0.155
	Mean±sd	1.01±3.84	1.89±3.36	
	[e]p	0.030*	<0.001**	

[a]Independent samples t test test **[b]Pearson chi-square test** **[e]Paired samples t test**

***p<0.05** ****p<0.01**

Gruplar arasında intraoperatif hemoblobin değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Del Nido grubu olguların postoperatif 6.saat ve postoperatif 24.saat hemoglobin değerlerinin KK grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.001, p<0.001).



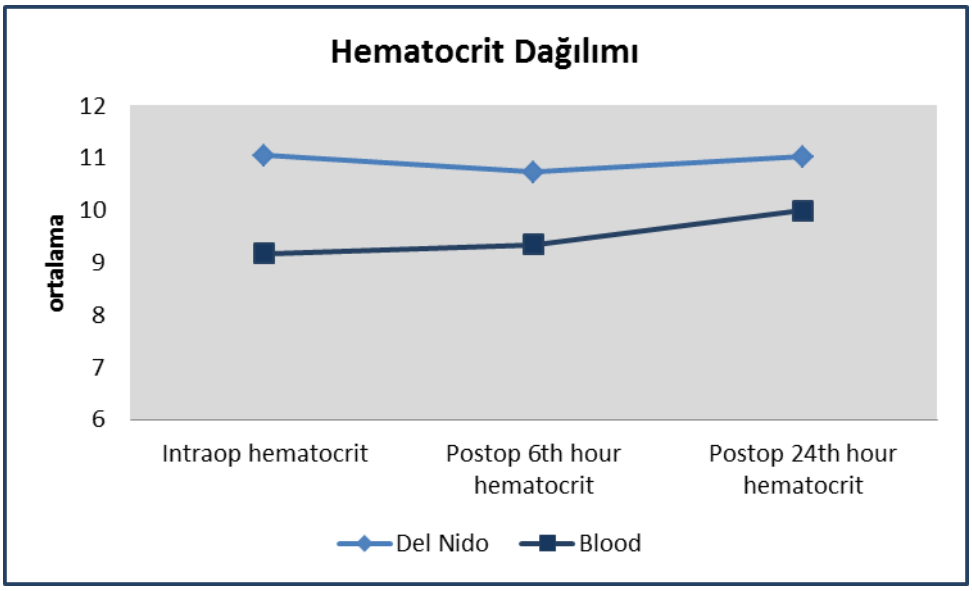
Şekil 8: Grupların hemoglobin dağılımları

Del Nido grubunda; intraoperatif-6.saat, intraoperatif-24.saat ve 6.saat-24.saat değişimleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). KK grubunda; intraoperatif-6.saat değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). İntraoperatif-24.saat ve 6.saat-24.saat değişimlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.001, p<0.001).

Del Nido grubu olguların intraoperatif, postoperatif 6.saat ve postoperatif 24.saat hemoglobin değerlerinin KK grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır (p<0.001, p<0.001, p<0.001).

Del Nido grubunda; İntraoperatif-6.saat, intraoperatif-24.saat ve 6.saat-24.saat değişimlerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.001, p<0.001, p=0.030). KK grubunda; intraoperatif-6.saat değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0.05). İntraoperatif-24.saat ve 6.saat-24.saat değişimlerinin ise istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (p<0.001, p<0.001)

Gruplar arasında 6.saat-24.saat hematokrit değişimleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05). Del Nido grubu olgularda intraoperatif-postoperatif 6.saat ve intraoperatif-postoperatif 24.saat değişimlerinin KK grubundan daha yüksek olduğu saptanmıştır (p=0.003, p=0.026)



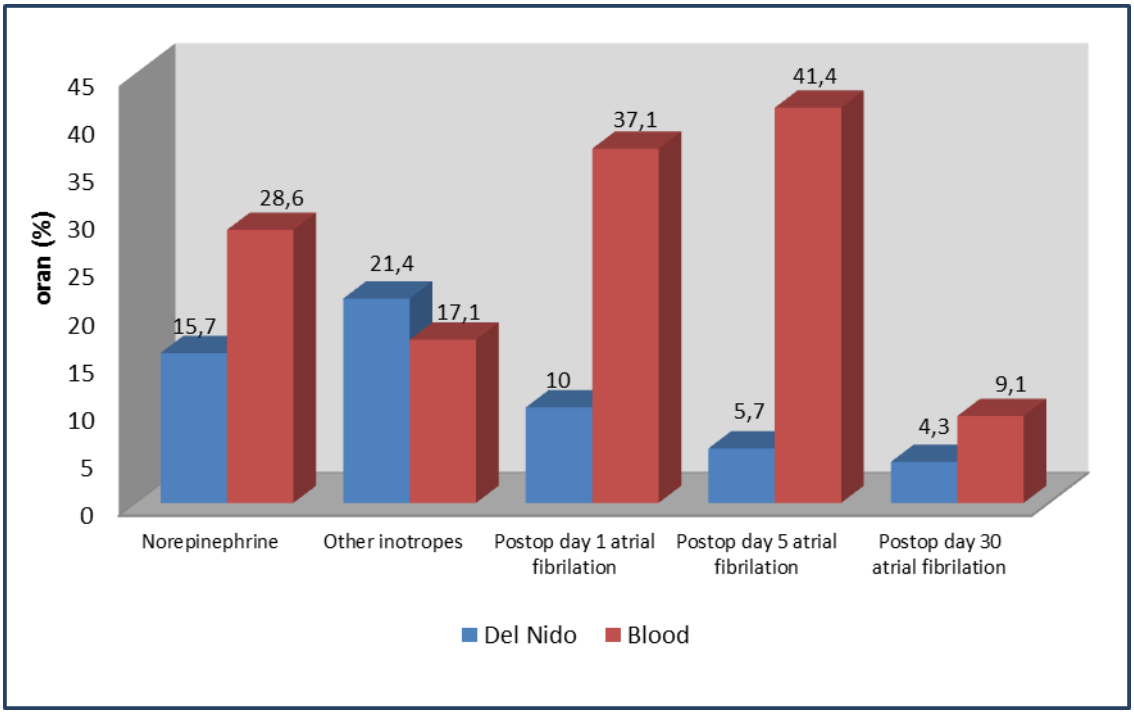
Şekil 9: Grupların hematokrite göre dağılımları

Tablo 12: Gruplara göre postoperatif 1. , 5. ve 30.günlerdeki atriyal fibrilasyon ve Norepinefrin ve diğer inotrop değişkenlerinin değerlendirmeleri

	Del Nido Solüsyonu(DN) (n=70)	**Kan Kardiyoplejisi(KK) (n=70)**	**p**
Norepinefrin	11 (15.7)	20 (28.6)	[b]0.067
Diğer inotroplar	15 (21.4)	12 (17.1)	[b]0.520
Postopertaif 1.gün atriyal fibrilasyon	7 (10)	26 (37.1)	[b]<0.001**
Postoperatif 5.gün atriyal fibrilasyon	4 (5.7)	29 (41.4)	[b]<0.001**
Postoperatif 30.gün atriyal fibrilasyon	3 (4.3)	13 (19.1)	[b]0.007**

[b]Pearson chi-square test ***p<0,01**

Gruplar arasında norepinefrin ve diğer inotroperatif kullanımları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).



Şekil 10: Grupların postoperatif günlere göre atriyal fibrilasyon dağılımları

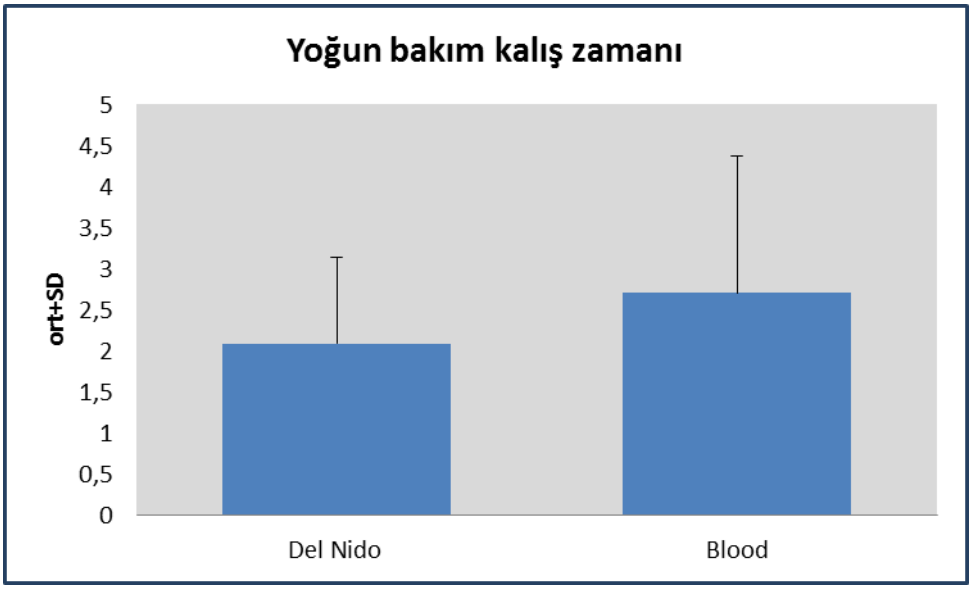
Del Nido grubu olgularda postoperatif 1.gün, 5.gün ve 30.gün atriyal fibrilasyon yüzdelerinin KK grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.001$, $p<0.001$, $p=0.007$).

Tablo 13:Gruplara göre yoğun bakım entübasyon süreleri ve yoğun bakımda kalış zamanı değerlendirilmesi

		Del Nido Solüsyonu(DN) (n=70)	**Kan Kardiyoplejisi(KK) (n=70)**	**p**
YB entübasyon süresi	Min-Max (Median)	3 - 72 (5)	4 - 11 (6)	[a]0.687
	Mean±sd	6.49±8.22	6.89±1.91	
YB kalış zamanı	Min-Max (Median)	1 - 9 (2)	2 - 11 (2)	[a]0.009**
	Mean±sd	2.09±1.05	2.71±1.67	

[a]Independent samples t test ****p<0.01**

Gruplar arasında yoğun bakım entübasyon süresi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p>0.05).



Şekil 11: Grupların yoğun bakım kalış zamanına göre dağılımları

Del Nido grubu olguların yoğun bakımda kalış sürelerinin KK grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır (p=0.009).

5. TARTIŞMA

Kalp cerrahisinin tarihsel değişimi ve gelişimi içersinde mekanik ventilatör cihazının kullanılmaya başlanması ve kalbin hareketsiz ve kansız bir ortamda cerrahiye imkan sağlamasıyla başarı oranlarının yükselmesini sağlamıştır. Hava ve partikül embolisinin engellenmesi, intrakardiyak problemlerin düzeltilmesi, en iyi koşulların sağlanması amacıyla da aortun klemplenerek kalbin durdurulması günümüz kalp cerrahisi uygulamalarının rutinidir. Kalbin durdurulmasının çeşitli yolları denenmiş, araştırılmış ve geliştirilerek günümüze gelinmiş ve bu yöndeki araştırmalar halen devam etmektedir.

Aortun klemplenmesi ve kalbin durdurulması süreci boyunca miyokardiyal kan akımının kesilmesinin –kalbin iskemik kalmasının- sonuçlarının kalbin postoperatif fonksiyonları üzerine etkisinin, bizim çalışmamızda olduğu gibi atriyal fibrilasyon görülmesi üzerine iskeminin etkileri, kalp cerrahisinin üstesinden gelinmesi gereken bir problem olarak tanımlanmasına sebep olmuştur **[91].** Kalbin kalp cerrahisi uygulamalarından fonksiyonel zarar görmemesi için kullanılan yöntemler de miyokardiyal koruma yöntemleri olarak gruplandırılmışlardır. Günümüzde bütün dünyada en yaygın kullanılan miyokardiyal koruma yöntemi olan hipotermik kardiyoplejik arrest için çalışmalar kardiyopleji yöntem ve içerikleri üzerine yoğunlaşmıştır **[92-95, 96, 97, 98, 99]**.

1994'te konjenital kalp cerrahisinde kullanılmaya başlanan Del Nido kardiyoplejisinin, ilerleyen yıllarda erişkinlerde kullanılması ve yaygınlaşması sonrası, hastanemiz erişkin kalp ameliyatlarında da son 4-5 yıldır kullanım bulmuştur.

Kalbin iskemi süresince; fizyolojik yollardan almakta olduğu oksijen, enerji kaynağı olarak kullanacağı substratlar ve antioksidan mekanizmalardan mahrum kalmasıyla oluşacak yıkıcı etkilerle mücadele için kullanılan kardiyopleji, hem miyokardın ihtiyacını/talebini azaltmak,hem de kalbin elektromekanik sessizliğini sağlayıp uygulanacak cerrahiye uygun ortam hazırlamanın yanı sıra azalmış olsa da bu ihtiyaçları karşılamak için kullanılmaktadır.

Kardiyoplejik içeriği taşıyan solüsyonun, hipotermik olarak kalbe ulaştırılması, miyokardın enerji tüketiminin düşmesinde kardinal rol oynayan hipoterminin sağlanmasında büyük rol oynar. Hipotermik kardiyoplejik arrest miyokardın oksijen ve enerji ihtiyacını %95-97'ye varan ölçüde azaltabilir **[100].**

Kalbin oksijen tüketimi ağırlığına kıyasla diğer organlara göre oldukça yüksektir. Enerji kaynağı olarak tamamen aerobik metabolizma kullanımı sebebiyle yüksek oksijen tüketiminden sorumludur. İstirahat halinde miyokard oksijen tüketimi 6-8 mL/dk/100 gr doku'dur. Bu tüketimin yaklaşık %84'ü kontraktil fonksiyonlar için %16'sı hücre canlılığı için kullanır. Bu oksijen ihtiyacını karşılamak için de fizyolojik şartlarda kardiyak kan akımı 60-90 mL/dk/100 gr doku kadardır. Bu yüksek kan akımı koroner kan akımı ile sağlanır. Kardiyak kan akımının yanında, iskeminin önlenmesi için bir başka mekanizma da miyokard oksijen ekstraksiyonun diğer dokulara göre yüksek, yaklaşık %50 oranında olmasıdır **[101].**

Çalışmamızda göstermiştir ki kalp ameliyatı sırasında miyokardiyal koruma önemli bir husustur. Çeşitli kardiyopleji çözeltileri mevcuttur; bununla birlikte, optimum teknik konusunda fikir birliği yoktur **[102].** Bizim çalışmamızda, 140 hasta da DNK ve KK'nin güvenilirliğini ve etkinliğinin yanında postoperatif atriyal fibrilasyon oranları karşılaştırılmıştır. KK grubu ile karşılaştırıldığında, DNK grubunda postoperatif atrial fibrilasyon oranlarının daha düşük olduğu, daha az KPB süresi, aortik klemp zamanının daha az ve intraoperatif defibrilasyon oranının daha az olduğunu göstermiştir.

Yaygın kardiyopleji teknikleri arasında KK, histidin-triptofan-ketoglutarat çözeltisi ve DNK bulunur. Del Nido çözeltisi, Plazma-Lyte A ve bir kristalloid bileşen içerir. Baz çözeltisi hücre dışı sıvı ile aynı elektrolit bileşimine sahiptir ve kristalloid bileşen mannitol, magnezyum sülfat, sodyum bikarbonat, potasyum klorür ve lidokain içerir **[103].** Lidokain (Na + kanal bloker) ve Mg2 + (Ca2 + kanal bloker) hücre içi Ca2 + konsantrasyonunu, miyokardiyal uyarılabilirliği, hücresel metabolizmayı ve enerji tüketimini azaltır . Başlangıçta bir çocuğun olgunlaşmamış kalbi için tasarlanmış olmasına rağmen, del Nido çözeltisi iskemik miyokardiyumu korumak için yeni bir alternatif olarak sunulmaktadır.

Mevcut literatür DNK ile ilgili homojen veriler göstermemiştir. Ancak, ilk deneyimler KABG ve izole veya kombine kapak cerrahisinde güvenirliği gösterilmiştir. KABG'de DNK kullanımı birçok çalışmada ele alınmıştır.

Guajardo Salinas ve ark. [104] DNK (n = 134) ile KK (n = 230) karşılaştırılmıştır. Gruplar ortalama kardiyopleji hacmi, ortalama kardiyopleji dozları ve kross klemplerin çıkarılmasından sonra defibrilasyon dışında benzer intraoperatif ve postoperatif özellikler göstermiş. Defibrilasyon gerektiren hastalar 105/249 (% 42) ve 13/159 (% 8) (p <0.0001) idi. DNK kullanımı, bizim çalışmamızda olduğu gibi KABG uygulanan hastalarda defibrilasyona daha az ihtiyaç duyulmasına neden olmuştur. Daha önce KABG uygulanan 100 hasta için sonuçları bildiren Timek ve ark. [105] tarafından DNK'nin eşdeğer bir etkinliği gösterilmiştir. DNK kullanımı, KK için olanlardan daha düşük glikoz seviyeleri ile sonuçlanmıştır. Postoperatif atriyal fibrilasyon, inme, kanama için yeniden ameliyat insidansı ve uzamış entübasyon eşleştirme öncesi ve sonrası gruplar arasında farklılık göstermedi. Halbuki bizim çalışmamızda postop AF oranları daha düşük sonuçlandı. Yerebakan ve ark. [106] akut miyokard enfarktüsü sonrası yüksek riskli KABG cerrahisinde DNK güvenliğini göstermiştir. DNK alan 48 hastada ortalama KPB ve kros klemp sürelerinin anlamlı derecede daha kısa olduğunu bildirmişlerdir; ancak diğer intraoperatif ve postoperatif veriler gruplar arasında benzerlik göstermiştir.

Adnan Shah ve ark. [113] 100 hastada DN ve KK'nin postoperatif parametreleri karşılaştırmıştır. Hastaların %40'ı DN'ye kıyasla KK'de sadece % 20 ile defibrilasyona ihtiyaç duymuştur. Postoperatif aritmileri Del-Nido'da KK kardiyopejisine göre daha iyi bir profil göstermektedir. Bizim çalışmamızda olduğu gibi DNK'nin postoperatif atriyal fibrilasyon oranının KK'ne göre daha az olduğu, daha iyi miyokardiyal koruma sağladığı, kross klemp ve bypass zamanının daha az olduğu sonucuna varmıştır.

Alexander Schutz ve ark. [114] DN (n = 420) ve kontrol kardiyoplejisi (KK) (n = 443) ile KABG uygulanan 863 hastaya retrospektif bir çalışma yapmış. DN ve KK hastaları preoperatif risk değişkenleri ve sonuçları açısından karşılaştırmış. DN ve KK grupları ortalama kardiyopulmoner baypas süresinde (53.09 vs 52.10 dk, P = 0.206) ve aortik kros klemp süresinde (32.82 vs 33.28 dk, P = 0.967) önemli bir farklılık göstermedi. Gruplar ayrıca operatif mortalitede açısından fark görülmedi.(%2.1'e karşı% 2.5, P = 0.734); bununla birlikte, DN kullanımı daha düşük postoperatif atriyal fibrilasyona (% 23.8 vs% 30.7, P = 0.023) ve postoperatif ventriküler taşikardi (% 0.5'e karşı% 3.4, P = 0.002) görüldü. Bizim çalışmamızda olduğu gibi benzer sonuçlar verilmiş olup sonuç olarak DN solüsyonu uyğulanan hastalarda postoperatif atriyal fibrilasyon düşük bulunmaktadır.

Yavuz Orak ve ark.**[115]** DN grubuna ve KK grubuna ayrılan toplam 83 hasta çalışmalarına dahil edilmiş. Çalışmalarında operasyon sırasında noradrenalin kullanan hasta sayısı DN grubunda daha yüksek bulunmuş. Ancak gruplar arasında postoperatif inotropik kullanım açısından fark yoktu. Bizim çalışmamızdan farklı olarak bu çalışmada iki grup arasında postoperatif atriyal fibrilasyon gelişimi açısından fark yoktu.

Mustafa Çağdaş Çayır ve ark.**[116]** izole KABG uygulanan 200 hastanın retrospektif karşılaştırmalı analizi yapılmış. Hastalar iki gruba ayrılmış: DN grubu (n = 100) ve STH grubu (n = 100). Gruplar perioperatif klinik sonuçlar açısından karşılaştırılmış ve KABG cerrahisinde DN kardiyopleji çözeltisinin güvenilirliği araştırılmış. DN grubunda ortalama aortik kros klemp ,kardiyopulmoner bypas ve toplam operasyon süreleri STH grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuş. İntraoperatif defibrilasyon gereksinimi DN grubunda anlamlı olarak daha az bulunmuş olup çalışmamızla aynı veri sonuçlarına ulaşılmıştır.

Satish Vaidya ve ark. [**107]** açık kalp cerrahisi yapılan 100 hasta arasında prospektif bir gözlemsel çalışma yapıldı. Hastalar del Nido kardiyoplejik grup A (n = 50) ve St. Thomas II kardiyopleji için grup B (n = 50) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Kross klemp kaldırılmasından sonra defibrilasyon oranları bizim çalışmamızı destekler nitelikte olup; Grup A'da kalp cerrahisi sonrası, grup B'ye göre nispeten azdı.

Kevin R.An ve ark. [**110**] randomize kontrollü çalışma (*n* = 89) gerçekleştirmiş. DN ile KK arasında hastane içi mortalite açısından fark yoktu (göreceli risk: 0.67,% 95 güven aralığı [CI]: 0.22, 2.07; *P* = 0.49). DN azaltılmış kardiyopleji hacmi gereksinimleri (ortalama fark [MD]: - 1,1 L,% 95 CI, −1,6, −0,6; *P* <0,0001), aortik kross klemp zamanı (MD: −8 dakika,% 95 CI, −12, −3; *P* = 0.0004) ve kardiyopulmoner baypas (CPB) süreleri (MD: −8 dakika,% 95 CI, −14, −3; *P* = 0.03) bu şekildeydi. Bu çalışmada da bizim çalışmada çıkan postoperatif AF oranları DN grubunda daha az olduğu görülmüş.

Wenzong Luo ve ark.[**111**] ilk kez KABG, kapak veya KABG ve kapak cerrahisi geçiren 89 yetişkin hastaya DN (n = 48) ve kan kardiyoplejisi (n = 41) kullanıldı. Bizim çalışmamıza benzer şekilde; KK grubuna kıyasla DN ile spontan ritme daha yüksek oranda geri dönüş bildirmişlerdir (% 97.7'ye karşı % 81.6, P = 0.023). Bizim çalışmamızda defibrilasyon ihtiyacı DN grubunda az bulunmuş olup bu çalışmada anlamlı fark bulunmamıştır.

DNK'nin temel avantajları tek doz uygulama ve glikoz içermeyen bileşenlerdir. 90 dakikadan daha kısa süren ameliyatlarda hastalara DNK tek bir doz olarak uygulandı. Tek doz uygulaması KPB ve kross klemp sürelerini azalttı. 9 çalışmayı içeren yeni bir meta-analiz, 1501 kişide DNK'nin etkisini bildirmiştir (4 çalışma izole kapak prosedürlerini, 3 çalışma KABG prosedürlerini ve 2 çalışma kapak prosedürlerini veya KABG'yi rapor etmiştir). Meta-analiz sonuçları DNK kullanıldığında daha kısa CPB ve kross klemp süreleri bildirmiştir [112]. Kardiyopleji hacmi, kan şekeri seviyeleri, ventilasyon süresi ve yoğun bakımda kalış süresi de DNK için KK ile karşılaştırıldığında azalmıştır. Tek doz uygulaması literatüre göre transfüzyon gereksinimini azaltan daha düşük bir kardiyopleji hacmi ve daha az hemodilüsyon ile ilişkiliydi [112]. Bu çalışmada DNK ve KK gruplarında RBC ve trombosit transfüzyon hızlarına duyulan ihtiyaç benzerdi. Her ne kadar KK grubunda postoperatif plazma transfüzyonu ihtiyacı daha düşük olsa da, bu bulgunun önemi açıkça tanımlanamamıştır. Solüsyonda glikoz içermeyen bileşenlerin bulunması, diyabetes mellituslu kişiler için önemlidir. Ancak bu çalışmada gruplar arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

DNK grubu daha yüksek Hgb ve Htc seviyeleri gösterdi; bununla birlikte, RBC transfüzyon oranları her iki grup için de benzerdi. Bu çalışmada, DNK kullanımı, ameliyat sonrası benzer komplikasyon oranları ile yoğun bakım ve hastanede yatış oranlarını göstermiştir. KK grubu DNK grubuna göre yoğun bakım ünitesi entübasyon süresinin anlamlı derecede daha kısa olmasına rağmen, bu fark klinik olarak anlamlı kabul edilmedi.

Hücre membranı üzerinde etkili olan del Nido kardiyoplejisi stabilizatör ajanlarından lidokain, hastanın postoperatif AF'ye girmesini önemli ölçüde etkileyen ajanların başında geliyor. Sodyum kanalı kinetiğinin lidokain ile bloke edilmesi, kardiyomiyosit içine Ca++ akışını önler böylece iskemik arrest sırasında miyokard kasılma ihtimalini ortadan kaldırır. Bu da miyokard hasarında belirteç olan Troponin I'nın salınımını azaltır böylece kalpte üstün miyokard koruması sağlar. Hızlı sodyum kanallarını blokaj yoluyla harekete geçirerek membran potansiyellerinin dengelenmesinin sağlamasını ve böylece uyarılabilirliğin azalması aynı zamanda diyastolik arrest sağlandığında uzun süreli iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde kalsiyumun aşırı yüklenmesini önlemesini sağlamaktadır.

6.SONUÇ

Daha önceleri konjenital kardiyak cerrahide kullanılan del Nido kardiyoplejisi son yıllarda kliniğimizde erişkin kardiyak cerrahide de kullanılmaya başlanmıştır. DN kardiyopleji solüsyonunun uzun tekrarlayan doz intervali sayesinde tek doz kullanılabilmesi cerrahi akışın kesilmesini engellemekte, kross klemp süresini kısaltmakla birlikte total perfüzyon süresini de kısaltmakta aynı zamanda postoperatif atriyal fibrilasyon oranlarında da belirgin düşüş oldugu görülmektedir. Ayrıca kross klemp sonrası defibrilasyon oranlarında da KK'ne göre daha az olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular literatürdeki geçmiş çalışmaları desteklemektedir. Elde ettiğimiz bulgular ışığında del Nido Kardiyoplejisi'nin rutin KABG cerrahisi vakalarında defibrilasyon ve AF için güvenli ve efektif bir şekilde kullanılabildiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Kouchoukos, N., et al., Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery. Philadelphia, PA: Elsevier, 2012: p. 150-2

2. Talwar S, Bhoje A, Sreenivas V, Makhija N ve ark. Comparison of del Nido and st thomas cardioplegia solutions in pediatric patients: a prospective randomized clinical trial. Semin Thorac Cardiovasc Surg 2017;29(3):366–74

3. Vistarini N, Laliberte E, Beauchamp P, Bouhout I ve ark. del Nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery. Perfusion. 2017 Mar;32(2):112–7.

4. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at boston children‟s hospital. The J Extra Corpor Technol.2012 Sep;44(3):98-103

5. Ota T, Yerebakan H, Neely RC, Mongero L ve ark. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution. Perfusion. 2016 Jan;31(1):27-33.

6. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, Castillero E ve ark. del Nido cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. J Cardiothorac Surg. 2014 Oct;9:141

7. Gibbon JH Jr. Application of mechanical heart and lung apparatusin caridac surgery. Minn Med 1954;37,171-85

8. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE. The result of direct vision closure of ventriculer septal defecets in eight patients by means of controled cross circulation. Surg Gynecol Obstet 1955;101:446-66

9. Lillehei CW, Cohen M, Warden HE. The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled ceoss circulation. Surgery 1955;38:11-29

10. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT. Intracardiac surgery with the aid of mechanical pump-oxygenator system(Gibbon type): Report of eight cases.Mayo Clinic Proc 1955;30:2016

11. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, Baker JBE. Elective cardiac arrest. Lancet, 1955;2:21

12. Sergeant CK, Geoghegan T, Lam CR. Further studies in induced cardiac arrest using the agent acetylcholine. Surg Forum 1957; 7:254-7

13. Sealy WC, Young WG Jr, Brown I, et al. Potassium, magnesium and neostigmine for controlled cardioplegia. Arch Surg 1958;77:33-8

14. Gay WA. Potassium induced cardioplegia. Ann Thorac Surg, 1975; 20:95

15. Shumway NE, Lower RR. Hypothermia for extended period of anoxic arrest. Surg Forum 1959;10:563-6

16. Allen BS,Buckberg GD, Rosenkranz ER, at al. Topical hypothermia in patients with coronary disease. J Thorac Cardiovasc. Surg. 1992; 104:626 - 31

17. Beyersdorf F, Allen BS, Buckberg GD. Myocardial protection withh integrated blood cardioplegia. Advanced Therapy in Cariac Surgery; Franco KL, Verrier ED, editors. BC Decker Inc, Hamilton-London-St. Louis 1999;pp:38-50

18.. Weisel RD, Lipton IH, Lyall RN, Baird RJ. Cardiac metabolism and performance following cold potassium cardioplegia. Circulation, 1978;58:1217

19. Follette DM, Fey KH, Steed DL, Foglia RP, Buckberg GD. Reducing reperfusion injury with hypocalcemic, hyperkalemic, alkalotic blood during reoxygenation. Surg Forum 1978;29:284-6

20. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation. 1976; 54:193-202.

21. Bretschneider JH. Myocardial protection. J Thorac cardiovasc Surg, 1980;28:295

22. Bukberg GD. Myocardial protection during adult cardiac operations. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Fifth Editon, Volume II, Appleton&Lange, 1995;pp:1417-41

23. Tombe, J Biomech 2003;36:721–730

24. Zimmerman BJ, Granger DN. Reperfusion injury. Surg Clin North Am 1992; 72: 65-83

25. Wilhelm J. Metabolic aspects of membrane lipid peroxidation. Acta Univ Carol Med Monogr 1990; 137:1-53.

26. Jennings RB, Reimer KA. The cell biology of acute myocardial ischemia. Annu Rev Med 1991; 42: 225-246.

27. Green CJ, Gower JD, Healing G, Cotterill LA, Fuller BJ, Simpkin S. The importance of iron, calcium and free radicals in reperfusion injury: an overview of studies in ischaemic rabbit kidneys. Free Radic Res Commun 1989;7: 255-64.

28. Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dypbukt JM, Nicotera P. Calcium ions and oxidative cell injury. Ann Neurol 1992; 32: S33-42.

29. Kilgore KS, Lucchesi BR. Reperfusion injury after myocardial infarction: The role of free radicals and the inflammatory response. Clin Biochem, 1993; 26: 359-370.

30. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. Circulation. 2002 21;105:2332-6.

31. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. Cardiovasc Res 2004; 61:481-497.

32.Granger DN. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. Microcirculation. 1999 6;167-78.

33. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. Circulation. 2002 21;105:2332-6.

34. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Cohen G, Borger MA, Mickle DA. Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery. Ann Thorac Surg. 2001;71:1925-30.

35.Morales AR, Fine G, Taber RE. Cardiac surgery and myocardial necrosis. Arch Pathol. 1967;83:719.

35.Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation. 1982;66:1146-9

36. -Ellis SG, Henschke CI, Sandor T, Wynne J, Braunwald E, Kloner RA. Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion. J Am Coll Cardiol 1983;1: 1047-1055.

37.Braunwald E. The stunned myocardium: newer insights into mechanisms and clinical implications. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:310-1.

38.Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. Circulation 1982;66: 1146-9

39. Ellis SG, Wynne J, Braunwald E, Henschke CI, Sandor T, Kloner RA. Response of reperfusionsalvaged, stunned myocardium to inotropic stimulation.Am Heart J 1984;107:13-9.

40. Bolli R, Patel BS, Hartley CJ, Thornby JI, Jeroudi MO, Roberts R. Nonuniform transmural recovery of contractile function in stunned myocardium. Am J Physiol 1989;257:H375-85.

41.Rahimtoola SH, Griffith GC. The hibernatig myocardium Am Heart J 1989; 117-211.

42. Braunwald, E., Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded? Circulation, 1989. 79(2): p. 441-444.

43. Gott, V.L. Myocardial rigor mortis as an indicator of cardiac metabolic function. in Surg Forum. 1962.

44. Bladergroen, M., et al., Accelerated transmural gradients of energy compound metabolism resulting from left ventricular hypertrophy. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1990. 100(4): p. 506-516

45. Jarmakani, J., et al., Effect of hypoxia on myocardial high-energy phosphates in the neonatal mammalian heart. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1978. 235(5): p. H475-H481.

46.Robicsek, F. and J. Schaper, Reperfusion injury: fact or myth? Journal of cardiac surgery, 1997. 12(3): p. 133-137.

47. Cooley, D.A., G.J. Reul, and D.C. Wukasch, Ischemic contracture of the heart:“stone heart”. American Journal of Cardiology, 1972. 29(4): p. 575-577.

48. Opie, L., Proposed role of calcium in reperfusion injury. International journal of cardiology, 1989. 23(2): p. 159-164. 57

49.Breda, M., et al., Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocytedepleted blood. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1989. 97(5): p. 654-665.

50.Hammond, B. and M.L. Hess, The oxygen free radical system: potential mediator of myocardial injury. Journal of the American College of Cardiology, 1985. 6(1): p. 215-220.

51. LWeisfeldt, M., W. EJacobus, and J. TFlaherty, Evidence for a reversible oxygen radicalmediated component of reperfusion injury: reduction by recombinant human superoxide dismutase administered at the time of reflow. Circulation, 1987.

52.Ku, D.D., Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. Science, 1982. 218(4572):p. 576-578

53. -Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE, Lundy EF, Gassman GJ. Applicability of noncardioplegic coronary bypass to high-risk patients: Selection of patients, technique, and clinical experience in 3000 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 103:230-7.

54.Raco L,Mills E,Millner RJ. Isolated myocardial revascularization with intermittent aortic crossclamping: Experience with 800 cases. Ann Thorac Surg 2002; 73:1436;1439.

55. -Buckberg GD. Myocardial protection during adult cardiac operations. Glenn’s Thoracic and Cardiovascular Surgery. Baue AA, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS editors. Fifth edition, Volume II, Appleton & Lange, 1995;pp:1417-41.

56.Paşaoğlu İ, Bozer AY. Miyokard korunması. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. A Yüksel Bozer editör. 1.Baskı, Cilt I, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümü Gerliştirme Derneği, Ankara, 1985;pp:125-61.

57. Jynge P, Hearse DJ, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest. A possible hazard with calcium-free cardioplegicinfusates. J ThoracCardiovasc Surg. 1977;73:848-55.

58. Amrani M, Ledingham S, Jayakumar J, Allen NJ, Rothery S, Severs N, Yacoub M. Detrimental effects of temperature on the efficacy of the University of Wisconsin solution when used for cardioplegia at moderate hypothermia. Comparison with the St. Thomas Hospital solution at 4 degrees C and 20 degrees C. Circulation. 1992 ;86:II280-8.

59. Careaga G, Salazar D, Téllez S, Sánchez O, Borrayo G, Argüero R. Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery patients.Arch Med Res. 2001;32:296- 9

60. Larach DR, Solina AR. Cardiovascular drugs. In: Hensley FA, Martin DE, eds. A Practical Approach to Cardiac Anesthesia. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995:32–95.

61. Jacob S et al: Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? Interact Cardiovasc Thorac Surg 2008; 7(3):491-498

62. Bukberg GD. Myocardial protection during adult cardiac operations. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Fifth Editon, Volume II, Appleton&Lange, 1995;pp:1417-1441

63. Wittnich C, Peniston C, Ianuzzo D, Abel JG, Salerno TA. Relative vulnerability of neonatal and adult hearts to ischemic injury. Circulation. 1987;76:V156– 160.

64.Magovern JA, Pae WE Jr, Waldhausen JA. Protection of the immature myocardium. J Thorac Cardiovasc Surg. 1988;96:408–413.

65. -Kohman LJ, Veit LJ. Single-dose versus multidose cardioplegia in neonatal hearts. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994;107:1512–8.

66.Sawa Y, Matsuda H, Shimazaki Y, Kadoba K, Onishi S, Nakada T, Kawashima Y. Comparison of single versus multiple dose crystalloid cardioplegia in neonate. J ThoracCardiovasc Surg. 1989;97:229–234.

67. Govindapillai A, Hua R, Rose R, Friesen CH, O'Blenes SB. Protecting the aged heart during cardiac surgery: use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013;146:940-8.

68. Brown PS, Holland FW, Parenteau GL, Clark RE. Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. Ann Thorac Surg. 1991;51:359–367.

69. Powell WJ, DiBona DR, Flores J. The protective effect of hyperosmotic mannitol in myocardial ischemia and necrosis. Circulation. 1976;54:603 –615.

70.Larach DR, Solina AR. Cardiovascular drugs. In: Hensley FA, Martin DE, eds. A Practical Approach to Cardiac Anesthesia. 2nd ed. Boston: Little, Brown and Company; 1995:32–95.

71.Brown PS, Holland FW, Parenteau GL, Clark RE. Magnesium ion is beneficial in hypothermic crystalloid cardioplegia. Ann Thorac Surg. 1991;51:359–367.

72. Rovetto MJ, Lamberton WF, Neely JR. Mechanisms of glycolytic inhibition in ischemic rat hearts. Circ Res. 1975;37:742–751.

73. Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:794–805.

74.O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O'Blenes SB, Litz DS, Friesen CLH. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T.Ann Thorac Surg. 2009;87:1517–1524.

75.Dobson GP, Jones MW. Adenosine and lidocaine: A new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation. J Thorac Cardiovasc Surg. 2004;127:794–805

76. Shiki K Masuda M, Yonenaga K, Asou T, Tokunaga K Myocardial Distribution of Retrograde How through the Coronary Sinus of the Excised Normal Canine Heart. Ann Thorac Surg 1986: 41:265-71.

77. Midel l AI. DcBoer A. Bermudez G. Postperfusion Coronary Ostial Stenosis. J Thorac Cardiovasc Surg 1976; 72:80-5.

78. Heineman IW, MacGregor DC, Wilson GJ, Ninomiya J. Regional and TransmuralMyocardial Temparature Distribution in Cold Chemical Cardioplegia. J Thorac CardiovascSurg 1981; 81:851-9.

79.Hilton CJ, Teubl W, Acker M, et al. Inadequate Cardioplegic Protection with obstructed Coronary Arteries. An n Thorac Surg 1979: 28:323-32

80. Buckberg GD. Antegrade Cardioplegia, Retrograde Cardioplegia, or Both? An n Thorac Surg 1988; 45:589-90.

81. Partington MT, Acar C, Buckberg GD, Julia P, Kofsky ER, Bugyi HI. Studies of retrograde cardioplegia:I. Capillary blood flow distirubition to myocardium supplied by open and occluded arteries. J Thorac Cardiovasc Surg, 1989;97:605-612.

82.Menasche P, Subayi JB, Veyssie L, Le Dref O, Chevret S, Piwnica A. Efficacy of coronary sinus cardioplegia in patients with complete coronary artery occlusions. Ann Thorac Surg, 1991;51:418- 423.

83. Saylam A, Aytaç A, Andaç O, Tuncer ve ark: Koroner arter cerrahisinde miyokard korunmasının retrogram olarak koroner sinüsden soğuk perfüzyon ile sağlanması. (Deneysel çalışma) Hacettepe Tıp / Cerrahi Bülteni 1981;14:379

84. Buckberg GD. Antegrade Cardioplegia, Retrograde Cardioplegia, or Both? An n Thorac Surg 1988; 45:589-90

85. Aldea GS, Hou D, Fonger JD, Shemin RJ: Inhomogenuous and complementary antegrade and retrograde delivery of cardioplegic solution in the absebce of coroner arter obstruksiyon. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1994;107:449-504

86.Biagoli B, Glomeralli P, Gnudi G, artioli E, Simeone F, Paolini G, Marchetti L, Grossi A: Myocardial function in early hours coronary artery bypass grafting: comparison of two cardioplegic methods. Ann. Thorac. Surg. 1993,56:1315-1323

87. Mauney MC, Kron IL. The physiologic basis of warm cardioplegia. Ann Thorac Surg 1995; 60: 819- 23.

88.Chocron S, Kaili D, Yan Y, et al. Intermediate lukewarm (20C) antegrade intermittent blood cardioplegia compared with cold and warm blood cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119: 610- 6.

89.Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL, Goldstein SM, McConnell DH, Cooper N. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrillating and arrested heart. J Thorac Cardiovasc Surg 1977; 73: 87-94.

90.Hayashida N, Ikonomidis JS, Weisel RD, Shirai T, Ivanov J, Carson SM. The optimal cardioplegic temperature. Ann Thorac surg 1994; 58:961-71.

91. Cooley, D.A., G.J. Reul, and D.C. Wukasch, Ischemic contracture of the heart:"stone heart". American Journal of Cardiology, 1972. 29(4): p. 575-577.

92. Smigla, G., et al., Assessing the safety of del Nido cardioplegia solution in adult congenital cases. Perfusion, 2014. 29(6): p. 554-558.

93.Mishra, P., et al., Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution–two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. Kardiochirurgia i torakochirurgia polska= Polish journal of cardio-thoracic surgery, 2016. 13(4): p. 295.

94. Yerebakan, H., et al., Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. Journal of cardiothoracic surgery, 2014. 9(1): p. 141.

95..Mick, S.L., et al., del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2015. 149(2): p. 626-636. e5.

96. Sorabella, R.A., et al., Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. Journal of Cardiac Surgery: Including Mechanical and Biological Support for the Heart and Lungs, 2014. 29(4): p. 445-449.

97.Kim, J.S., et al., Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients. Journal of thoracic disease, 2016. 8(8): p. 2004.

98.Ramanathan, R., et al., Use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery. The Thoracic and cardiovascular surgeon, 2015. 63(07): p. 624-627.

99. Chambers, D., et al., Clinical validation of St. Thomas' hospital cardioplegic solution No. 2 (Plegisol). European journal of cardio-thoracic surgery, 1989. 3(4): p. 346-352.

100. Hayashida, N., et al., The optimal cardioplegic temperature. The Annals of thoracic surgery, 1994. 58(4): p. 961-971

101. Buckberg, G., et al., Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating, 56 fibrillating, and arrested heart. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1977. 73(1): p. 87-94.

102. del Nido cardioplegia: ready for prime time in adult cardiac surgery? J Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Feb; 149(2):637-8.

103. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital.Matte GS, del Nido PJJ Extra Corpor Technol. 2012 Sep; 44(3):98-103.

104. Del Nido cardioplegia in low risk adults undergoing first time coronary artery bypass surgery.Guajardo Salinas GE, Nutt R, Rodriguez-Araujo GPerfusion. 2017 Jan; 32(1):68-73.

105. Propensity Matched Analysis of del Nido Cardioplegia in Adult Coronary Artery Bypass Grafting: Initial Experience With 100 Consecutive Patients.Timek T, Willekes C, Hulme O, Himelhoch B, Nadeau D, Borgman A, Clousing J, Kanten D, Wagner JAnn Thorac Surg. 2016 Jun; 101(6):2237-41.

106. Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison.Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, Castillero E, Mongero L, Beck J, Hossain M, Takayama H, Williams MR, Naka Y, Argenziano M, Bacha E, Smith CR, George IJ Cardiothorac Surg. 2014 Oct 30; 9():141.

107. Comparative study between the use of St. Thomas' II cardioplegia and del Nido cardioplegia in patients who underwent open-heart surgery Satish Vaidya1 , Asit Baran Adhikari2 , Robin Karmacharya1 , Karan Rai Nepalese Heart Journal 2020; Vol 17 (1), 23

108. del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery.Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM, Soltesz EG, Johnston DR, Blackstone EH, Sabik JF 3rdJ Thorac Cardiovasc Surg. 2015 Feb; 149(2):626-634; discussion 634-6.

109. Myocardial protection using del nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery.Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H, Najjar M, Mannan A, Williams MR, Smith CR, George IJ Card Surg. 2014 Jul; 29(4):445-9.

110. A Systematic Review and Meta-Analysis of del Nido Versus Conventional Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery Kevin R.An,Ishtiaq A.Rahman,Derrick Y.Tam,Niv Ad,Subodh Verma, Stephen E.Fremes, David A.Latter, Bobby Yanagawa First Published July 26, 2019

111. The del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: reinventing myocardial protection? Wenzong Luo, Ismail Bouhout, and Philippe Demers J Thorac Dis. 2019 Mar; 11(Suppl 3): S367–S369.

112. Del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in Adult Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis.Li Y, Lin H, Zhao Y, Li Z, Liu D, Wu X, Ji B, Gao BASAIO J. 2018 May/Jun; 64(3):360-367.

113. Comparison of Post Operative Outcomes Following Del Nido Cardioplegia Versus Howards Cardioplegia in Adult Cardiac Surgery at Pakistan Institute of Medical Sciences Adnan Shah, Attiya Hameed Khan* , Hammad Ahmed* , Aamir Naveed, Faridullah Khan, Javeed Iqbal, Adnan Tahir February 4,2020; 6(1): 1-6

114. Del Nido cardioplegia in coronary surgery: a propensity-matched analysis Alexander Schutz *, Qianzi Zhangc , Kimberly Bertapelled , Nicholas Beecher , William Longd , Vei-Vei Leee , Wei Panf , Michael Arcarod , Ravi Ghantaa,b, Ernesto Jimenez , David A. Otta and Gabriel Loora Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery 30 (2020) 699–705

115. Comparison of the operative and postoperative effects of del Nido and blood cardioplegia solutions in cardiopulmonary bypass surgery Yavuz Orak; Aydemir Kocarslan; Omer Faruk Boran; Mehmet Acıpayam; Erdinc Eroglu; Mehmet Kirisci ; Adem Doganer,Braz. J. Cardiovasc. Surg., ahead of print Epub June 19, 2020

116. The Use of del Nido Cardioplegia for Myocardial Protection in Isolated Coronary Artery Bypass Surgery Mustafa CagdasCayir,AhmetYuksel Heart, Lung and Circulation February 2020, Pages 301-307