

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**  
**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ BİLİM DALI**

**İZOLE KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ UYGULANAN  
HASTALARDA BRETSCHNEIDER – HİSTİDİN TRİPTOFAN  
KETOGLUTARAT SOLÜSYONU VE SOĞUK KAN  
KARDİYOPEJİSİNİN SİSTEMİK ENDOTEL FONKSİYONLARI  
ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İlker MERCAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**KONYA, 2018**

**T.C.**  
**NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**  
**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ BİLİM DALI**

**İZOLE KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ UYGULANAN  
HASTALARDA BRETSCHEIDER – HİSTİDİN TRİPTOFAN  
KETOGLUTARAT SOLÜSYONU VE SOĞUK KAN  
KARDİYOPEJİSİNİN SİSTEMİK ENDOTEL FONKSİYONLARI  
ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. İlker MERCAN**

**UZMANLIK TEZİ**

Danışman  
**Doç. Dr. Yüksel DERELİ**

**KONYA, 2018**

## TEŞEKKÜR

Kliniğimizde kendine has kişiliğiyle, ben dahil tüm asistan arkadaşlarımızın takdir ve sevgisini kazanmış, Kalp ve Damar Cerrahisine başladığım günden beri hep yanımda olan, uzmanlık eğitimim boyunca bana cesaret ve özgüven veren, iyi veya kötü her durumda bizlerin arkasında duvar gibi duran, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tez hocam sayın Doç. Dr. Yüksel DERELİ'ye sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Yine tüm asistanlık dönemim boyunca desteğini benden hiç esirgemeyen, her bir asistan arkadaşım için örnek teşkil eden bir cerrah olan Sayın Yrd. Doç. Dr. Ömer Tanyeli Hocama ayrıca teşekkürlerimi iletmeyi bir borç bilirim.

Yine uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim dalı başkanımız sayın Prof.Dr. Niyazi GÖRMÜŞ, Prof. Dr. Tahir YÜKSEK Prof.Dr. Erdal EGE ve Prof.Dr. Kadir DURGUT, Prof.Dr. Ali SARIGÜL hocalarıma, Bizlere birer abi gibi davranan Yrd. Doç. Dr. Ömer TANYELİ ve Yrd. Doç.Dr. Mehmet IŞIK hocalarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresince kliniğimizin zorlu çalışma şartlarında hep yanı başımızda olan, büyük bir uyum içinde çalıştığımız kalp ve damar cerrahisi sağlık memuru, hemşire, teknisyen, perfüzyonist, sekreter ve personellerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Tezimin ilerleyişinde ve veri toplamamda bana yardımcı olan perfüzyonist Yaşar Aka ya ayrıca minnettarlığımı bildirmek isterim.

Kalp ve damar cerrahisi gibi zor ve yıpratıcı bir eğitim süreci boyunca yanımda varlığını her zaman hissettiğim, asistanlık sürecimi tamamlamamda manevi desteğini benden hiç esirgemeyen ve her zaman yanımda olan biricik eşim Aysel Mercan başta olmak üzere bugünlere gelmemde en büyük katkı sahibi olan annem Aliye Mercan ve babam İbrahim Mercan'a, Evimizin mutluluk kaynağı kızın Gökçen Çiçek'e teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. İlker MERCAN**

**KONYA, 2018**

## ÖZET

# İZOLE KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ UYGULANAN HASTALARDA BRETSCHNEIDER – HİSTİDİN TRİPTOFAN KETOGLUTARAT SOLÜSYONU VE SOĞUK KAN KARDİYOPELJİSİNİN SİSTEMİK ENDOTEL FONKSİYONLARI ÜZERİNE ETKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. İlker MERCAN

KONYA 2018

**Amaç:** Ekstrakorporeal dolaşım (EKD) eşliğinde yapılan koroner baypas cerrahisi sırasında sistemik enflamatuvar bir reaksiyonunun oluşmasına sebep olmakta ve vasküler endotelial fonksiyonları bozulmaktadır. EKD esnasında miyokardı korumak için kullanılan ve birçok modifikasyonu olan kardiyopleji solüsyonu mevcuttur. Çalışmamızda, Bretschneider-HTK Solüsyonu ve soğuk kan kardiyoplejisinin sistemik endotel fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırılması, sekonder sonlanım noktası olarak ise perioperatif morbidite ve mortalitenin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

**Materyal Metod:** Mart 2018 – Mayıs 2018 tarihleri arasında izole koroner baypascerrahisi yapılan 50 hasta grup 1 (Bretschneider – HTK n=25) ve grup 2 (soğuk kan kardiyoplejisi n=25) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grupta demografik ve anjiyografik veriler, klinik özellikler, cerrahi prosedür benzerdi. Preoperatif ve postoperatif laboratuvar tetkikleri, intraoperatif ve postoperatif veriler, preoperatif ve postoperatif değerlerine bakıldı. Yine peri operatif morbidite, gelişen komplikasyonlar, derlenme sürecine dair tüm veriler her iki grup için de kayıt altına alındı. Endotel disfonksiyonunu tesbit etmek için Akım aracılı dilatasyon ultrasonografik olarak ölçülüp, Endotelin-1, Von Willebrand Faktör, Asimetrik Dimetilarginin değerleri ölçüldü. Her iki grup karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızın en önemli bulgusu postoperatif takiplerde ET-1 seviyesinin soğuk kan kardiyoplejisi grubunda Bretschneider – HTK grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmasıydı ( $p<0.001$ ). Akım aracılı dilatasyon (FMD) değeri ise postoperatif 0. Günde ve postoperatif 1. Günde Bretschneider – HTK grubunda yatış seviyesinde göre daha az düşüş gösterdi ( $p=0,002$ ,  $p=0,030$ ). Bretschneider – HTK grubunda, kalbin fibrile şekilde çalışması anlamlı şekilde daha fazlaydı ( $p=0,024$ ). CK-MB değerleri ve CK değerleri, Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda postop takiplerinde daha

yüksek tesbit edilmiştir ( $p = 0,002$ ). Troponin-I seviyesinde ise iki grup arasında anlamlı farklılık gözlenmedi. Hospitalizasyon süresi Bretschneider – HTK grubunda daha düşük idi. ( $p < 0,05$ ). Andak postoperatif komplikasyonlar değerlendirildiğinde anlamlı fark gözlenmedi. ( $p > 0,05$ ). Her iki solüsyonun da güvenlik profilinin benzer olduğu görüldü. Diğer parametrelerde anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ )

**Tartışma ve Sonuç:** Kardiyopulmoner Bypass, endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olmaktadır. Tesbit ettiğimiz bulgular, kardiyopleji solüsyonu olarak Bretschneider – HTK veren hastalarda, soğuk kan kardiyoplejisine göre daha az endotel hasarına sebep olduğu yönündedir. Miyokardiyal hasar göstergelerinin Bretschneider – HTK grubunda anlamlı olarak düşük bulunması, tek doz verilen Bretschneider – HTK kardiyoplejisinin, miyokardı soğuk kan kardiyoplejisine kıyasla daha iyi koruduğunu göstermektedir. Yine hospitalizasyon süresinin düşük olması da Bretschneider – HTK solüsyonu kullanımının hasta derlenmesi üzerine daha etkin olduğunu düşündürmektedir. Ancak postoperatif komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık bulunmaması, her iki kardiyoplejinin de güvenle kullanılabileceğini düşündürmektedir. Kardiyopulmoner baypas eşliğinde yapılan koroner baypas cerrahisinde Bretschneider – HTK solüsyonunun kaçınılmaz olan endotelial hasarını içerdiği histidin, triptofan ve ketoglutarat sayesinde asgari düzeye indirgeyerek, miyokardiyal hasar üzerine olumlu etkileri ile postoperatif sağkalım üzerine daha etkili olduğu kanaatindeyiz.

## ABSTRACT

### COMPARISON OF THE EFFECTS OF BRETSCHNEIDER – HYSTIDINE TRYPTOPHANE KETOGLUTARATE SOLUTION AND COLD BLOOD CARDIOPLEGIA ON SYSTEMIC ENDOTHELIAL FUNCTIONS IN PATIENTS WHO UNDERWENT ISOLATED CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY

Dr. İlker MERCAN

KONYA 2018

**Introduction:** During the coronary bypass surgery accompanied by extracorporeal circulation (EKD), it causes a systemic inflammatory reaction and impair vascular endothelial functions. Cardioplegia solution with various modifications, which is used to protect the myocardium during the EKD is available. In our study, our aim is to examine the effects of HTK solution and cold blood cardioplegia on systemic endothelial functions and to compare perioperative morbidity and mortality as the secondary endpoint.

**Material Method:** 50 patients who went through isolated coronary bypass surgery between March 2018 – May 2018 were divided into two groups as Group 1 (Bretschneider – HTK n=25) and Group 2 (cold blood cardioplegia n=25). Demographic and angiographic data, clinical features and surgical procedures were similar in both groups. Preoperative and postoperative laboratory examinations, intraoperative and postoperative data, preoperative and postoperative values were investigated. All data related to perioperative morbidity, complications and recovery period were recorded for both groups. In order to identify the endothelial dysfunction, flow-mediated dilatation (FMD) was measured ultrasonographically and Endothelin-1, Von Willebrand Factor, Asymmetrical Dimethylarginine values were also measured. Both groups were compared.

**Findings:** The most significant finding of our study was that the ET-1 levels in postoperative monitoring was significantly higher in cold blood cardioplegia group, compared to the Bretschneider – HTK group ( $p<0.001$ ). It was found that Flow-mediated dilatation (FMD) value showed a lower decrease in post-operative 0. day and postoperative 1. Day in Bretschneider – HTK group compared to the lying position ( $p=0.002$ ,  $p=0.030$ ). Fibrillated functioning of the heart was significantly higher in Bretschneider – HTK group ( $p=0.024$ ). CK-MB values and CK values were found to be higher in cold blood

cardioplegia group during the post-op follow-ups ( $p = 0.002$ ). No significant difference was observed between the two groups in terms of Troponin-1 level. Hospitalization period was shorter in Bretsneider – HTK group ( $p < 0.05$ ). However, no significant difference was found in the evaluations of postoperative complications ( $p > 0.05$ ). It was seen that both solutions had a similar safety profile. No significant difference was found in other parameters ( $p > 0.05$ )

**Discussion And Result:** Cardiopulmonary Bypass causes an impairment in endothelial functions. Detected findings indicate that patients in Bretsneider – HTK group had less endothelial damage compared to the cold blood cardioplegia. Significantly lower myocardial damage indicators in Bretsneider – HTK group have demonstrated that a single dose of Bretsneider – HTK cardioplegia protects the myocardia better than the cold blood cardioplegia. Moreover, it has been considered that the use of Bretsneider – HTK solution is more effective for the patient recovery due to the shorter hospitalization period. However, no significant difference found between the groups in terms of postoperative complications also indicate that both cardioplegia could be used safely. Moreover, we believe that Bretsneider – HTK solution minimizes the inevitable endothelial damage during the coronary bypass surgery accompanied by cardiopulmonary bypass, due to its histidine, tryptophan and ketoglutarate content and that it will be more effective in postoperative survival with its positive effects on myocardial damage.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa No

|                                                                                          |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| TEŞEKKÜR .....                                                                           | ii  |
| ÖZET .....                                                                               | iii |
| ABSTRACT .....                                                                           | v   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                        | vii |
| TABLolar DİZİNİ .....                                                                    | ix  |
| RESİMLER DİZİNİ .....                                                                    | x   |
| ŞEKİLLER DİZİNİ .....                                                                    | xi  |
| SİMGELER VE KISALTMALAR .....                                                            | xii |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                                   | 1   |
| 2. GENEL BİLGİLER .....                                                                  | 3   |
| 2.1. Kardiyo Pulmoner Baypas'ın Gelişimi ve Kardiyoplejinin Tarihçesi .....              | 3   |
| 2.2. Koroner Bypass Cerrahisi Gelişimi ve Tarihçesi .....                                | 5   |
| 2.3. Ekstrakorporeal Dolaşım .....                                                       | 5   |
| 2.4. Ekstrakorporeal Dolaşımın Komponentleri .....                                       | 6   |
| 2.4.1. Kanülasyon .....                                                                  | 6   |
| 2.4.2. Vent Sistemleri .....                                                             | 8   |
| 2.4.3. Pompa .....                                                                       | 8   |
| 2.4.4. Venöz Rezervuar .....                                                             | 8   |
| 2.4.5. Oksijenatör .....                                                                 | 9   |
| 2.4.6. Isı Değiştirici .....                                                             | 9   |
| 2.4.7. Filtreler .....                                                                   | 9   |
| 2.4.8. Cell – Saver .....                                                                | 9   |
| 2.4.9. Hemofiltrasyon/Ultrafiltrasyon Sistemleri .....                                   | 10  |
| 2.5. Hipotermi .....                                                                     | 10  |
| 2.6. Antikoagülasyon .....                                                               | 11  |
| 2.7. Priming ve Kardiyopulmoner Bypass Sisteminin Başlatılması .....                     | 12  |
| 2.8. Kardiyo-Pulmoner Baypass Sonrası Gelişebilecek Patolojiler ve Komplikasyonlar ..... | 13  |
| 2.8.1. Kardiyak Komplikasyonlar .....                                                    | 14  |
| 2.8.2. Nörolojik Komplikasyonlar .....                                                   | 15  |
| 2.8.3. Pulmoner Komplikasyonlar .....                                                    | 16  |
| 2.8.4. Hematolojik sisteme Bağlı Patolojiler .....                                       | 18  |
| 2.8.5. Renal Komplikasyonlar .....                                                       | 18  |

|                                                                        |    |
|------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.8.6. Gastrointestinal Komplikasyonlar.....                           | 20 |
| 2.8.6.1. Hepatik yetmezlik.....                                        | 21 |
| 2.8.7. Postoperatif Anemi.....                                         | 22 |
| 2.8.8. Sistemik Embolizasyon .....                                     | 23 |
| 2.9. Miyokardiyal Koruma .....                                         | 24 |
| 2.9.1. İskemi- Reperfüzyon .....                                       | 24 |
| 2.9.2. Miyokard Perfüzyonu ve Kalpte I/R.....                          | 25 |
| 2.9.3. Miyokardiyal Stunning ve Hibernasyon.....                       | 28 |
| 2.9.4. Miyokardiyal Önkoşullanma Mekanizması.....                      | 29 |
| 2.9.5. Ardkoşullanma.....                                              | 30 |
| 2.9.6. Kardiyopulmoner Bypass Esnasında Miyokard Koruması .....        | 30 |
| 2.9.6.1. Miyokard Korumasında Non Kardiyoplejik Teknikler .....        | 31 |
| 2.9.6.2. Kardiyoplejik (Farmakolojik) Arrest.....                      | 31 |
| 2.9.7. Kan Kardiyoplejisi .....                                        | 34 |
| 2.9.8. Kristaloit Kardiyoplejik Solüsyonlar.....                       | 35 |
| 2.9.9. Kardiyopleji Verilme Yolları.....                               | 36 |
| 2.9.10. Kardiyoplejinin Uygulanması.....                               | 37 |
| 2.9.10.1. İndüksiyon.....                                              | 37 |
| 2.9.10.2. İdame ve Dağılım .....                                       | 38 |
| 2.9.10.3. Reperfüzyon (Terminal – Hot Shot) Kardiyoplejisi .....       | 38 |
| 2.10. Endotel.....                                                     | 38 |
| 2.10.1. Normal Endotel Ve Fonksiyonları .....                          | 38 |
| 2.10.1.1. Kan-Doku Bariyerinin İdamesi .....                           | 39 |
| 2.10.1.2. Trombotik ve Fibrinolitik Sistemin Kontrolü .....            | 40 |
| 2.10.1.3. Vasküler Tonusun Düzenlenmesi.....                           | 41 |
| 2.10.2. Endotel Disfonksiyonu .....                                    | 42 |
| 2.10.2.1. Endotel Disfonksiyonu ve Kardiyopulmoner Baypas .....        | 43 |
| 2.10.2.2. Endotel Disfonksiyonu Değerlendirilmesi ve Belirteçleri..... | 44 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM .....                                               | 51 |
| 4. BULGULAR.....                                                       | 58 |
| 4.1. Grup İçi Analizler.....                                           | 62 |
| 4.2. Gruplararası Analizler .....                                      | 71 |
| 5. TARTIŞMA.....                                                       | 83 |
| 6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....                                             | 89 |
| 7. KAYNAKLAR .....                                                     | 90 |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No

|                                                                                                            |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo-1: Kristaloïd kardiyoplejilerin bileşenleri (Bretschneider; BR), STH: St. Thomas Hospital[119] ..... | 36 |
| Tablo-2: Endotel Disfonksiyonu ile ilişkili olaylar .....                                                  | 43 |
| Tablo-3: Sosyodemografik ve klinik özellikler .....                                                        | 58 |
| Tablo-4: Kullanılan medikal tedaviler ve komorbid hastalıklar.....                                         | 59 |
| Tablo-5: Operasyonla ilişkili klinik özellikler .....                                                      | 61 |
| Tablo-6: Tam kan sonuçlarının grup içi analizi.....                                                        | 62 |
| Tablo-7: Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin grup içi analizi .....                                  | 64 |
| Tablo-8: Fibrinolitik aktivite ve Kardiyak laboratuvar parametrelerinin grup içi analizi ...               | 69 |
| Tablo-9: Endotel disfonksiyon göstergelerinin grup içi analizi .....                                       | 71 |
| Tablo-10: Tam kan sonuçlarının analizi .....                                                               | 72 |
| Tablo-11: Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin analizi .....                                          | 74 |
| Tablo-12: Fibrinolitik Sistem ve Kardiyak parametrelerin analizi.....                                      | 76 |
| Tablo-13: Endotel disfonksiyon belirteçleri.....                                                           | 80 |
| Tablo-14: Postoperatif dönemde hasta takipleri.....                                                        | 81 |
| Tablo-15: Postoperatif Komplikasyonlar .....                                                               | 82 |

## RESİMLER DİZİNİ

### Sayfa No

|                                                                                                                                                                                                |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Resim-1: Ekstrakorporeal Dolaşım Sisteminin Komponentleri ve Kalp Akciğer Makinasının Bileşenleri.....                                                                                         | 6  |
| Resim-2: VCI ve VCS selektif kanülasyonu, Sağ atriyal apendiksten two stage kanül ile kanülasyon, Arteriyel Kanüller .....                                                                     | 7  |
| Resim-3: Miyokardiyal İskemi / reperfüzyon hasarı mekanizmaları. İskemi / reperfüzyon hasarı oluşumunda kalsiyum ve serbest radikal hipotezleri ve inflamasyonunun gelişim mekanizmaları ..... | 27 |
| Resim-4: Sodyum Pencere Akımı.....                                                                                                                                                             | 34 |
| Resim-5: Nitrik Oksit sentezinin basamakları.....                                                                                                                                              | 41 |
| Resim-6: FMD testi.....                                                                                                                                                                        | 48 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

|                                                         |    |
|---------------------------------------------------------|----|
| Şekil-1: Gruplarda fibrinojen seviyesinin değişimi..... | 65 |
| Şekil-2: Gruplarda D-dimer seviyesinin değişimi .....   | 66 |
| Şekil-3: Gruplarda CK seviyesinin değişimi.....         | 66 |
| Şekil-4: Gruplarda CK-MB seviyesinin değişimi.....      | 67 |
| Şekil-5: Gruplarda troponin seviyesinin değişimi .....  | 68 |
| Şekil-6: ADMA düzeylerinin dağılımı .....               | 77 |
| Şekil-7: VWF düzeylerinin dağılımı.....                 | 77 |
| Şekil-8: ET-1 düzeylerinin dağılımı .....               | 78 |
| Şekil-9: FMD değerlerinin dağılımı.....                 | 79 |
| Şekil-10: Laktat düzeylerinin dağılımı .....            | 79 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                |                                         |
|----------------|-----------------------------------------|
| <b>ACE</b>     | : Anjiotensin Dönüştürücü enzim         |
| <b>ACT</b>     | : Aktive Pıhtılaşma Zamanı              |
| <b>AF</b>      | : Atriyal Fibrilasyon                   |
| <b>ALP</b>     | : Alkalen Fosfataz                      |
| <b>ALT</b>     | : Alanin Amino Transferaz               |
| <b>ASD</b>     | : Atrial Septal Defekt                  |
| <b>aPTT</b>    | : Aktive Protrombin Zamanı              |
| <b>ARDS</b>    | : Adult Respiratuar Distres Sendromu    |
| <b>ABY</b>     | : Akut Renal Yetmezlik                  |
| <b>ADMA</b>    | : Asimetrik Dİmetilarginin              |
| <b>AST</b>     | : Aspartat Amino Transferaz             |
| <b>AT -2</b>   | : Anhiotensin 2                         |
| <b>AT-III</b>  | : Antitrombin -3                        |
| <b>ADP</b>     | : Adenozin difosfat                     |
| <b>ATP</b>     | : Adenozin Trifosfat                    |
| <b>BAP</b>     | : Bilimsel Araştırma Projeleri          |
| <b>C3a</b>     | : Komplemen 3a                          |
| <b>C5a</b>     | : Kompleman 5a                          |
| <b>Ca</b>      | : Kalsiyum                              |
| <b>CABG</b>    | : Koroner Arter Bypass Greft Operasyonu |
| <b>CK</b>      | : Kreatin Kinaz                         |
| <b>CK – MB</b> | : Kreatin Kinaz – Miyogloblin           |
| <b>CVP</b>     | : Santral Venöz Basınc                  |
| <b>CPB</b>     | : Kardiyopulmoner Bypass                |
| <b>CRP</b>     | : C Reaktif Protein                     |
| <b>CVP</b>     | : Santral Venöz Basınc                  |
| <b>DIC</b>     | : Dissemine İntravasküler Koagülopati   |
| <b>DM</b>      | : Diabetes Mellitus                     |
| <b>DPTI</b>    | : Diastolik Basınc/Zaman İndeksi        |
| <b>eNOS</b>    | : Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz        |

|                |                                         |
|----------------|-----------------------------------------|
| <b>ES</b>      | : Eritrosit Süspansiyonu                |
| <b>EKD</b>     | : Ekstrakorporeal Dolaşım               |
| <b>EKG</b>     | : Elektrokardiyografi                   |
| <b>ET-1</b>    | : Endotelin-1                           |
| <b>GİS</b>     | : Gastrointestinal Sistem               |
| <b>GİSK</b>    | : Gastrointestinal Sistem Kanaması      |
| <b>FRC</b>     | : Fraksiyonel Rezidüel Kapasite         |
| <b>F – XII</b> | : Faktör 12                             |
| <b>H2O2</b>    | : Hidrojen Peroksit                     |
| <b>HbA1C</b>   | : Hemogloblin A1C                       |
| <b>HCO3</b>    | : Bikarbonat                            |
| <b>Hct</b>     | : Hematokrit                            |
| <b>Hgb</b>     | : Hemogloblin                           |
| <b>HT</b>      | : Hipertansiyon                         |
| <b>HTK</b>     | : Histidin, triptofan, ketoglutarat     |
| <b>IL</b>      | : İnterlökin                            |
| <b>INR</b>     | : Uluslararası Pıhtılaşma Oranı         |
| <b>I/R</b>     | : İskemi - Reperfüzyon                  |
| <b>K</b>       | : Potasyum                              |
| <b>KABG</b>    | : Koroner arter baypas greft operasyonu |
| <b>KPB</b>     | : Kardiyo Pulmoner Baypas               |
| <b>KOAH</b>    | : Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı   |
| <b>LAD</b>     | : Sol Ön İnen Arter                     |
| <b>LDH</b>     | : Laktat Dehidrojenaz                   |
| <b>LİMA</b>    | : Sol İnternal Mamarian Arter           |
| <b>LOCS</b>    | : Düşük Kalp Debisi Sendromu            |
| <b>LVEF</b>    | : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu    |
| <b>MAC-1</b>   | : Makrofaj -1 Antijen                   |
| <b>MI</b>      | : Miyokard İnfarktüsü                   |
| <b>Na</b>      | : Sodyum                                |
| <b>NO</b>      | : Nitrik Oksit                          |
| <b>NOS</b>     | : Nitrik Oksit Sentaz                   |
| <b>O2</b>      | : Süperoksit                            |

|             |                                           |
|-------------|-------------------------------------------|
| <b>OH</b>   | : Hidroksi                                |
| <b>PAF</b>  | : Plazminojen Aktivatör Faktörü           |
| <b>PAH</b>  | : Periferik Arter Hastalığı               |
| <b>PDGF</b> | : Platelet Kaynaklı Büyüme Faktörü        |
| <b>PGI2</b> | : Prostaglandin I2                        |
| <b>Plt</b>  | : Trombosit                               |
| <b>PO2</b>  | : Parsiyel Arteriyel Oksijen Basıncı      |
| <b>PCO2</b> | : Parsiyel Karbondioksit Basıncı          |
| <b>PTT</b>  | : Parsiyel Tromboplastin Zamanı           |
| <b>PVR</b>  | : Periferik Vasküler Rezistans            |
| <b>RISK</b> | : Reperfüzyon İnjury Kinaz Pathway        |
| <b>ROM</b>  | : Reaktif Oksijen Metabolitleri           |
| <b>SOR</b>  | : Serbest Oksijen Radikali                |
| <b>SIRS</b> | : Sistemik İnflamatuvar Cevap Sendromu    |
| <b>SPSS</b> | : Statistical Package for Social Sciences |
| <b>TCA</b>  | : Trikarboksilik Asit                     |
| <b>TDP</b>  | : Taze Donmuş Plazma                      |
| <b>TFPI</b> | : Doku Faktör Yolak İnhibitörü            |
| <b>THAM</b> | : Trihidroksi Metilaminoetan              |
| <b>TPA</b>  | : Plazminojen Aktivatörü                  |
| <b>TTI</b>  | : Zaman Gerilim İndeksi                   |
| <b>UF</b>   | : Ultrafiltrasyon                         |
| <b>VEGF</b> | : Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü      |
| <b>VF</b>   | : Ventriküler Fibrilasyon                 |
| <b>VKİ</b>  | : Vücut Kitle İndeksi                     |
| <b>VSD</b>  | : Ventriküler Septal Defekt               |
| <b>vWF</b>  | : Von Willebrand Faktör                   |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp ve damar cerrahisi operasyonlarında en önemli husus yeterli cerrahi görüşün sağlanması ve kardiyovasküler yapıların en iyi şekilde eksplorasyonudur. Bunun için cerraha kansız ve hareketsiz bir alan sağlanması gerekir. Ancak bir taraftan da beyin ve vücudun oksijenize kan ile perfüzyonunun devam etmesi gerekir. Bu nedenle yeterli ve yüz güldürücü bir kardiyak operasyonun kuşkusuz en önemli bileşenlerinden biri kardiyopulmoner baypas (KPB) olarak nitelendirilebilir. Bu şekilde hastanın kardiyopulmoner ve kardiyosistemik dolaşımının bloke edilerek, dolaşımın kalp akciğer makinesi adı verilen bir cihaz ile sağlanması ve venöz vasıftaki deoksijenize kanın oksijenize edilerek yeterli perfüzyon basıncının sağlanarak sistemik dolaşıma iletilmesine ekstrakorporeal dolaşım (EKD) denmektedir. Bu tekniğin tarihçesindeki en önemli iki olaydan bir tanesi 1916 yılında Jay McLean tarafından heparinin keşfi ve 1953 yılında John Gibbon tarafından ilk kez kardiyopulmoner bypass sisteminin bir kalp ameliyatında kullanılmasıdır.[1] O dönemlerden günümüze kadar EKD hızlı bir gelişme gösterse de halen fizyolojik ve yeterli perfüzyon standartları yakalanamamıştır. EKD sayesinde kusursuz kalp ameliyatları gerçekleşse de postoperatif dönemde neredeyse her hastada başta nörolojik olmak üzere respiratuvar, renal, hematolojik ve gastro-intestinal sistem komplikasyonları görülmektedir. Temel olarak KPB sırasında kan, endotelize olmayan yüzeylerle sürekli olarak temas içinde bulunmaktadır. Ve EKD pompasının non-fizyolojik pompalama eylemi nedeni ile kanın şekilli ve şekilsiz elemanları kısmen harabiyete uğramaktadır. Yine EKD sistemik enflamatuvar bir reaksiyonunun oluşmasına sebep olmaktadır. Gelişen enflamatuvar yanıt güçlü bir trombotik uyarı meydana getirmekte ve damar endotelinden salınan bir takım vazoaaktif ve sitotoksik maddelerin üretilmesine sebep olmaktadır[2, 3]. Bu mediatörlerin etkileri halen popüler bir araştırma konusudur. Ve KPB'ye bağlı gelişen enflamatuvar yanıt ve bunun sebep olduğu organ yetersizliği tablosu, halen peri-operatif morbidite ve mortalitede önemli rol oynamaktadır.

Kalp cerrahisi sonrası görülen mortalitenin en önemli iki nedeni yetersiz cerrahi teknik ve yetersiz miyokardiyal korumadır. Miyokardiyal korumada sağlanan gelişmeler, büyük ölçüde kardiyak fizyoloji, metabolizma ve iskemi re-perfüzyon modelinin doğru anlaşılması ile sağlanabilir[4]. Operasyon esnasında kalbi diastolde durdurmak ve miyokardiyal korumayı sağlamak için kullanılan solüsyonlara kardiyopleji denmektedir. Kardiyopleji protokolleri, içeriğindeki bileşenler, veriliş yolları (antegrad, retrograd, selektif), verilen miktarlar, tekrarlanma süreleri ve veriliş ısıları (soğuk, izotermik, normotermik) açısından oldukça farklı varyasyonlara sahiptirler. Kardiyopleji ile kalp

durduktan sonra gelişen miyokardiyal iskemi, aort klempini kaldırıldıktan sonra başlayan fizyolojik koroner perfüzyona bağlı iskemi-reperfüzyon hasarı KPB eşliğinde yapılan kalp cerrahisinin en büyük problemlerinden biridir. Kardiyopleji solüsyonları içerisinde kan kardiyoplejisi ve kristaloid kardiyopleji üzerine birçok çalışma yapılmasına rağmen literatürde hangisinin üstün olduğuna dair kesinleşmiş veriler bulunmamaktadır. Bu çelişkiler devam ederken, verilen kardiyopleji tipinin sistemik etkileri de araştırılmayı hak eden önemli bir başlıktır.

Endotel, kalpten en küçük kapiller arteriollere kadar uzanan, damar ve organ fonksiyonlarını düzenleyen, kanın akışkanlığını idame ettiren bir yandan da hemostazı sağlayan hem pro-enflamatuar, hem de anti enflamatuar bir dokudur. Fizyolojik bir bariyer gibi davranarak intravasküler ve ekstravasküler sıvı dengesini idame ettirir. Salgıladığı sitokinler ve diğer mediyatörler ile enflamasyonun tüm basamaklarında görev alır. Sağlam iken antikoagülan, hasarlandığında ise prokoagülan olarak davranır. Ayrıca endotel hücreleri vasküler tonusun düzenlenmesinde görevli çeşitli vazoaktif mediyatörleri salgılayarak hem vazokonstriksiyon ve de vazodilatasyona neden olurlar[5, 6]. Endotelin mükemmel şekilde dengede tuttuğu tüm bu olaylar, endotel disfonksiyonu geliştiğinde bozularak birçok patofizyolojik durum meydana gelir[7]. Son zamanlarda birçok araştırmacı, Ateroskleroz, Hipertansiyon, Diabetes mellitus, İnsülin rezistansı, Böbrek yetmezliği, İntravasküler koagülasyon Periferik arter hastalığı, İskemi-reperfüzyon hasarı, Sepsis, İnflamasyon ve daha birçok patoloji ile endotelin ilişkisini ortaya koymuştur.

Yaptığımız bu çalışmanın amacı, kalp cerrahisinde sıkça kullanılan Bretschneider – Histidin Triptofan Ketoglutarat Solüsyonu ve Soğuk Kan Kardiyoplejisinin sistemik endotel fonksiyonları üzerine olan etkilerini biyokimyasal ve ultrasonografik (akım aracılı dilatasyon) parametreler ile ortaya koymaktır. Diğer bir amacımız ise her iki kardiyoplejinin peri-operatif morbidite, mortalite ve hastanın derlenme sürecine olan etkilerini klinik, biyokimyasal ve hematolojik yönden ele almaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kardiyö Pulmoner Baypas'ın Gelişimi ve Kardiyoplejinin Tarihçesi

Kalp Cerrahisi tıp tarihinde belirdikten hemen sonra, dünyanın her yerinden birbiri ardına kalp cerrahisi ile ilgili vaka bildirimleri gelmeye başlamıştır. Çünkü hekimliğin tarih içerisindeki gelişiminde kalp her zaman korkulan ve uzak durulması gereken bir organ olarak algılanmıştır. Cerrahlar dini inançlar ve korkular nedeni ile kardiyak cerrahiden uzak durmuştur. 1761'de Morgagni ilk defa otopsi bulgularına dayanarak kalp tamponadını tanımlamış ve kalp yaralanmalarının klinik belirti ve patolojileri hakkındaki bilgiler zamanla çoğalmış ancak yanlış inançlar gereği tedavi için yapılacak cerrahi girişimler başlatılamamıştır. Brown sequard 1858 yılında kendi kanı ile bir hayvan kasını perfüze etmiş, 1882'de Block, tavşan deneylerinde myokardı başarıyla dikebildiğini bildirmiştir. 1893'te Chicagolu cerrah Dr. Daniel Hale Williams bıçakla yaralanan 26 yaşında bir hastanın göğsünü açarak interkostal arter ve veni bağlayarak kanamayı durdurmuş ilk cerrah olmuştur. 1896 Ludwig Reh, bir kalp yaralanmasında myokardı dikerek hastayı yaşatmış ve 1896'da gerçekleştirilen bu ameliyat kalp cerrahisi başlangıcı olarak kabul edilir[8, 9]. 1916'da Dr. Mc Lean tarafından heparinin bulunması KPB ile kalp cerrahisine giden yolda en önemli basamaktır.

Yine bu dönemde anestezinin gelişimi ve 20. YY başlarında Karl Landsteiner'in kan gruplarını keşfetmesi, kalp cerrahisine olan inancı artırdı. 1921'de Almanya'da Rhen ve Schmieden ilk perikardiyektomi ameliyatlarını başarıyla gerçekleştirip rapor ettiler. 1930'lu yıllarda Chargoff ve Oslen, heparinin protamin ile nötrlenebileceğini gösterdi. 1953 yılında Gibbon tarafından ilk kalp-akciğer makinasını neredeyse kullanıma hazır hale getirdi[10]. İki yıl sonra Gibbon, yirmi yıllık emeğinin ürünü olan ekstrakorporeal sirkülasyon cihazını kullanarak 18 yaşında bir hastada atriyal septal defekt (ASD) kapama işlemini başarı ile yapmıştır. Lillehei 1954 – 1955 yılları arasında yaptığı ve içinde ventriküler septal defekt (VSD), fallot tetraloji ve pentalojisi de bulunan 45 hastalık bir konjenital cerrahi serisi yayımlamıştır[11]. Aynı yıllarda John W. Kirklin, DuShane, Patrick ve arkadaşları, Gibbon 'un makinesinden esinlenerek geliştirdikleri pump-oxygenator sistemi ile intrakardiyak cerrahi yaptıkları sekiz vakayı takdim ettiler[12].

Cerrahlar EKD eşliğinde kardiyak cerrahi yapmanın konforunu yaşarken, kalbin durması gerektiğini düşünmeye başladılar. İlk başlarda kross klemp sonrası iskemik

kardiyak arrest gelişen kalbin spontan olarak tekrar çalışması beklenmekte idi. Cooley ve Denton, normotermide gerçekleşen basit aort klemp tekniği ile yaptığı ameliyatlarda karşılaştığı iskemik kontraktür durumunu “stone heart” olarak isimlendirerek 1972’de yayınlanmıştır[13].

Bu dönemde Melros, yüksek potasyum konsantrasyonu içeren mayiler ile kalbin diastolde durdurulup tekrar çalıştırılabilmesi üzerinde çalışmaya başladı[14]. Sealey ise potasyum, magnezyum ve neostigminden oluşan bir solüsyonu deneysel aşamalardan geçirdikten sonra kendi vakalarında kullanmaya başladı. Ve bu solüsyonlara kardiyopleji solüsyonu demeye başlanarak bugün kardiyopleji isim babasıdır. Sealey, 1978’te Wolf-Parkinson-White sendromu hastasında kardiyopleji ile durdurduğu kalpte kent demetini bloke ettiği bir vaka takdimi yaptı.[15]. 1970lerin başlarında Almanya’dan Hacher, Bretschneider ve Kirch kardiyopleji üzerine çok yoğun çalışmalar yapmışlardır. Bu üçlü mevcut solüsyonları modifiye ederek kardiyak arrest sağlamaya çalışmışlardır. Kısa zamanda bu gruptan Bretschneider’in solüsyonu pek çok merkezde kullanılmaya başlanmıştır. Ve kısa zamanda çalışmamızın da konusu olan Bretschneider-HTK modifikasyonu gelişmiştir. Hearse, St. Thomas Hastanesine bağlı Rayne Enstitüsünde çalışırken Cooley ile birlikte St. Thomas I adı ile anılan solüsyonu keşfetti. Hearse ile birlikte bu alana büyük katkılarda bulunan bir başka isim de Buckberg’dir. Kaliforniya üniversitesi cerrahi departmanında çalışır iken 1474 hastadaki kardiyopleji deneyimlerinden bahseden “ Mevcut miyokard koruma teknikleri hakkında güncelleme ” isimli makalesini yayınlamıştır[16].

Akins CW ise koroner cerrahisinde kardiyopleji kullanmaksızın hipotermik fibrilasyon tekniğini savunmaktaydı. 500 hasta üzerinde sistemik hipotermi ile 28 ° C ‘de, perikardiyal soğutma, elektif ventriküler fibrilasyon yaparak, sistemik perfüzyon basıncının 80 ila 100 mm Hg arasında tutularak, rutin sol ventriküler vent kanülasyonu ile boşaltma uygulayarak ve distal anastomozlar sırasında aortu oklüde etmeden uyguladığı baypas tekniği hakkındaki makalesini 1984’te yayınladı[17]. Ancak, fibrile edilen kalpte ciddi iskemik hasar geliştiği birçok çalışmada gösterilmesi nedeni ile bu yöntem artık güvenilirliğini kaybetmiştir[18]. Ve genel kanaat her zaman kardiyopleji ile kardiyak arrest ve aralıklı kardiyopleji ile miyokardı beslemek yönünde olmuştur.

## **2.2. Koroner Bypass Cerrahisi Gelişimi ve Tarihçesi**

1800'lerin sonlarında koroner arterlere cerrahi müdahale edilebileceği ve hastaların iyileştirilebileceği düşüncesi ortaya çıksa da, miyokardın kanlanması artırmak amacıyla yapılan ilk girişim, medikal tedaviye yanıtız anginal ağrıları olan bir hastada Jonnesco tarafından uygulanan servitorasik ganglionektomidir. Perikoroner nevrektomi, aorta pleksusunun kesilmesi, LİMA'nın direk olarak miyokarda suture edilmesi, perikardiyal yapışıklıklar oluşturularak kollateral arteriyel akımın artırılması gibi çok farklı cerrahi stratejiler denense de hiçbir yöntem istenilen başarıyı sağlamamıştır[19]. Beck tarafından uygulanan Aort ile koroner sinüs arasına anastamoz tekniğı de başarısız olmuştur[20]. 1950'li yıllarda Murray ve Thal isimli cerrahlar deneysel olarak ilk aorta-koroner bypass modelini kurarak çalışmalara başladılar[21].

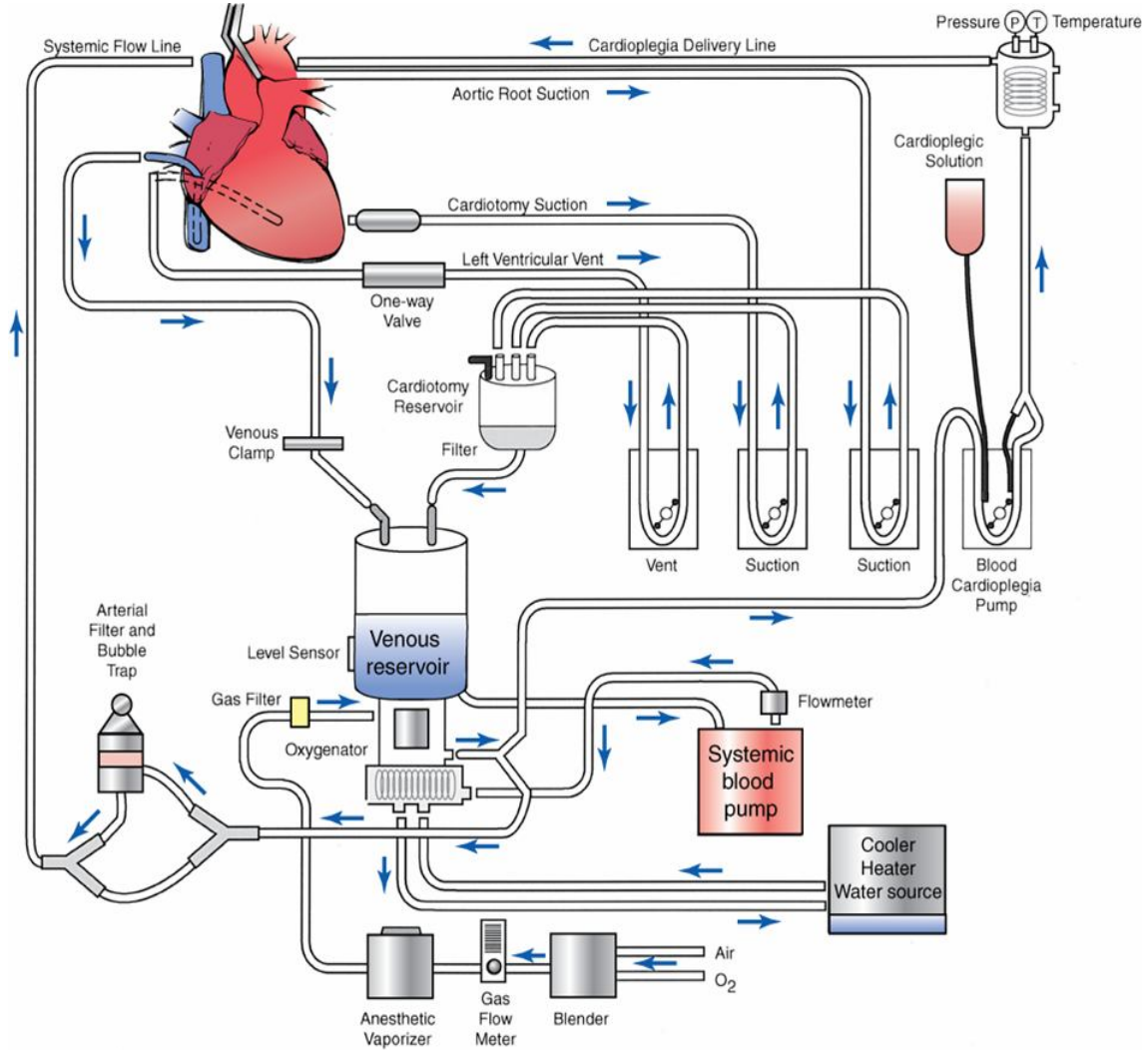
Rus cerrah Vladimir Demikhov 1950 li yıllarda köpek modelinde ilk LİMA-LAD anastomozunu yaparak koroner bypassın (CABG) temellerini atmaya başlamıştır[22]. 1960'larda Goetze ve Sabiston ve Sening gibi cerrahlar insanda koroner bypass cerrahisine endarterektomi ve safen ven greft ve perikard yama anjioplasti gibi tekniklerle isimlerini yazdıran isimler olsa da, Sol internal mamarian arterin (LİMA) başarılı anastomozu Kolesow tarafından Leningard'da başarılmıştır. Takip eden süreçte cerrahi uygulama alanı genişleyen CABG artık greftin ne olması gerektiğı tartışılmaya başlanmıştır. Lytle inferior epigastrik arteri, Carpentier radial arteri, Pym ve Suma ise gastroepiploik arteri uzun dönem patensi nedeni ile önermişlerdir. 1962 yılında Sones ve Shirey'in koroner kateterizasyon ve anjiyografiyi geliştirmesi, koroner bypass operasyonlarının gelişmesine ivme kazandırmıştır[23]. 1960'ların sonunda artık CABG kabul görmüş ve etkinliğı kanıtlanmış bir tedavi yöntemi olmuş ve rutin uygulamalar başlamıştır[24]. Günümüze kadar hızla gelişen ve halen gelişmekte olan CABG, seçilmiş vakalarda atan kalpte yapılabilmekte, mini torakotomi ve robotik teknikler gibi minimal invaziv yeni teknikler geliştirilmektedir.

## **2.3. Ekstrakorporeal Dolaşım**

Kardiyovasküler cerrahide, maksimum cerrahi görüşü elde edebilmek kansız bir müdahale alanı elde etmekle mümkündür. Bu nedenle kardiyopulmoner sistemi cerrahi esnasında izole etmek gerekir. Bu işleme kardiyopulmoner bypass (KPB) denir ve bu

şekilde oluşturulan dolaşıma ekstrakorporeal dolaşım (EKD) denir. Bunu sağlayan cihaza ise kalp-akciğer makinesi adı verilir.

Birçok farklı modifikasyon bahsedilebilir ancak temel prensibi venöz kanın vücuttan alınıp, oksijenize edildikten sonra filtreden geçirilerek yeterli perfüzyon basıncı ile arteriyel sisteme tekrar verilmesidir.



**Resim-1:** Ekstrakorporeal Dolaşım Sisteminin Komponentleri ve Kalp Akciğer Makinasının Bileşenleri – “Cardiac Surgery In Adult (4th edition) – Mc Graw Hill”

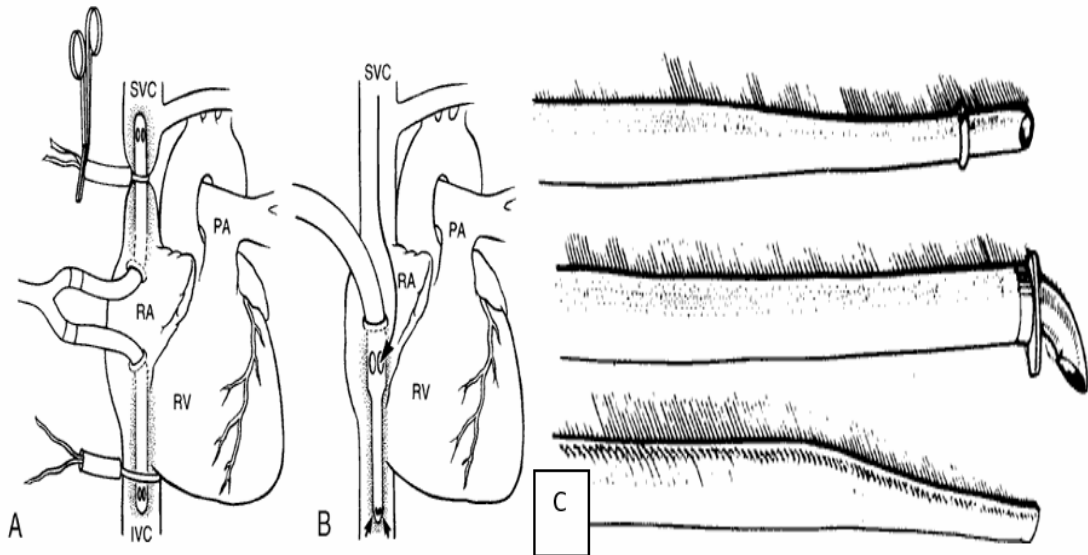
## 2.4. Ekstrakorporeal Dolaşımın Komponentleri

### 2.4.1. Kanülasyon

Arteriyel kanül, aortaya ya da dallarına yerleştirilen ve oksijenize kanı vücuda göndermek için kullanılan kanüldür. Genellikle kanülasyon, arteriyel kanülü yerleştirmekle

başlar. Genellikle innominat arter çıkış yerinin hemen proksimaline asendan aortaya yerleştirilir. Ancak cerrahi stratejiye göre femoral arter, iliyak arter, desendan aort ya da abdominal aortaya da uygulanabilir. Arteriyel kanül uygun kalibrasyonda ve uygun akımı sağlayabilecek şekilde seçilmelidir. Aksi taktirde oluşan basınç farkı türbülans, kavitasyon ve kan proteinlerinin maruz kaldıkları mekanik travmaya sekonder olarak kan proteinlerinin denatürasyonuna sebep olabilir. Eğer kanülasyon sonrası arteriyel hat içinde yüksek basınç var ise kateter malpozisyonu, aort diseksiyonu, kalibrasyon yetersizliği ya da herhangi bir bölgede obstrüksiyon (cross klempe bağlı) düşünülmelidir.

Venöz kanül bir yada daha fazla olabilir. Vücudun venöz sisteminden deoksijenize kanı alarak kalp-akciğer makinasına iletmek için kullanılır. Venöz drenajın yeterli olması için santral venöz basınç (CVP), hasta ile venöz rezervuar arasındaki dikey mesafe başta olmak üzere intravasküler volümü etkileyebilecek tüm parametreler optimum şartlarda olmalıdır. Vakum aracılı venöz drenaj hakkında yapılan çalışmalar çok da güvenli olmadığını göstermektedir[25]. Tek venöz kanülasyon (two stage kanül ile) genelde sağ atrium appendiksinden yapılır. Çift venöz kanül ise vena kava süperior ve inferiora konur. Bunun dışında iliak ven, femoral ven veya juguler venlerden de venöz kanülasyon yapılabilir ancak akım sınırlı olabilir. Bu nedenle kanül çapı en az damar çapının yarısından geniş olmalıdır.



**Resim-2:** A: VCI ve VCS selektif kanülasyonu, B: Sağ atriyal apendiksten two stage kanül ile kanülasyon C: Arteriyel Kanüller “Lippincott Williams and Wilkins-2003”

### **2.4.2. Vent Sistemleri**

Ventrikül distansiyonunu önlemek için kullanılırlar. Çünkü ventrikül duvar gerilimi arttıkça miyokardın oksijen gereksinimi artar. Bunun sonucunda kontraktilite bozularak subendokardiyal koroner mikrosirkülasyon bozulur. Ventrikül gerilmesi sonrası pulmoner venöz basınç artar ve pulmoner ödem tablosu gelişir. Sol ventrikülün vent edilmesi, hem cerraha kansız bir alan sağlar, hem hipotermiinin sürdürülebilirliğine katkıda bulunur hem de miyokardiyal gerilmeyi önler. Ayrıca pompa çıkışında ventrikül içindeki havanın tahliyesine de katkıda bulunur[26, 27].

### **2.4.3. Pompa**

Pompanın görevi, venöz rezervuara toplanan de-oksijenize kanın, oksijenatörden ve filtrelerden geçmesi sonrası oksijenize ve arteriyel sisteme gitmeye hazır olduğunda alıp aortaya pompalamaktır. En çok kullanılan iki tipi roller ve sentrifugal pompalardır. Bugün en çok kullanılan pompa tipi olan roller pompa De-Bakey tarafından 1934 yılında geliştirilmiştir[25]. Roller pompada dolaşıma bağlı tüplerin üzerine iki adet silindirin sırayla basınç uygulaması ile kanın ivme kazanması sonrası sirkülasyon sağlanır. Bu pompaların kompresyon bölgeleri silastik, lateks ve polivinilklorid (tygon) gibi maddelerden imal edilmiştir. Bu maddelerin tercihinde, yeterli strok volümü oluşturabilmesi, elastikiyet ve en önemlisi hemolizi önleyebilmektir. Roller pompaya bağlı komplikasyonlar bilinmelidir. Bunlar hemoliz, tüp kırılmaları, oklüzyon, konneksiyonlarda ayrılma (oklüzyon ile ilişkili), spallasyon embolileri, hava embolisi, pompanın durması olarak sıralanabilir. Sentrifugal pompalarda ise bir elektrik motoru ile oluşturulan girdap sayesinde ortaya çıkan merkezkaç kuvvetli, sirkülasyonu sağlar. Roller pompaya göre şekilli kan elemanlarına daha az zarar verir ve daha az antikoagülan ihtiyaçları vardır. Nonoklüzivlerdir. Afterload bağımlı akım sağlarlar. Masif hava embolisi riski roller pompaya göre daha düşüktür[26]. Kısaca sentrifugal pompa kinetik bir pompadır, Roller pompa ise hacim değiştirici bir pompa olarak iş görür[27].

### **2.4.4. Venöz Rezervuar**

Venöz rezervuar, hastadan toplanan kanın depolandığı bir haznedir. Rezervuarın görevi, venöz drenajın kolay ve güvenilir şekilde devam ettirilmesi, sisteme mayi, kan ve gerekli ilaçların kolayca eklenebilmesi ve hava tahliyesinin yapılması olarak sıralanabilir.

Sert ve yumuşak (kollabe olabilen) olmak üzere iki tipi mevcuttur. Her ikisinin de avantajları ve dezavantajları olmakla birlikte biz kliniğimizde hem volüm ayarlama kolaylığı, hem de havayı daha kolay vent edebilmemiz sebebi ile sert sistemi tercih etmekteyiz.[26, 28]

#### **2.4.5. Oksijenatör**

Membran ve Bubble oksijenatör olmak üzere iki çeşidi mevcuttur. Ancak bubble oksijenatörler gaz-kan temasının yüksek olması nedeni ilke hem hava embolisi riski taşımakta, hem de kan travmasına neden olarak oluşturduğu enflamatuvar yanıt nedeni ile günümüzde kullanım dışı kalmıştır. Membran oksijenatörler ince ve mikrodelikli (0.3 – 0.7 mikron) yapıdadırlar.[26, 29] Gaz ile kan temas etmeden membran aracılığı ile exchange edilir. KPB sistemindeki oksijen parsiyel basıncını gaz mikserindeki FiO<sub>2</sub> belirler iken, CO<sub>2</sub> miktarı gaz akım hızı ile kontrol edilir.[29]

#### **2.4.6. Isı Değıştirici**

KPB esnasında başta beyin olmak üzere diğer organların metabolik ihtiyaçlarını azaltmak ve end organ hasarını engellemek için hipotermik koşulları yaratmak gerekir. Isı değıştiricinin görevi hipotermide kanın ısınmasını önlemek ve pompadan çıkarken kanın ısınmasını sağlamak, normotermide kanın soğumasını önlemektir. Gereksinimlere göre perfüzyonistlerce kontrol edilir. Gaz mikroembolilerini önlemek için kanı yavaş ısıtmalı, proteinlerin denatüre olmaması için 42 derece ve üzerindeki su sıcaklığından kaçınılmalıdır[26].

#### **2.4.7. Filtreler**

KBP sırasında hava ve partikül embolilerini önlemek için kullanılırlar. Anestezi tarafından kullanılan santral yollardan, venöz rezervuardan, purse sütur aralarından ve oksijenatörden sisteme kaçan havayı ve trombüs, plak, debris, denatüre protein, yağ ve cerrahi materyallerden kaynaklı mikro ve makro parçacıkları tutarak sistemden tahliye ederler.

#### **2.4.8. Cell – Saver**

Operatif sahadaki kanın hastaya kazandırılmasında emin bir yöntemdir. Aspire edilen kardiyotomi kanını yıkayıp santrifüj ederek konsantre hale getirir ve torbalanarak

bekletilebilir ya da direk ekstrakorporeal sisteme aktarılır. Bu sistem kanı konsantre ederek perfüzyon hematokritini artırır, heparinizasyon öncesi ya da protamin sonrası da kullanılabilir ve aspire edilen kanda istenmeyen tüm biyo-parçacıkları filtre ederek sistemden uzaklaştırır. Dezavantajı ise kanın şekilli elemanlarında kayba neden olmasıdır[26].

#### **2.4.9. Hemofiltrasyon/Ultrafiltrasyon Sistemleri**

Diğer bir adı da hemokonsantratör sistemlerdir. Bu sistemin kullanım amacı suyun ve elektrolitlerin sistemden uzaklaştırılarak dilüe kanın tekrar konsantre şekilde dolaşıma kazandırılmasıdır[30]. Sisteme implante edilen hemokonsantratör, yarı geçirgen bir membran yapısındadır. Bu uygulama ile plazma proteinleri korunarak, KPB'ya bağlı enflamatuvar cevabın azaltılabildiği gösterilmiştir. Eliot ve arkadaşları tarafından geliştirilen modifiye ultrafiltrasyon (UF) yönteminde aort kanülü ile venöz kanül arasına direkt olarak yerleştirilen hemokonsantratör membranı ile aort kökünden alınan kan filtreye yönlendirilir ve filtre edilen kan geri venöz kanülden dolaşıma kazandırılır. Özellikle infantlarda oldukça başarılıdır[31]. Bu işlem KPB sonlandırıldıktan sonra yapılır. Modifiye UF, peri-operatif morbit durumlarda azalma, erken ekstübasyon, hastanede yatış süresinde ve kan transfüzyon ihtiyacında azalma ve derlenme sürecine olumlu etkileri kanıtlanmış bir yöntemdir[32].

#### **2.5. Hipotermi**

Hipotermi kardiyopulmoner bypasstaki yeri hücresel seviyede Adenozin Trifosfat (ATP) kullanımının azalmasını sağlamak ve pH seviyesini korumak olarak özetlenebilir. Beyin, böbrek ve kalp gibi oksijen gerekliliği kritik organların metabolik ihtiyaçları, hipotermi sayesinde ortalama arter basıncı ve sistemik perfüzyon basıncının düşük olduğu durumlarda giderilebilir[33]. Vücut ısısındaki her 10 °C'lik düşüş oksijen tüketiminde %50'lik azalma ile sonuçlanır. Hipotermi sayesinde iskeminin tetiklediği patolojik süreç geciktirilir[26, 34]. Hipotermi, Hafif (32-35 °C), Orta (26 – 31 °C), Derin (20 – 25 °C), Çok derin (<20 °C) olmak üzere dört sınıfa ayrılmıştır. Rutin kardiyak cerrahide 26 – 28 °C tercih edilir. Ancak 32-34 °C arasındaki derecelerde KBP giderek yaygınlaşmaktadır. Hipotermi kardiyak arrest olmadan miyokardiyal oksijen tüketimini %10 düşürür iken, Kalbin durdurulması sonrası oksijen tüketiminde %95 azalma gösterilmiştir. Hipotermi ne kadar derinleştirilse de her zaman bazal bir oksijen tüketimi

olacaktır[35]. Hipotermi, cerraha intraoperatif herhangi bir komplikasyon geliştiğinde güvenli bir zaman periyodu sağlar. Hızlı ısınma ya da hızlı soğuma mikrobubble oluşumunu tetikleyebilir. Bu nedenle hasta ile perfüzyon arasındaki 12-14 °C yi aşmamalıdır. Hipotermi sonrası ısınma süresinin beklenmesi en büyük dezavantajdır. Ayrıca şekilli kan elemanlarının aktivasyonu, trombosit ve heparin fonksiyonlarına etkileri diğer dezavantajlarıdır. Hipoterminin monitörizasyonu da oldukça önem arz eder. Vücut ısısı muhakkak rektal, nazofaringeal, özefagial ya da timpanik membran en az birisine yerleştirilen prob ile yakın takip edilmelidir. Timpanik membran, özefagial ve nazofaringeal bölge merkezi sıcaklığı yansıtır iken, Rektum ve mesane dış sıcaklığı yansıtırlar[36]. Kliniğimizde rutin olarak nazofaringeal prob ile ısı takibi yapılmaktadır.

## **2.6. Antikoagülasyon**

Günümüz şartlarında en çok kullanılan antikoagülan heparindir. Heparin, Antitrombin-III (AT- III) 'ü aktive ederek bu etkisini sağlar. Heparin monitörizasyonu uygulaması basit ve güvenilir bir tetkik olan Activated Clotting Time (ACT) ile yapılır. Standart heparin dozu 300-400 U/kg dır ve hedef ACT değeri 400 saniyenin üzeridir. EKD süresinde ACT değeri 20-30 dk aralıklar ile kontrol edilmelidir. Bu ACT değerine kanülasyon öncesinde erişilmesi şarttır. Heparinizasyon sonrası 180 saniye beklenerek ACT kontrolü yapılır. Uygun ACT değerine ulaşmak kadar idame ettirilmesi de önemlidir. Bu nedenle saat başı heparin dozunun 1/3 'ü kadar ek doz yapılmalıdır. Şunu da unutmamak gerekir ki heparinin işlev görmesi için ortamda antitrombin olması gerekir. Tekrarlayan heparin dozlarına rağmen uygun ACT değerine erişilemiyor ise bu durumda “antitrombin” eksikliği akla gelmelidir[37]. Böyle bir durumla karşı karşıya kalındığında hastaya ya Taze Donmuş Plazma (TDP) ya da Antitrombin konsantresi verilebilir. Operasyon tamamlandıktan sonra dekanülasyonu takiben kana tekrar kolagülaasyon özelliğini kazandırmak için, heparinin protamin ile nötralize edilmesi gerekir. Nötralizasyon her 100 Ü için 1 mg protamin ile yapılır. Protamin, heparini AT- III ten ayırır ve heparine kendisi bağlanır. Heparin, protamin ile birleştiğinde kompleman sistemini aktive ederek bazı hastalarda hipotansiyona sebep olabilir[38, 39]. Bu nedenle nötralizasyon yavaş yapılmalıdır. Yine protamin anafilaksi, pulmoner vazokonstriksiyon ve düşük kardiyak debiye sebep olabilir[39].

Nötralizan protamin uygulamasını takiben, dolaşımdan elimine edilen protamin sonrası dokularda biriken ve nötralize edilemeyen heparinin tekrar dolaşıma salınması

sonrası heparin reboundu gelişebilir. Bu nedenle ek protamin dozu gerekebilir[40]. Protamin maddesinin aşırı dozlarda antikoagülan etkisinin olabileceği akılda tutulmalıdır.

## **2.7. Priming ve Kardiyopulmoner Bypass Sisteminin Başlatılması**

Perfüzyonist tarafından sistem kurulduktan sonra kapalı sistem olarak pompa dönmeye başlar ve sistem içindeki hava alınır. Buna “priming” denir. Sistem prime edildikten sonra cerrah tarafından kanüle edilen hasta sisteme bağlanır. Bu dönemde de cerrah ve perfüzyonist işbirliği içinde kapalı sistemde hiç hava kalmamasını sağlar. Yetişkin bir hasta baz alınacak olursa, ortalama bir prime solüsyonu hastanın total kan volümünün yaklaşık olarak üçte biri kadardır. Bu nedenle perfüzyon başladıktan itibaren Hematokrit (htc) üçte bir oranda azalır.

EKD süresinde, sistemde dolaşan volümün ortalama Htc değeri %20-25 arasında olmalıdır. EKD süresinde elde edilen hemodilüsyon sayesinde kan hücreleri ve proteinlerde denatürasyon gelişme riski azalır, kan viskozitesini optimize ederek diüzezi kolaylaştırır[40]. Ancak bu Htc düşüşünün plazma onkotik basıncını artırması sebebi ile üçüncü boşluklara sıvı kaçıışı da komorbid bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır. Yakın zamanda yapılan birçok çalışma, htc değerinin %22 nin düşmesinin birçok perioperatif morbidite ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Ayrıca kanülasyon sonrası uygun ACT değerinde antegrad ya da retrograd priming yoluyla hastadan otolog kan sisteme çekilerek priming de yapılabilir. Yine kardiyopleji içerisine albümin, dextran, taze donmuş plazma, starch, nişasta, gibi onkotik basıncı artıracak maddeler de eklenebilmektedir.

Tüm bağlantılar ve ACT değeri kontrol edildikten sonra KPB başlatılır ve 2 dakika sonra akciğerler ventilatörden ayrılır. Aortaya kross klemp koyularak sistemik venöz kanın tamamının sağ kalp yerine EKD’a drene edilmesine total KPB denir. Parsiyel KPB’da ise sistemik venöz dönüşün bir kısmı EKD’a bir kısmı ise sağ atriyum-sağ ventrikül- pulmoner yatak- akciğer-pulmoner ven-sol atriyum ve sol ventrikül şeklindeki döngüsüne devam eder[26]. Parsiyel KPB durumunda akciğerlerin ventile olması gerekir. Eğer kalp ejeksiyon yapmıyor ise sol ventriküle dönen kan miyokarda gerilime sebep olur ve akciğer ventilasyonu olmadığı için deoksijenize kan dolaşıma tekrar dönecektir ve bu da hastanın metabolik durumunu olumsuz etkileyecektir.

KPB’a geçiş sırasında hızlı bir görsel değerlendirme yapmak gerekir. Cerrahi alanı, baypass hatlarını, monitörleri ve basınçları hızlıca değerlendirmek gerekir. Bu dönemde arteriyel hatta ani basınç yükselmeleri oklüzyon, aortik kanül malpozisyonu ya da aort diseksiyonuna işaret edebilir. Bunu takiben sağ kalp dekomprese edilmeye başlanır. KPB başlangıcında yüksek santral venöz basınç (CVP) ve yetersiz venöz drenajın sebepleri hızla araştırılmalıdır. Venöz kanül yanlış yerleştirilmiş olabilir. Ya da venöz kanül uyumsuzluğu olabilir. Hatta hava olabilir ya da venöz rezervuar ile hasta arasındaki yükseklik farkı yetersiz olabilir.

Priming sonrası gelişen hemodilüsyon ve endotelden salgılanan vazoaktif mediyatörler nedeni ile KPB’n başında bazen sistemik hipotansiyon görülebilir. Bu durum soğumaya devam edildikçe ve mevcut duruma karşı salgılanan endojen katekolaminler neticesinde bir süre sonra toparlama sürecine girer[41].

Kros klemp konduktan hemen sonra kardiyopleji verilir. Özellikle koroner arter hastaları ve aort kapak patolojisi olan hastalarda kardiyopleji stratejisinin iyi seçilmesi gerekir. Kardiyopleji verilmeye başlandıktan sonra 60 saniye içerisinde kalbin durması gerekir.

KPB’a geçildikten sonra end organların yeterli perfüzyonu sağlanmak zorundadır. Yetişkin bir hastada normotermik şartlarda 80-125 ml/dk/m<sup>2</sup> ve 2.4 lt/dk/m<sup>2</sup> akım yeterli perfüzyonu sağlar. 28 derecenin altındaki sıcaklıklarda 1.8-2.0 lt/dk/m<sup>2</sup> akım hızı yeterli perfüzyonu sağlayabilir. Hatta derin hipotermide 1 lt/dk/m<sup>2</sup> seviyelerine kadar akım düşürülebilir[42]. Hastanın end organ perfüzyonunun en önemli göstergesi dokulara oksijen sunumudur. EKD non-fizyolojik bir dolaşımdır. EKD süresinde yetersiz oksijen sunumundan korunması gereken en önemli organ beyin dokusudur[43].

## **2.8. Kardiyo-Pulmoner Baypass Sonrası Gelişebilecek Patolojiler ve Komplikasyonlar**

Başta non-fizyolojik akım ve endotelize olmayan hatlar içerisinde dolaşan kanın sebep olduğu enflamatuvar değişiklikler, yüksek doz antikoagülasyon, gaz ve mikropartikül embolileri olmak üzere, birçok faktör, KPB sırasında end organ perfüzyonunu olumsuz etkilemektedir. KPB teknolojisindeki gelişmeler ve cerrahi deneyimin artması nedeni ile peri-operatif morbidite ve mortalite minimal dzeyele-

indirgenmiştir. Gelişebilecek komplikasyonlardan kaçınmanın en önemli yolu, iyi bir preoperatif değerlendirme, intraoperatif izlemin dikkatlice yapılması ve güncel veriler eşliğinde aktif bir postoperatif takipten geçer.

KPB ilişkili komplikasyonları özetlemek gerekir ise:

1- Kardiyak Komplikasyonlar; Düşük kardiyak output, Ritm Bozuklukları, Kalp Yetmezliği

2- Serebrovasküler Olaylar; Hemorajik, Tromboembolik

3- Pulmoner: Atelektazi, ARDS

4- Multiorgan Yetmezliği

5- Kan Reaksiyonları, Hematolojik Komplikasyonlar

6- Gastro-İntestinal Komplikasyonlar

7- Renal Komplikasyonlar

8- Sistemik Embolizasyon

9- Anemi

10- Mekanik Komplikasyonlar

### **2.8.1. Kardiyak Komplikasyonlar**

Kardiyak cerrahi sonrası primer hedef, end organ perfüzyonunu sağlayabilecek kalp debisini sağlamaktır. KBP süresince yapılan cerrahi manüplasyonlar, altta yatan kardiyak hastalık, iskemi ve reperfüzyon, anormal perfüzyon birleşimi, yetersiz miyokard perfüzyonu, koroner hava ve parçacık embolisi, dolaşıma salınan katekolaminler, aralıklı gelişen ventriküler fibrilasyon (VF), ventriküler gerilme ve kollaps gelişen kardiyak komplikasyonların başlıca sebepleridir. En disiplinli şekilde uygulanan miyokardiyal koruma stratejilerinde bile, minimum da olsa miyokard hasarı gelişmektedir. KBP süresince salgılanan endotelin-1 koroner vazokonstriksiyon, C3a negatif inotrop ve güçlü nötrofil kemotaksisine neden olur. Reperfüzyon evresinde nötrofiller aktive olarak MAC-1 adhezyon reseptörlerini aktive ederek kardiyak myositlere ve endotel hücrelerine

yapışır. Aktive olan nötrofiller sitokinler ve serbest oksijen radikallerinin (SOR) salınımına neden olurlar. Yine EKD miyokardiyal ödemi artırır[26, 44]. Yine MAC-1 aktivasyonu da diastolik disfonksiyona sebep olarak miyokardiyal ödemi artırır[26, 45]. Bunlar sonucunda gelişen düşük kalp debisi kardiyak ölüm, renal yetersizlik, GIS patolojileri, nörolojik hasarlanma ve DIC gelişme riskini artırır[46].

Yine açık kalp cerrahisi sonrası görülen aritmiler de peri-operatif morbidite ve mortalitenin önemli sebeplerindendir. Postoperatif dönemde görülen aritmiye yaklaşımda önce altta yatan faktörlere odaklanmak ve bu dönemde yeterli perfüzyon basıncını sağlamak önemlidir. Bu sırada aritminin tedavisine hızla başlanmalıdır. Yine aritmi mekanizmasında da cerrahinin ve KBP'nin tetiklediği inflamatuvar mekanizmalar ön plandadır. Cerrahi sırasında kardiyak odacık volümlerinin hızlı değişimi, hipotermi-hipertermi periyotları, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon ve kanülasyonun sebep olduğu tramva, cerrahi manüplasyonlar (intreratrial septuma atılan süturler, kanülasyon sırasında konan purse suturleri vb) aritmojenik etkiler ortaya çıkarabilirler[47]. Preoperatif, hasta ilgili risk faktörleri de (HT, yaş, yapısal kalp hastalığı, Obezite, KOAH) aritmilere sebep olabilir[48]. İnatçı ventriküler taşiaritmilerde miyokardiyal iskeminin devam ettiği akılda tutulmalıdır. Yine postoperatif dönemde gelişebilecek kardiyak tamponad tablosu da aritmilere sebep olabilir[49].

### **2.8.2. Nörolojik Komplikasyonlar**

KPB sonrası inme, hemiparezi, afazi, anensefalopati, periferik sinir hasarı, frenik sinir hasarı ve nöropsikiyatrik değişiklikler gibi major sensorimotor bozukluklara yol açan fokal serebral lezyonlar gelişebilir[26]. Epileptik nöbetler de görülebilir. Öncelikli hedef postoperatif komplikasyonlarla uğraşmak yerine preoperatif risk faktörlerine odaklanmaktır. Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda inmelerin %85'i trombo-embolik (iskemik), %10'u intraserebral kanama ve %3-5'i subaraknoid kanamaya bağlı olduğu gösterilmiştir[50]. Son yapılan çalışmalarda, KPB ilişkili inme insidansı %4.6 olarak tesbit edilmiştir[51]. KPB sonrası inme ikiye ayrılmaktadır. Nörolojik defisit postoperatif anesteziden uyanma süresinde tesbit edildiği türüne erken inme, Klinik tablonun uyandıktan sonra görüldüğü tipine ise geç inme denir. Geç inmenin en sık görüldüğü dönem postoperatif 48.-72. saatlerdir. Peri-operatif inmenin tanımı farklılıklar gösterse de en çok kabul görülen tanım “ 24 saatten uzun süren, farklı bir medikal olayla ilişkilendirilememiş yeni gelişen fokal veya global nörolojik defisit “ şeklindedir. Bu

tanımlamaya 24 saatten kısa süren transient iskemik atak dahil değildir[52]. Gelişebilecek nörolojik komplikasyonlarda patolojik hadise, emboli (hava yada partikül), hipotansif ataklar, intraserebral hemoraji ve serebral ödem gibi sebeplerin birisi ya da birkaçı olabilir.

Risk faktörleri preoperatif, intraoperatif ve postoperatif olarak sınıflandırılmıştır. Preoperatif risk faktörleri; İleri yaş, küçük vücut kitle indeksi (VKİ), geçirilmiş inme, preoperatif Atriyal Fibrilasyon (AF) varlığı olarak sıralanır. İntraoperatif risk faktörleri aortik ateroskleroz ve uzamış pompa süresi başta olmak üzere emboli oluşumu, hipo-hiper glisemi, hipotansif periyotların uzamasıdır. Postoperatif risk faktörleri ise diyabet, postop aritmi ve yoğun inotrop destek kullanımı olarak belirtilmiştir[53]. Nörolojik komplikasyondan şüphelenildiğinde hemen basit nörolojik bakı yapılmalıdır. Bu bakıda bilinç durumu, pupil çapı (anizokori, dilate), ekstremitelerin hareketi ve kooperasyon değerlendirilmeli, müsbet bulgu saptanır ise ileri inceleme ve görüntüleme yapılmalıdır.

Kalp cerrahisi sonrası perifeirk sinir hasarı en sık C8-T1 segmentlerinde kas zayıflığı ve parestezi şeklinde görülmektedir. Bunun sebebi sternal retraksiyon ve boyun juguler kanülasyonudur[26]. Postoperatif deliriyum KPB sonrası %7 oranında görülmekle birlikte, en masum nörolojik komplikasyondur. Postoperatif ilk hafta içinde ya spontan, ya da farmakoterapi ile düzelirler. En sık kullanılan ilaç ise haloperidoldür[54].

### **2.8.3. Pulmoner Komplikasyonlar**

Pulmoner disfonksiyon kardiyopulmoner bypassın iyi bilinen ve sık görülen bir komplikasyondur. Atektazi en sık rastlanan respiratuar komplikasyondur. KPB 'ın başlangıcında ilk olarak salınan C3a ve C5a kompleman sistemini alternatif yoldan aktive eder. Bu iki sitokin, pulmoner disfonksiyondan asıl sorumlu olan sitokinlerdir. Yine doku hasarı yapan serbest oksijen radikallerinin salınımı, ortamda çoğalan proteolitik enzimler, aktive olmuş nötrofillerin pulmoner sekestrasyonu, kan ürün transfüzyonu ve sistemik enflamatuar yanıtla birlikte ortaya çıkan belirgin endotelial disfonksiyon da bu sürece katkıda bulunur. Alveolo-kapiller permabilitenin artışı ile pulmoner interstisyum ve alveol içlerine sıvı kaçıışı başlar. Bu zeminden pulmoner ödemden respiratuar distress sendromuna kadar ilerleyebilen farklı patolojiler gelişebilir. Yine pulmoner ödem tablosuna hemodilüsyon, plazma onkotik basıncının azalması da katkıda bulunur.

KPB sırasında akciğerler perfüze olmaz ve fraksiyonel rezidüel kapasite (FRC) azalır. Kross klemp kalkıp akciğerler yeniden ventile ve perfüze olduktan sonra ise miktoatektezilerden büyük segmental atelektazilere kadar ilerleyen farklı klinik tablolar gelişebilir. Yine kalp operasyonlarının çoğunda tercih edilen median sternotomi göğüs duvarı mekaniklerinde değişikliklere neden olarak pulmoner komplikasyonlara zemin hazırlar. KPB sonrası oluşan bu patolojilere zemin hazırlayan önemli faktörler ise ventilasyon/perfüzyon dengesinin bozulması ve intrapulmoner şantlardır[55]. Postoperatif dönemde gelişen kalbin pompa fonksiyonlarındaki bozulmalar da kardiyojenik pulmoner ödem tablosuna sebep olabilir. Yine KPB sırasında pulmoner arteriyel kan akımının durdurulması ile gelişen akut iskemi evresini takiben, aortik kross klempin kalkmasını takiben akciğer perfüzyonunun yeniden sağlanmasını takiben reperfüzyon hasarı, ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ve anti-oksidan mekanizmaların çalışmaması dokularda hasara neden olurlar. Ayrıca pulmoner hipoperfüzyona bağlı yetersiz sürfaktan üretimi, bu sürece katkı sağlar.

Yine hastaların operasyonun sonlarına doğru yerleştirilen toraks tüpü nedeniyle hissettikleri ağrı, solunum fonksiyonlarını olumsuz etkiler. Ayrıca intra-abdominal organlardaki hava, sıvı ve intraoperatif gelişen intestinal mukozal ödem diyafragmanın deplase olmasına sebep olarak respiratuar fonksiyonları olumsuz etkiler. İntraoperatif frenik sinir hasarı da diafragma disfonksiyonuna neden olarak bu sürece zemin hazırlayabilir. CABG operasyonlarında LİMA'nın hazırlanması sırasında ya da perikardiyal askı süturleri konulması sırasında plevranın zedelenmesi de pulmoner komplikasyonlar için predispozan faktörler olarak gözükmetedir[56-58].

Plevral effüzyon, pnomotoraks, hemotoraks, şilotoraks gibi patolojiler de akciğer kompresyonuna neden olacağı için pulmoner komplikasyonlara yol açabilirler. Özellikle plevral effüzyon sol alt lob atelektazisine yol açabilir ve özellikle LİMA serbestleştirilen CABG hastalarında dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

Hastaların postoperatif dönemde hızla ekstübasyonu, perioperatif morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli bir basamaktır. Ekstübasyon zamanını anestezinin kullandığı ajanların eliminasyon süresi, hemodinamik stabilitenin sağlanması ve hemorajik komplikasyonların ekarte edilmesi etkilemektedir. Ekstübasyon süresine preoperatif KOAH varlığı, pulmoner hipertansiyon, ağır sol ventrikül disfonksiyonu, perioperatif

anemi, hipoalbuminemi, renal fonksiyon bozukluğu, reoperasyon, masif kan ürünü transfüzyonu, uzamış KPB süresi gibi faktörler olumsuz etki eder[59].

#### **2.8.4. Hematolojik sisteme Bağlı Patolojiler**

Kalp cerrahisinin doğası gereği, kan transfüzyonu gerektiren hemorajik kayıp sıklıkla görülür. KPB 'ın kullanımı hemostatik sistemde önemli değişikliklere yol açtığı için hemoraji riski belirgin oranda artar. Koagülasyon faktörlerinin ve trombositlerin dilüsyonu nedeni ile hemostaz bozulur. Bunun başlıca nedenleri; hasta kanının KPB hatları ile sürekli teması ve nontrombojenik yüzeye teması bağlı hemostaz sisteminin aktive olması, KPB hatlarının dolması için kullanılan kristaloid ve kolloid içerikli solüsyonlara bağlı hemodilüsyonu olarak sıralanabilir. Hemostatik sistemin aşırı aktivasyonu, koagulan faktörler ve trombositlerin hızla tüketilmesine yol açar. Yine kanın perikardiyal yüzeye teması ve kardiyotomi aspirasyon sistemine alınan kanın yıkama ve kardiyopleji solüsyonları ile sürekli dilüe olması bu sürece katkıda bulunur. Fibrinolitik sistem de takip eden süreçte aktive olarak faktör 12 (F-XII) aktive olur ve KPB 'a bağlı olarak tahribata uğramış endotel hücreleri de doku plazminojen aktivatör oluşumuna katkıda bulunurlar[60, 61]. Bu süreçte trombine bağlı olarak fibrinojenden fibrin monomerleri oluşmaya başlar. Fibrin yıkım ürünleri ise faktör 5 ve faktör 8'in inaktive olmasına sebep olurlar. KPB süresi ne kadar uzun olursa, bu süreç o kadar uzar ve daha çok hemostatik anormallik gelişir. Yine KPB süresinde trombosit yüzeyinde bulunan ve adezyonu sağlamak gibi önemli görevleri olan önemli reseptörleri GP Ib-IX/V: vWF reseptörü ve -GP IIb-IIIa: fibrinojen reseptörü de azalarak trombosit fonksiyonlarını olumsuz yönde etkiler[62, 63]. Yine EKD sırasında heparinizasyon yapılması da kanamaya sebep olabilir. Heparine bağlı gelişen koagülopati mekanizmasında antitrombin eksikliği, heparin rezistansı, heparin reboundu ve heparine bağlı trombositopeni rol oynar. Tüm bu nedenlere bağlı gelişen postoperatif kanama, hastada kalp yetmezliği, aritmi, enfeksiyon insidansında artış ve akciğer hasarına sebep olabilir. Bu da peri-operatif morbidite ve mortalite riskini artıran önemli bir faktördür.[64].

#### **2.8.5. Renal Komplikasyonlar**

Kardiyopulmoner Baypass, böbrekler üzerine olumsuz etkilere sebep olur. KPB sonrası gelişen renal yetersizliğin sebepleri; zaten komorbid olan kalp hastalarının preop dönemde renal problemleri olması, non-pulsatil akım, mikroemboliler, hipotansiyon,

hipovolemi, hipoperfüzyon, norepinefrin, epinefrin gibi vazokonstriktörlerin kullanımı, renal perfüzyon için gereken akımının pompa akımı ile tam karşılanamaması, perfüzyon sırasında oluşan hemolize bağlı kanda serbest hemoglobin düzeylerinin yükselmesi ve bu hemoglobin parçacıklarının renal tubülülere çökmesi olarak özetlenebilir[65]. Kalp cerrahisi sonrası ABY insidansı %30'a kadar yükselebilir iken, Diyaliz ihtiyacı ise %1 civarında gözlenmiştir[66]. Kalp cerrahisi sonrası gelişebilecek renal hasar, mortalite üzerine direkt etkilidir. Yine KPB ilişkili inflamatuvar sistemin aktivasyonu da renal hasarı artırır. Operasyon sırasında KPB hatlarında eritrositler hasarlanırlar. Buna sekonder ortaya çıkan demir fragmentasyonları ve eritrositler Lipit peroksidasyonu ve protein oksidasyonuna sebep olurlar ve renal hasara sebep olurlar. İntraoperatif dönemde salıverilen serbest oksijen radikalleri çeşitli mekanizmalar ile idrarın pH 'ını düşürür. Asidik idrarda hemoglobin methemoglobine dönüşerek renal tübüllere çöker. Bu nedenle hastaların idrarlarını alkali hale getirmek için HCO<sub>3</sub> verilmesi akut tübüler nekroza karşı koruyucu olabilir[67]. KPB ile ilgili akut böbrek hasarının morbidite ve mortalitesi yüksektir. KPB ve aort kros klemp süresi ile ABH arasında pozitif ilişki bulunmaktadır; süreler uzadıkça ABH'nın gelişme riski ve tablonun ciddiyeti artmakta, morbidite ve mortalite yükselmektedir[68]. Bu morbidite ve mortalite artışının bir sebebi de hospitalizasyondaki artışa sekonder enfeksiyon gelişme riskindeki artıştır.

Renal hasardan kaçınmak için preoperatif ve postoperatif yönetim de önemlidir ancak özellikle intreoperatif yaklaşım önemlidir. CABG esnasında yeterli perfüzyon basıncı sağlanmalıdır. Hedef 75-80 mmHg olmalıdır. Mümkünse off-pump cerrahi tercih edilmelidir. Prime solüsyonuna diüzezi arttırmak amacı ile 25-50 gr kadar %20 mannitol eklenmelidir. Mümkünse heparin kaplı devreler ve lökosit filtreleri kullanılmalıdır. İntraoperatif anemi ve hemodilüsyondan kaçınılmalıdır. Nesiritid ve anaritidin kullanımı GFH 'yı artırır ve toplayıcı tübülüslerde sodyum geri emilimini azalttıkları için natriüzeze katkı sağlayarak idrar çıkımının idamesini sağlarlar. Dopamin, diüretikler, diltiazem, klonidin tedavilerinin potansiyel fayda sağlayabileceğini gösterir çalışmalar da mevcuttur[69]. Yine renal hasar ile ilişkili hiponatremi, hipernatremi, hipo-hiperkalemi nin tedavisi zamanında yapılmalı, elektrolit imbalansı düzeltilerek hastayı metabolik asidoz ve metabolik alkalozdan korumak gerekir.

### 2.8.6. Gastrointestinal Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner bypass sonrası GİS komplikasyonları diğer komplikasyonlara göre daha nadir görülen komplikasyonlar olmasına karşın (%0.4-2) mortaliteyi belirgin olarak yükseltir (%10-60)[70]. Kalp cerrahisi sonrası görülebilecek komplikasyonlar bulantı-kusma, pankreas ve safra kesesi patolojileri (pankreatit, kolesistit), ileus, karaciğer yetmezliği (multi organ yetmezliğine eşlik etsin ya da etmesin), Gastrointestinal kanama (GİSK), Mezenter iske mi, Peptik ülser perforasyonu olarak özetlenebilir. Predispozan faktörler olarak GİS hastalığı anamnezi, uzun KPB süresi, perioperatif hipoperfüzyon, yoğun inotrop kullanımı, kapak cerrahisi, düşük kardiyak debi sıralanabilir. En sık görülen komplikasyonlar ise üst gastrointestinal sistem (GİS) kanaması, akut pankreatit ve akut kolesistittir[71]. Hematemez ve melenanın eşlik ettiği ve iki üniteden fazla kan tranfüzyon yapıldığı hematokrit düşüşleri üst GİS kanamasını düşündürür. GİS kanaması geliştiğinde proton pompa inhibitör infüzyonu başlanması, kaybedilen kanın yerine konması ve taze donmuş plazma verilmesi gerekir. Hemodinamik stabilizasyon sağlandıktan sonra gastroenterologlar ile koordine şekilde endoskopi ile hem kanamanın yerini belirlemek hem de endoskopik girişimler ile tedavisini yapmak gerekir. Endoskopik girişimler başarısız olur ise cerrahi müdahalede gecikilmemelidir[72].

Akalküloz kolesistit KBP sonrası daha sık görülür. Yetersiz perioperatif oksijenizasyon, kardiyak aritmi, hipoperfüzyon, sistemik enflamatuvar yanıtın artışı ve bakteriyemi bu tablodan sorumlu tutulmaktadır[73]. Postoperatif geç dönemde gelişir. Klasik semptomları sağ üst kadr an ağrısına eşlik eden bulantı ve kusmadır. En değerli tanı yöntemi bati n ultrasonografisidir. Akut pankreatit için predispozan faktörler de akut kolesistite benzerdir. Mangi ve arkadaşlarının yaptığı 3724 hastayı içeren bir çalışmada akut pankreatit oranı % 9 olarak tesbit edilmiştir[74]. Akut pankreatitte tanısı alarak kuşaksal tarzda karın ağrısı, bulantı, serum amilaz ve lipaz değerlerinin normalin üç katının üzerine çıkması beklenir. Lipaz, pankreatit tanısı için daha duyarlıdır. Kardiyak cerrahi sonrası amilaz yüksekliği %25-80 oranında gözlenir[75]. Ancak bu yüksek amilaz değerleri kardiyak cerrahi sonrası yüksek mortalite ile ilişkili olarak tesbit edilmiştir[76]. Pankreas, splanktik alanda oluşabilecek iske miye en duyarlı organlardan biridir. Bu nedenle KPB süresinde oluşan intestinal hipoperfüzyon pankreatite zemin hazırlar. Çoğu zaman konservatif tedavi yeterli gibi gözükse de, ciddi ve komplike tablolar ile karşılaşıldığında cerrahi tedavi gerekebilir.

### 2.8.6.1. Hepatik yetmezlik

Hepato-biliyer işlev bozuklukları KPB ile yapılan açık kalp cerrahisi sonrası %25-35 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Suçlanan mekanizmalar hipoperfüzyon, hemoliz, sistemik enflamatuvar yanıtta artış, inotrop ajanlara bağlı splanknik alanı besleyen arterlerde vazokonstriksiyon gelişmesi, anestezi ilaçları olarak sıralanabilir. KPB'nin sebep olduğu cerrahi stres sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna neden olarak renin, anjiyotensin, aldosteron ve vazopressin hormonlarının salınımına yol açar. Bu olay splanknik vazokonstriksiyon oluşmasına neden olur ve bu olayların da karaciğer kan akımını azalttığı belirlenmiştir[77, 78]. Ameliyat öncesi düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), hemodinamik düzensizlikler, acil cerrahi, kalp kapak hastalığı ve yüksek sağ atriyum basıncının hepatik kompresyona neden olarak postoperatif hepatik yetmezlik tablosunda etkili olduğu tesbit edilmiştir.

Postoperatif hiperbilirubineminin eşlik ettiği hepatik yetmezliğin, tüm hepatik yetmezlikler arasında görülme insidansı %20-%50 dir. 1983 yılında 248 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada özellikle postop 2. günde görülen hiper bilirubineminin kötü prognoz ile ilişkili olduğu, çoklu kapak replasmanı operasyonları sonrasında görüldüğü, fazla miktarda kan transfüzyonu ve uzamış kardiyopulmoner baypas süresi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir[79]. Mortalitenin belirleyicileri arasında; ileri yaş, enfeksiyon, kanama, kan transfüzyonu, daha önce belirlenmiş karaciğer fonksiyon bozukluğu öyküsü olması, hastaya verilen nutrisyonel desteğin yetersiz oluşu, uzamış kardiyopulmoner baypas süresi yer alır.

Progresif karaciğer yetmezliğine sarılık, karaciğer enzim aktivitelerinde artma durumuna koagülopati ve hipogliseminin de eşlik ettiği bir tablo ortaya çıkar. Bu tablo genelde multiorgan yetmezliğinin bir parçası olarak karşımıza çıkabilir ve yüksek mortalite ile seyreder[80, 81]. Özkaynak İ. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada açık kalp cerrahisi sonrasında postoperatif 1. ve 3. günlerdeki total bilirubin değerleri ile perioperatif kan transfüzyonu ilişkili bulunmuştur. Ve bu durum postoperatif dönemde gelişen komplikasyonları etkileyerek mortalitenin koroner ve kapak birlikte yapılan operasyonlar ve çoklu kapak operasyonlarında artmasına yol açtığını tesbit etmişlerdir[78].

### 2.8.7. Postoperatif Anemi

KPB eşliğinde kalp cerrahisi sonrası hastalarda hemodilüsyon sonrası anemi gibi istenmeyen durumlar gelişir. Kalp Cerrahisi gibi majör bir cerrahide kanama nedeni ile de postoperatif anemi gelişmektedir. Bu nedenle postoperatif dönemde değişen miktarlarda kan transfüzyonu gereksinimi olabilmektedir. Özellikle redo vakalar ve aorta cerrahisi gibi kompleks kardiyak operasyonlarda kan kaybı daha da fazladır. Yapılan çalışmalar, kalp cerrahisi sonrası yoğun bakım ünitesinde takip edilen hastaların %45 kadarında en az bir ünite kan ürünü transfüzyonuna gerek duyduğunu göstermiştir[82]. Kan transfüzyonuna bağlı komplikasyonlar, 1970'lerde dökümanite edilmeye başlanmıştır[83]. Kan transfüzyonu, enfeksiyon riskinde, hastane içi mortalitede, inme ve akut böbrek yetmezliği riskinde artışa neden olur. Ancak anemi de renal fonksiyon bozukluğu, miyokard hasarı, uzamış entübasyon gibi durumlar ile yakın ilişkilidir.[84] vardır. Bu nedenle kan transfüzyonu dikkatle yönetilmelidir. Anemi düzeltilerek, hem dokuya oksijen sunumu, hem de dokunun oksijen tüketimi düzeltilir. Yine kan onkotik bir mayi olduğu için, intravasküler hacmi artırarak hemodinamik iyileşme sağlar.

Türk toraks derneği ve Kardiyovasküler anesteziyoloji derneği postoperatif dönemde kan transfüzyonu gereksinimini artıran risk faktörlerini tanımlamıştır[85]. Bunlar;

1. İleri Yaş
2. Preoperatif antikoagülan, antiagregan tedavi alınması
3. Re-operasyon ve kompleks kardiyak cerrahi
4. Acil Cerrahi
5. Komorbid durumlar
6. preoperatif eritrosit volümünün düşük olmasıdır.

İntraoperatif dönemde ise heparinizasyon, non-fizyolojik akım paterni ve hemodilüsyon koagülopatiyeye sebep olur. KPB boyunca hematokritin %22 nin altına düşürülmemesi birçok komplikasyonu önleyebilir[86]. Yine kardiyovasküler anesteziyologlar tarafından tanımlanmış transfüzyon eşik değerleri bilinmelidir. Bunlar

şöyle sıralanabilir; Hemoglobin (Hb) konsantrasyonu  $>10$  g/dL iken transfüzyon oksijenasyonu iyileştirmemektedir, Hb  $< 6$  g/dL iken transfüzyon hayat kurtarıcıdır, Eritrosit süspansiyonu (ES) sadece hemoglobin değerine göre değil, hastanın doku oksijenizasyonundaki bozulmayı düşündürür bulgular ortaya çıktığında yapılmalıdır. Bu bulgular; oksijen ekstraksiyonunun  $>50\%$  olması, EKG de miyokard iskemisi, EKO'da yeni gelişen duvar hareket bozukluğu, Miks sanral venöz parsiyel oksijen basıncının  $<50\%$  olması, Laktat yüksekliğinin ( $>2$  mmol/L) eşlik ettiği asidoz varlığı şeklindedir. Antifibrinolitiklerin kullanımı, desmopresin, rekombinan faktörler, protamin nötralizasyonunun yeterince yapılması medikal önlemler olmakla beraber, heparin kaplı devreler, küçük hacimli devreler, biyodevreler, cell-saver sistemleri kanamayı azaltarak transfüzyon gereksinimi ve anemiyi önleyebilirler. Düzeltilemeyen ve derinleşen anemide cerrahi kanamayı düzeltmek için re-eksplorasyon için gecikilmemelidir.

#### **2.8.8. Sistemik Embolizasyon**

Kardiyopulmoner bypass'a bağlı ortaya çıkması muhtemel en kötü komplikasyonlardan biridir. Hem intraoperatif, hem de postoperatif dönemde gerçekleşebilir. En başta alınması gereken önlem, ACT değerinin 450 saniyeyi geçtiğini teyit etmeden kanülasyona başlamamaktır. Heparinizasyon muhakkak santral bir yoldan yapılmalıdır. Aorta kanülasyonu esnasında non-kalsifik alanlar seçilmelidir. Kalsifiye alanlardan kanülasyon esnasında kopan plak parçacıkları embolizasyona neden olabilir. KPB ilişkili sistemik embolizasyonun kaynağı çoğu zaman kardiyotomi aspirasyon sistemi olup, buradan aspire ederek sisteme kazandırılan kan içindeki fibrin, yağ, kalsiyum, cerrahi materyaller ciddi klinik sonuçlar doğuracak embolilere sebep olabilirler[87]. Yine aspire edilen hava kökenli bubble oluşumu da hava embolisi yapabilir. KPB 'a bağlı enflamatuar aktivasyon ve KPB devresinin sebep olduğu kan travması, denatüre protein parçacıkları, mikro ve makro agregat oluşumuna sebep olarak emboli yapabilir. İntrakardiyak trombüsler ve özellikle kapak dekalsifikasyonu esnasında kopan kalsifiye parçacıklar da kross klempin kalkmasıyla birlikte embolilere sebep olabilirler.

## 2.9. Miyokardiyal Koruma

### 2.9.1. İskemi- Reperfüzyon

İskemi-reperfüzyon (I/R) hasarı; miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalıklar, organ transplantasyonu, crush sendromu gibi birçok pato-fizyolojik sürecin aslında temelidir. Miyokardiyal koruma yöntemleri ve mekanizmaları tam olarak anlayabilmek için I/R modelini yakından tanımak gerekir. Özellikle anjina, koroner vazospastik durumlar, balon anjioplasti, trombolitik tedaviler, perkütan koroner stentleme ve koroner arter bypass greftleme sonrası, altta yatan patolojinin düzeltilerek yeterli perfüzyon sağlanmasına rağmen bir takım beklenmeyen patolojiler gelişmesi nedeni ile son yıllarda gitgide daha da popüler bir hal almıştır.

I/R ile ilişkili miyokardiyal hasar, perfüzyonun yeterli şekilde cerrahi yada perkütan yöntemlerle düzeltilmesine rağmen miyokardiyal kontraktilite kaybı, aritmi ve irreversibl miyosit doku kaybı ile seyreder. İskemi, herhangi bir organın oksijenize kan ile perfüzyonun yüksek derecede azalması ya da tamamen kesilmesi sonucu dokunun oksijenden mahrum kalmasıdır. Diğer bir deyişle enerji sunumu ve talep edilen enerji miktarı arasındaki dengesizliktir. Bu durumu takiben tekrar perfüze olması ise reperfüzyon olarak tanımlanır. Reperfüzyon döneminde iskemik dönemde dokularda biriken metabolitlerin temizlenmesi ve hücrelerin rejenere olması beklenir iken paradoksik olarak doku hasarı daha da derinleşir.

İskemi döneminde aerobik glikolizden anaerobik glikoliz yollarına geçişe neden olur. Ve Laktat sentezlenmeye başlanır. Aerobik glikoliz ile 1 molekül glikozdan 36 molekül ATP üretilir iken, anaerobik glikoliz ile 1 molekül glikozdan 2 molekül ATP üretilir ve ortamdaki ATP miktarı azalır. Zaten az olan ATPler hızla kullanılmaya devam eder ve ortamda AMP ve adenosin birikimi başlar. Adenosin metabolize olarak hipoksantin ortaya çıkarır. Hipoksik ortamda hipoksantin okside olur ve moleküler oksijene elektron verir. Oksijen radikalleri ortamda artmaya başlar. Yine oluşan hipoksik ortam, ATP tüketimini hızla artırır. Biriken intraselüler laktat, intraselüler pH'ı düşürerek asidoz tablosu oluşturur. Bu da lizozomal duvar stabilizasyonunu bozarak ortama hidrolazların sızmasına sebep olur. Diğer taraftan iyon pompalarının çalışmasında meydana gelen defektler neticesinde hücre içerisinde Na birikimi olur ve hücre içi ödem gelişir. Buna sekonder Na/Ca antiport sistemi ters yönde çalışarak sodyumu hücre dışına

atmaya çalışır iken bir taraftan da kalsiyumu hücre içine çekerek intraselüler Ca birikimi daha da artar. Daha sonra re-perfüze olan hücrede pH seviyesi tekrar yükselince kalsiyum bağımlı proteaz sistemleri (kalpain) aktive olarak hücre işi kalsiyum aşırı yüklenmesi daha da artar. Bu durum hücre ölümü ve apoptoz ile yakından alakalıdır. Ve reaktif oksijen metabolitleri (ROM) bu süreç nedeni ile fazlaca üretilmeye başlar.

İskemik evrede üretilen ROM miktarı ile perfüzyon sonrası dönemde üretilen ROM miktarı karşılaştırıldığında, Reperfüzyon evresinde çok daha fazla ROM üretimi olduğu görülmüştür. Çünkü hipoksik evrede, metabolitleri ROM olan glutatyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz enzimlerinin aktivitesi azalmıştır. ROM lar, hücre membranı, lipid kompleksler ve DNA, RNA gibi temel proteinleri de içeren tüm yapılarda ciddi hasara sebep olur. İskemi geçtikten sonra ortamdaki oksijenin artışına bağlı olarak bu enzimlerin aktivitesi ve son ürünleri olan ROM miktarı artar. Mitokondrilerde çeşitli yapısal değişiklikler meydana gelerek membranlarında delikler açılır ve bu deliklerden serbest kalan sitokrom C, kaspas-3 ün aktive olmasına sebep olur. Bununla ilgili Vanden Hoek ve arkadaşlarının in vitro şartlarda miyositler üzerine yaptığı simülatif çalışmada tavuklardan izole ettiği miyositleri iki gruba ayırmıştır. Gruplardan birini iskemiye tabi tutarak 1. Saatte %4 ve 4. Saatte %17 olarak tesbit ettiği hücresel ölüm oranı, diğer gruba uyguladığı 1 saatlik iskemi sonrası 3 saat boyunca reperfüzyon sonrasında %4'ten 3. Saatin sonunda %73'e çıkmıştır. Toplam hücre ölümünün %90'ı reperfüzyon sırasında olmuştur[88, 89].

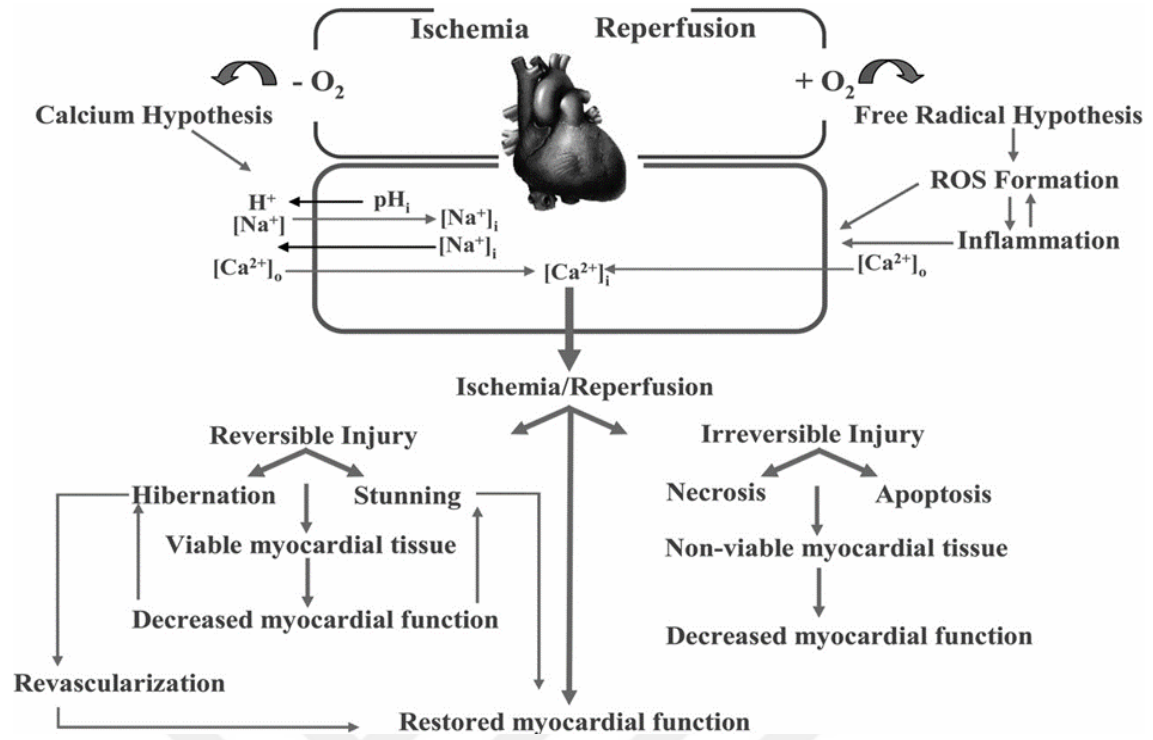
### **2.9.2. Miyokard Perfüzyonu ve Kalpte I/R**

Miyokard dokusu, 70 kg lık bir insanda yaklaşık olarak 320 gr kadar olmasına rağmen Vücut oksijen metabolizmasının %7 sinden daha fazlasını kullanır. Miyokardın oksijeni kullanabilme kapasitesi oldukça yüksektir. Diğer dokular, kandaki oksijenin %25 ini kullanabilmekte iken, Miyokard dokusu kandaki oksijeni %50 ye kadar artan bir performans ile kullanılabilir. Bu durum, koroner arterlerde vazodilatasyon ile perfüzyonun artırılması ile regüle edilmektedir. Şu da unutulmamalıdır ki zaten kalp cerrahisi geçirecek hastada temelde yatan kardiyak patolojiler sebebiyle miyokardın oksijeni kullanma kapasitesi azalmış ve iskemiye duyarlılığı artmıştır. Kalpte Miyokardın iskemiye en duyarlı kısmı subendokardiyal tabakasıdır. Subendokardiyal iskemiye net anlayabilmek için Diyastolik Basınç/Zaman İndeksi (DPTI) ve Zaman Gerilim İndeksi (TTI) kavramlarını bilmek gerekir. DPTI koroner kan akımı için gerekli gücü ifade eder. TTI ise

sistol esnasında kalbin ihtiyaç duyduğu enerji miktarıdır. EVR ise endokardiyal canlılık oranıdır.  $EVR = DPTI/TTI$  olarak ifade edilir[4, 90].  $EVR < 0.8$  olması subendokardiyal iskemiyi düşündürür.

KPB esnasında birçok kardiyopleji tekniği ile miyokard iskemik hasardan korunmaya çalışılsa bile global iske mi az miktarlarda da olsa her kalpte görülür. Cerrahi sonrası dönemde perfüzyonun başlaması sonrası ciddi hasar gelişimi görülmektedir. Reperfüzyon hasarı gelişiminden söz ediliyor ise perfüzyon öncesi iskemik bir periyodun olması gerekir. Bu iskemik periyodun süresi ve iske mi sırasında mevcut miyokardiyal enerji balansının modifikasyonu reperfüzyon hasarını etkileyen temel faktörlerdir. Reperfüzyon hasarı karşımıza klinik olarak inotrop desteğe gereksinim duyan stunning tablosu (daha sonra bahsedilecektir) ya da ventriküler taşikardi, ventriküler fibrilasyon gibi ciddi aritmiler olarak ya da stone heart olarak adlandırılan sertleşmiş ve hipokintetik kalp şeklinde karşımıza çıkar[13, 91]. Stone heart tablosunun patolojik bulguları miyofibril yapısının bozulması ve miyofibriler bantlarda kontraktür gelişmesi ve nekroz olarak tesbit edilmiştir[92].

Miyokardiyal I/R hasarının patogene zindeki en temel nokta, hücre içine kalsiyum girişi sonrası global miyosit ödemidir. İske mik kalp hücrelerinden serbest radikaller, sitokinler, aktive kompleman parçacıkları açığa çıkar. Bunların kaynağı ise oksijen, Nitrik Oksit, Aktive olmuş nötrofiller, Mitokondri elektron transfer sistemleri, endoplazmik retikulum, peroksizomlar ve plazma membranıdır[93]. Salınan bu faktörler, dolaşımda halihazırda olan nötrofilleri aktive ederler. Bu aktive nötrofiller bir taraftan vazokonstrüksiyon yaparken diğ er taraftan da hücre zarlarındaki NADPH-oksidaz enzimi ile moleküler oksijeni süperokst iyonuna indirgerler. Süperoksit, hidrojen peroksit e dönüşür. Hidrojen peroksit ise nötrofillerin azurofilik granüllerinde bulunan miyeloperoksidaz enzimi ile hipoklorik aside indirgenir. Hipoklorik asit ise güçlü bir oksidandır. Yine nötrofiller trombosit agregasyonuna sebep olarak mikrosirkülasyonu bozarlar ve kendileri de serbest oksijen radikalleri (SOR) üretmeye başlarlar. Serbest oksijen radikalleri dış yörüngelerinde paylaşılmamış elektronlar içeren bileşikler olarak özetlenebilir. Bu kimyasal yapıları nedeni ile kararsız haldedirler, Ancak doğal olarak kararsız halde gezinemeyeceklerinden ötürü, ilk fırsatta başka bir molekül ile dış yörüngesindeki elektronu eşleyerek kararlı hale geçmeye çalışırlar[94]. Burada yine süperoksit ( $O_2$ ), hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve hidroksi ( $OH$ ) radikalleri karşımıza çıkar.



**Resim-3:** Miyokardiyal İskemi / reperfüzyon hasarı mekanizmaları. İskemi / reperfüzyon hasarı oluşumunda kalsiyum ve serbest radikal hipotezleri ve inflamasyonunun gelişim mekanizmaları.[95] - Protecting the Myocardial Cell During Coronary Revascularization - Sidney Levitsky

Oluşan ve ortamda var olan SOR antioksidan mekanizmalar ile denge halindedirler ve bertaraf edilirler. Bu mekanizmalar ise süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, E vitamini, ubikinon ve oksihemoglobin olarak özetlenebilir. İskemiden etkilenmiş olan antioksidan sisteme reperfüzyon başlayınca, SOR salınmaya başlar. Bu noktadan sonra süperoksit dismutaz devreye girerek hipoksantin ve ksantin oluşumuna katkıda bulunur ancak bu iki metabolit, SOR üretimi için substrat kaynağı olarak yeni SOR oluşumu başlar. Bir diğer kaskat ise, miyokardın iskemik kaldığı dönemde ksantin dehidrogenaz enziminin ksantin oksidaz enzimine dönüşümüdür. Ksantin oksidaz reoksijenizasyon için bir katalizör gibi davranarak ortamda iskemik dönemde oluşmuş olan hipoksantin ve ksantin taneciklerini metabolize ederek yine oksidan metabolitler meydana getirir. Yeni oluşan metabolitler hücre membranındaki doymamış yağ asitlerine saldırır ve yağ asitleri okside olur. Ortamda bulunan demir de bu defektif sürece katkıda bulunur. Yine reperfüzyon sonrasında membran geçirgenliğinin artması, sarkoplazmik retikulum içine kalsiyum girişi azalması ve mitokondriyal fonksiyonların bozulması, reperfüzyon dönemindeki hasardan başlıca sorumlu etkenlerdir[96, 97]. Yine hücrelerde sentezlenen Nitrik Oksit (NO), lipid radikalleri ile tepkimeye girerek bu radikalleri bertaraf eder. Süperoksit ile reaksiyona girerek peroksinitrite dönüşür. Peroksinitrit nitrasyon yapar ve

radikal üretimine sebep olur. Bu reaksiyonlar sonucunda proteinler ve enzimler inaktive olabilir. Normal koşullarda oluşan nitrit, oksihemoglobin ile tepkimeye girerek nitrat halini alır. Ancak indüklenebilir nitrik oksit sentaz enzimi devreye girer ise reaktif nitrojen oksit türleri oluşarak yine oksidan etkiler gözlenebilir[98].

Endoplazmik retikulum yağ asitleri ve ksenobiyotiklerin oksidasyonunu gerçekleştiren serbest radikalleri oluştururken, peroksizomlar D-aminoasid oksidaz, açıl koenzim A oksidaz gibi enzimler ile hidrojen peroksit üretimine neden olurlar. Yine siklooksijenaj ve lipoksijenaz enzimleri ile hücre membranından serbest oksijen radikalleri salınabilir[99]. Ortamdaki aminoasitlerin serbest radikallere maruziyeti sonrası özellikle metiyonin ve tirozin ile triptofan, tirozin gibi aminoasitlerin yapısında barındıran enzim ve proteinlerin fonksiyonları bozularak çeşitli fonksiyon bozuklukları gelişebilir[100]. Yine bu radikallere bağlı DNA mutasyonları, Renin -Anjiotensin-Aldosteron sistem aktivasyonuna bağlı hasarlanmada artış (vazokonstrüksiyon zemininde), mikrosirkülatur sistem bozuklukları gelişir. Koroner endotelial disfonksiyon, vazokonstrüktör SOR varlığında kan akımında azalmalar meydana getirir. Bu zeminde miyokardiyal ödem ve hipoperfüzyona bağlı iskeminin süregelmesi de olağandır[101].

### **2.9.3. Miyokardiyal Stunning ve Hibernasyon**

Stunning, koroner perfüzyon düzeltilmesine rağmen, birkaç saatten birkaç güne kadar süren geçici ventrikül disfonksiyonu tablosudur. Stunning de nekroz yoktur. Kontraktil aktivite oldukça yavaş normale döner. Genel olarak stunning, yeterli perfüzyon sağlanmadan önceki dönemde bir iskemik durum yaşanması ile ortaya çıkmaktadır[102]. Stunning tablosu, ilk başlarda kalbin yetersiz perfüzyona cevap olarak enerji tüketimini azaltması ve bu şekilde miyositlerin nekroza gidişini engellediği varsayılmıştır. Ancak son dönemde yapılan çalışmalar stunned miyokardiyal segmentlerin daha da yüksek oksijen tükettiğini göstermektedir[103]. Bu durumunun normali dönmesi, iskemik evrenin süresi ile doğru orantılı gibi gözükmektedir. Stunned miyokardiyum, koroner kan akımındaki artışa ve inotrop ajanlar ile provokasyona aynı oranda cevap verebilir. Bu da ortamda ATP varlığını ve bu ATP nin kullanılabilme yeteneğinin kaybedilmediğini göstermektedir. Reperfüze olmaya başlamış stunned miyokardda iskemik dönemde artmış olan intraselüler kalsiyum calpain ve proteazları aktive eder. Bu da miyoflaman yapıların kalsiyuma duyarlılığını azaltır. ROM, sarkoplazmik retikulum, ryanodin ve kontraktil proteinlerin

yapısını bozarak kalsiyum ile tetiklenme mekanizmasında zayıflamaya neden olur[104, 105].

Hibernasyon tanımı stunning miyokard tablosunun kronik ve daha hafif formu olarak tanımlanabilir. Akım/Kontraksiyon uyumu devam eder ve hibernasyon uyumu sayesinde nekroz oluşmaz. Reversibl bir tablo olup, reperfüzyon sonrası tama yakın geri döner. Yani miyokard doku viabilitesi korunmuştur. Hibernasyonun gelişmesi için yetersiz perfüzyonun aylar, hata yıllar boyunca devam etmesi gereklidir. Bu tabloda revaskülarizasyonu takiben ekokardiyografik olarak preoperatif dönemde tesbit edilmiş duvar hareket bozuklukları hemen düzelir.

Duvar hareket bozukluğunu hibernasyon ile açıklayabilmek için üç temel özellik aranır;

1. Kronik duvar hareket bozukluğu
2. Kronik hipoperfüzyon
3. Sağlıklı perfüzyon sonrası iyileşmenin saptanması[106]

#### **2.9.4. Miyokardiyal Önkoşullanma Mekanizması**

Major iskemi öncesi daha kısa süreli iskemi-reperfüzyon periyotlarına maruz kalan miyokard dokusu, uzun süreli iskemik bir durum geliştiğinde bunu daha iyi tolere edebilme kapasitesine ulaşır. I/R ilişkili enfarkt gelişimini sınırlandırıp, komplikasyonlar ile daha iyi başa çıkabilir. Ancak bu adaptasyonun iş görebilmesi için iskemi süresinin 3 saati geçmemesi gerekir. Önkoşullanma devreye girdikten 24 saat sonra 72. Saate kadar devam eden “geç önkoşullanma” mekanizması devreye girerek daha geniş çaplı bir koruma sağlar. İskemik ön koşullanma yoluyla olan adaptasyon; adenosin etkisi ile oluşan Potasyum-ATP kanal aktivasyonu tarafından sağlanmakta gibi gözükmektedir[107]. Perkütan koroner anjiyografik girişimler öncesinde verilen adenosin, bradikinin gibi ajanlar farmakolojik iskemik önkoşullanmayı sağlayabilmektedirler. Bu etkilerini protein kinaz C ve potasyum-ATP kanalları üzerinden gösterdikleri düşünülmektedir. Hipoperfüzyon durumunda bir taraftan koroner arterde vazodilatasyonu sağlayarak gelen oksijen miktarını artırırken, diğer taraftan da negatif inotropik etki oluşturarak miyokardın oksijen ihtiyacını azaltır[108].

### **2.9.5. Ardkoşullanma**

İskemi sonrası reperfüzyon evresinde koroner perfüzyonu aralıklı olarak gerçekleştirir isek, önkoşullanmaya benzer kardiyo-protektif etki, ler elde edilir. Ardkoşullanma için ortaya konmuş mekanizmalar şu şekildedir;

1. mitokondriyal permabilite transizyon poru'nun (mPTP) açılmasını önleyerek mitokondriyal depolarizasyonun önüne geçildiği düşünülmektedir.

2. Reperfüzyon İnjury Kinaz Pathway (RISK) yolu ile guanilat siklaz aktivasyonu ve hasarlayıcı reaktivite yollarının inhibe edilmesi.

İskemi reperfüzyon doku hasarını etkileyen daha birçok faktör vardır. Perfüzyon basıncı ılımlı seviyelerde tutularak hasar azaltılabilir. Reperfüzyonun ilk 6-120 saniyesinde perfüzyon basıncının 50-75 mmHg yi geçmemesi önerilmektedir. Reperfüzyon döneminde toplam koroner akım hızı 150 mL/dk olmalıdır. Reperfüzat sıcaklığı 35 derece ile başlanarak yavaş yavaş 37 dereceye yükseltilmelidir. Kalp tekrar çalışmadan önce yeterli ATP depolanması için zaman verilmelidir. Hiperkalemik reperfüzat kullanımı sayesinde kalpte elektromekanik olarak sessiz dönem devam ederek ATP depolarının kontraksiyon öncesi dolması sağlanmış olur.

### **2.9.6. Kardiyopulmoner Bypass Esnasında Miyokard Koruması**

Miyokard koruması kapsamlı bir konudur. Kardiyopleji uygulamalarında sıcak-soğuk kan kardiyoplejisi, kristaloid kardiyopleji, antegrad-retrograd besleme, aralıklı ya da devamlı olarak uygulama gibi birçok seçenek mevcuttur. Bu teknikler birçok merkezde kombine olarak uygulamaktadır. Hepsinin diğerine göre üstün tarafları yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Kardiyopleji ve miyokard koruma teknikleri ile her ne kadar yeterli miyokardiyal koruma sağlanıyor gibi gözükse de en mükemmel şartlarda bile miyokardın bazal ihtiyaçları %97 oranında azaltılabilir. Bu nedenle asıl amaç, hızla cerrahiyi tamamlamaktır. Tüm dünyada en çok tercih edilen 3 kardiyopleji solüsyonu sırasıyla; Kristaloid kardiyopleji ile dilüe edilen 1:4 kan kardiyoplejisi, St. Thomas No: 2 (Plegisol) ve Bretschneider – HTK (Custodiol) solüsyonudur[16].

### **2.9.6.1. Miyokard Korumasında Non Kardiyoplejik Teknikler**

Boş atan kalpte bypass yöntemi ciddi aort kalsifikasyonunda (porselen aort) uygulanan eski bir yöntemdir. Bu yöntem hafif ya da orta seviye hipotermi le tolere edilebilmektedir. Bu yöntemde aortaya dokunmadan sağ ve sol internal mamarian arterler kullanılır ya da safen greft innominant artere anastamoz edilir. Dolayısı ile kros klemp konmadan operasyon tamamlanır. Yine aort kapak cerrahisinde izole koroner ostiyumların kanülasyonu ve iyi bir vent yöntemi ile boş atan kalpte işlem yapılabilir.

Hipotermik fibrilasyon yönteminde ise, koroner perfüzyon sürekli olarak ancak ventrikül fibrile halledir. Bu yöntemin dezavantajları ise, fibrilasyona bağlı miyokardın oksijen tüketiminde artış, kalbe uygun pozisyon verilmesinde yaşanan güçlükler, kalp odacıklarında işlem yapılmasına olanak sağlayamaması olarak özetlenebilir.

Hipotermik aralıklı aortik kros klemp yönteminde fibrile kalpte orta düzeyde hipotermik (30-32 C) şartlar sağlanarak aralıklı olarak aortik kros klempin kaldırılarak koroner perfüzyonun sağlanması ile distal anastamozların kansız bir ortamda yapılabilmesi amaçlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda güvenli ve yeterli miyokardiyal korumayı sağladığı gözlenmiştir ancak birçok merkezde bu yöntem fibrile kalbin enerji tüketimi göz önüne alınarak tercih edilmemektedir[109].

### **2.9.6.2. Kardiyoplejik (Farmakolojik) Arrest**

Kardiyoplejik arrestin amacı, bir taraftan kalbi durdurarak kansız ortamı sağlarken, diğer taraftan da hem enerji üretimi için gereken substratları sağlayarak enerji üretiminin devamlılığını sağlayarak miyokard dokusunu iskeminin olumsuz etkilerinden korumaktır. Atan kalpte yada fibrile edilmiş kalpte enerji tüketimi, diyastolik arrest sağlanmış kalbe oranla yaklaşık 10 kat daha fazladır. Kros klemp konmasını takiben hızla arrest sağlanamaz ise enerji sağlayıcıları hızla tükenerek miyokardda hasar meydana gelir. Bu nedenle kardiyopleji solüsyonlarının içeriği hızla diyastolik arrest sağlayacak şekilde tasarlanmıştır. Kardiyopleji içeriği eğer kristaloid solüsyonlarda çözünmüş ise buna kristaloid kardiyopleji, eğer kan içinde çözünmüş ise buna da kan kardiyoplejisi denir. Kardiyopleji solüsyonları soğuk uygulanırlar. Böylece hipotermi ATP tüketimini sınırlayıcı etkisinden de faydalanılır.

Bir kardiyopleji solüsyonu alkali olmalıdır, asidotik ortamı tamponlayabilmelidir, hipotermik olmalı ve miyokardı soğutabilmelidir, hızla diyastolik arrest oluşturmalıdır, bazal ATP ihtiyacını karşılayabilecek substratları içermelidir, membran stabilizasyonu sağlayarak miyokardiyal ödemi engellemelidir[110].

Hızlı arrest sayesinde kalbin elektromekanik aktivite için enerji tüketimi korunur. Hipotermi, miyokardiyal metabolizmayı yavaşlatır. Alkali kardiyopleji solüsyonu sayesinde hipoksi sırasında devam eden metabolizmaya sekonder gelişen asidoz tamponlanır. Tamponlama amacı ile Trishidroksimetilaminoetan (THAM), bikarbonat ya da fosfat kullanılabilir. Membran stabilizasyonu kalsiyum ihtiva eden kardiyoplejiler sayesinde sağlanabilir ya da kalsiyum antagonistleri (yüksek doz magnezyum, verapamil, diltizem, esmolol) sayesinde sağlanır. Hiperosmolar kardiyopleji solüsyonları (310 – 370 mosm) iskemik hasarın sebep olduğu miyokardiyal ödemi azaltırlar. Bunun için albümin ve mannitol kullanılır.

Kimyasal arrest oluşumunda ve miyokardiyal enerjinin korunmasında temel olarak kabul görmüş iki mekanizma üzerine durulmuştur

1. Hızlı sodyum akışının inhibe edilerek aksiyon potansiyeli oluşumunu engellenmesi
2. Miyofilamentlerdeki kalsiyum aktivitesini inhibe ederek kontraksiyonun engellenmesi

#### **2.9.6.2.1. Depolarize arrest**

En sık kullanılan yöntem olup, hızla diyastoli arrest sağlar. Orta derecede hiperpotasemik (15-25 mmol/L) solüsyon ile hücre dışı potasyum artırılır. Fizyolojik şartlarda -85 mV olan miyokard istirahat membran potansiyeli, hiperkalemik ortamda -65 mV 'a yaklaştıkça voltaja bağımlı sodyum kanalları süprese olur. Bu sayede aksiyon potansiyeli oluşumu engellenir. Daha yüksek potasyum seviyelerinde yavaş kalsiyum kanalları aktive olur. Bu da ATP tüketimini artmasına ve koroner endotelde hasara sebep olur ayrıca direkt miyosit hasarına sebep olabileceğinden 30 mMol / L üzerinde potasyum ihtiva eden kardiyopleji solüsyonlarının faydadan çok zarar verebileceği görüşünün ortaya çıkmasına sebep olmuştur[111]. 1955'lerin başında Melrose tarafından kullanılan kardiyopleji solüsyonundaki yüksek miktarlardaki potasyum sitratın (77 mMol / L)

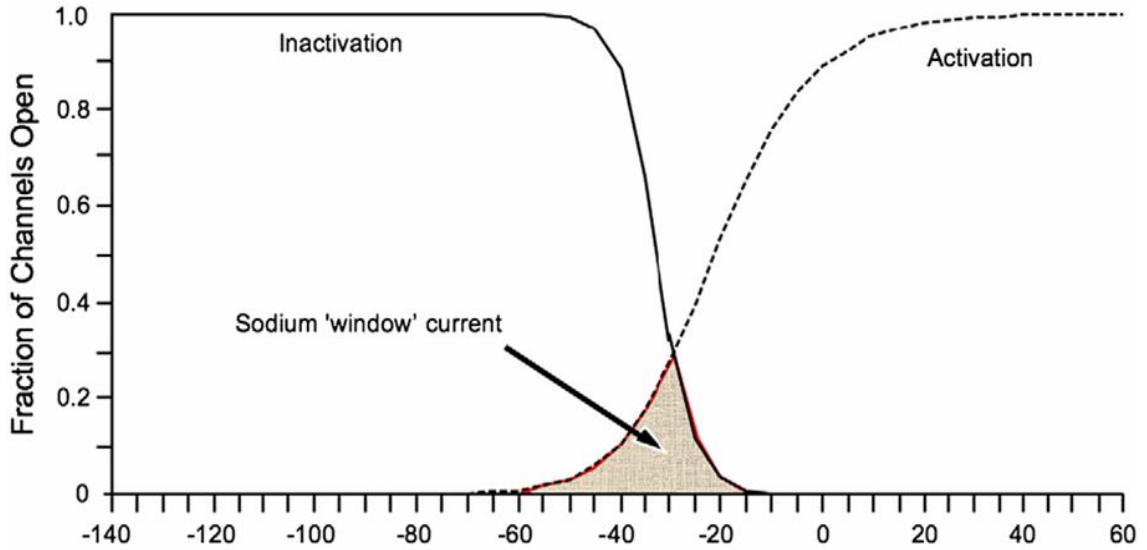
miyokardiyal hasarı artırtığı anlaşılmış ve uzun süre hiperkalemik kardiyoplejinin adı anılmamıştır. Sonrasında 15-30 mMol/L potasyum klorid içeren kardiyopleji solüsyonları David Hearse'ın çalışmaları ile tekrar kullanıma girmiştir[112].

#### **2.9.6.2.2. Polarize arrest**

Bu yöntemde polarizasyonu devam eden membranın istirahat membran potansiyeline dönmesine engel olunarak yeni aksiyon potansiyeli oluşumu durdurulmuş olur. Bu amaçla tetrodotoxin, prokain, lidokain, esmolol ve niconardil gibi ajanlar kullanılır. Ancak bu maddelerin de toksik etkileri kullanım alanlarını sınırlamaktadırlar. Polarize arrest oluşturmak için kullanılan diğer bir yöntem içi hipokalsemidir. Hipokalsemi sayesinde sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salımı gerçekleşemediği için hücre uyarılamaz hale gelir. Bu etki L tipi kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girişini engellenmesi sonrası ortaya çıkmaktadır[113]. Buna örnek ise Breschneider- HTK solüsyonudur.

#### **2.9.6.2.3. Sodyum pencere akımı ve kalsiyum paradoksu**

Na pencere akımı, depolarize arrest yönteminde görülür. Membran potansiyeli -60 mV ile -20 mV arasında olduğunda Na kanallarının bir kısmı inaktive durumda iken, bir kısmı da aktive durumdadır. Bu voltaj aralığında bir kısım Na kanalının aktive halde olmasından ötürü, hücre içine bir sodyum akımı olur. Bu durumda miyokardiyal gradient labil durumda olduğu için membran üzerindeki elektron pompaları çalışmaya başlarlar ve bir miktar ATP tüketimi gerçekleşir. Bu da miyokard korumasını olumsuz ekleyen bir durumdur.



**Resim-4:** Sodyum Pencere Akımı, membran potansiyeli -60 ile -29 mV arasında olduğunda inaktif kanalların yanında kısmi olarak aktif kanalların da bulunması nedeniyle oluşan membran potansiyeli[111] – “Modified from McAllister et al., 1975”

Kalsiyum paradoksu ise polarize arrest durumunda gözlenir. Ekstraseller Ca'un hiç olmadığı durumlarda Na-Ca kanalları aracılığı ile Ca hücre dışına çıkmaya başlar ve Na hücre içine girmeye başlar. Hücre tekrar perfüze olmaya başladığında hücre içine geçen Ca miktarı gereğinden fazla artarak serbest oksijen radikali oluşumunu artırır ve miyokard nekrozuna sebep olabilir. Bu nedenle reperfüzyon döneminde reperfüzasyonun Ca miktarının azaltılması gerektiği vurgulanmaktadır. Ayrıca Breschneider-HTK solüsyonunda eser miktarda Na ve Ca bulunmaktadır ve bu da Ca paradoksunu önlemektedir[114].

### 2.9.7. Kan Kardiyoplejisi

Tarihte ilk olarak Buckberg tarafından kullanılmıştır. Ancak zamanla içerdiği potasyum miktarının ve diğer elementler revize edilmiştir. Her şeyden önce fizyolojik bir kardiyopleji solüsyonu olması ve oksijen taşıma kapasitesine sahip olması sebebiyle daha güvenli bir kardiyopleji olduğu düşünülmektedir. İçerdiği nativ serbest oksijen radikal süpürücüleri (süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon vb.) ve histidin sayesinde hem daha iyi bir tamponlama yaptığı, hem de reperfüzyona karşı koruyucu etkinliği olduğu bildirilmektedir. Kanın içerdiği proteinler nedeniyle doğal onkotik basıncı sağlayarak hem vücutta volüm yüklenmesini azaltır hem de miyokardı ödemden korur. Krisalodid kardiyoplejilerin sebep olabileceği hemodilüsyon ve elektrolit imbalansı kan kardiyoplejisinde daha az gözükür. Ancak koroner mikrosirkülasyonda yüksek viskozite nedeni ile dolaşımı bozduğu da belirtilmektedir.

Hipotermik kan kardiyoplejisinn dokulara oksijeni sunma kapasitesi düşüktür. 20 derecede kan oksijen içeriğini %50 oranda dokulara verebilir iken, 10 derecede bu oran %37 ye düşer. Bu nedenle kan kardiyoplejisinin en etkili olduğu sıcaklığın 20 derece olduğu, bundan daha düşük sıcaklıklarda kristaloid kardiyoplejilere üstün olmadığı düşünülmektedir. Yine hipoterminin miyokard dokusu üzerinde metabolizma ve kontraksiyon fonksiyonlarında bozulmaya sebep olduğu bildirilmiştir. Yine soğuk ortam, enzimatik fonksiyonlar, membran stabilizasyonu, glukoz metabolizması, dokuya oksijen alımı, pH düzeyi, osmotik regülasyonun bozulması ve kalsiyum sekestrasyonu gibi beklenmeyen etkilere neden olabilir[115]. Yine kan viskozitesinde artışa sebep olarak “sludging” yani çamurlaşmaya sebep olur ve oksijen disosiasyon eğrisini sola kaydırır. Ancak hipotermik şartlarda miyokardın oksijen talebinin de azaldığı göz önnde bulundurulmalıdır. Hipotermi tek başına oksijen tüketimini %10 düşürürken, kardiyak arrest ile birlikte bu oran %97 ye kadar çıkmaktadır[116].

Hipoterminin miyokard üzerine olumsuz etkilerinden kaçınılması gerektiğini düşünen Lichtenstein, Sürekli ılık kan kardiyoplejisi ile koroner perfüzyon yöntemi üzerine çalışmalar yapmıştır. Ancak ılık kardiyopleji tekniğinde elektromekanik arrest başlamasının gecikmesi ve inotrop gereksiniminde artış gözlenmesi nedeni ile çelişkiler halen devam etmektedir. Ayrıca sürekli infüzyon deneni ile koroner distal anastamoz görüntü kalitesinin bozulması da bir dezavantajdır[117].

Tepid kardiyopleji, yani 29 derece sıcaklıktaki kardiyopleji ise, soğuk ve ılık kardiyoplejiye alternatif olarak denenmiş bir yöntemdir. Bu yöntemin sol ventrikül fonksiyonlarını daha iyi koruduğunu gösteren çalışmalar olsa da, normotermik vücut ısısında nörolojik ve renal komplikasyon gelişme riskinde belirgin risk artışı vardır[118].

#### **2.9.8. Kristaloid Kardiyoplejik Solüsyonlar**

Kan kardiyoplejisine alternatif kardiyopleji çeşitleridir. Kristaloid kardiyoplejikler içerdikleri sodyum, kalsiyum ve magnezyum gibi iyonların derişimlerine göre öncelikli olarak hücre içi ve hücre dışı olarak ikiye ayrılırlar. Hücre içi solüsyonlar sodyum ve kalsiyumdan fakir iken, hücre dışı solüsyonların sodyum, kalsiyum ve magnezyum gibi iyonlardan zengindir. Birçok modifikasyonu zaman içinde gelişmiş olmakla beraber, hangisinin diğerine üstün olduğu halen bir netlik kazanamamıştır.

**Tablo-1:** Kristaloid kardiyoplejilerin bileşenleri (Bretschneider; BR), STH: St. Thomas Hospital[119]

| Bileşen (mM)                             | BR NO-3   | BR-HTK     | STH-1     | STH-2   |  |
|------------------------------------------|-----------|------------|-----------|---------|--|
| NaCl                                     | 12        | 18         | 144       | 120     |  |
| NaHCO <sub>3</sub>                       |           |            |           | 10      |  |
| KCL                                      | 10        | 10         | 20        | 16      |  |
| MgCl <sub>2</sub>                        | 2         | 4          | 16        | 16      |  |
| CaCl <sub>2</sub>                        |           | 0,02       | 2,2       | 1,2     |  |
| Procaine-HCl                             | 7,4       |            | 1         |         |  |
| Mannitol                                 | 239       | 33         |           |         |  |
| Histidine                                |           | 180        |           |         |  |
| Histidine-HCl                            |           | 18         |           |         |  |
| Tryptophan                               |           | 2          |           |         |  |
| <u>a</u> -ketoglutarate                  |           | 1          |           |         |  |
| <u>pH</u>                                | 5,5-7     | 7,1 (25 C) | 5,5 – 7,0 | 7,8     |  |
| Osmolality<br>(mOsm/Kg H <sub>2</sub> O) | 290 (320) | 280 (302)  | 300-320   | 285-300 |  |

Kristaloid kardiyopleji modellerine eklenen triptofan miyosit membran stabilizasyonunda etkin rol oynar. glutamat ve aspartat reperfüzyon evresinde enerji üretimi için trikarboksilik asit (TCA) - Krebs siklusunda substrat sağlar ikeni histidin tampon görevi görür[120, 121]. Yine Bretschneider – HTK solüsyonunun hızlı bir volüm yüklenmesi sebebi ile hiponatremi yapabileceği akılda bulundurulmalı ve kross klempin kalkmasını takiben kalbin ventriküler fibrilasyon ile çalışma oranı birçok çalışmada yüksek bulunmuştur[122]. Ancak yine de birçok araştırmacı tarafından içerdiği aminoasitler ve tamponlama mekanizmaları sebebi ile miyokardiyal enerji talebi-tüketimi noktasında Bretschneider – HTK solüsyonunun üstün olduğu düşünülmekte olup kardiyopleji seçiminde hasta ve cerrah odaklı hareket edilmesi gerektiği düşünülmektedir.

### 2.9.9. Kardiyopleji Verilme Yolları

Kardiyoplejinin miyokardın her bir alanına eşit miktarda dağılması temel alınır. Bunun için en çok kullanılan yollar koroner ostiyumlardan özel kanüller (ostiyal kanül) ile ya da aorta kökünden root kanülü ile antegrad olarak vermektir. Bir diğer yöntem ise koroner sinüs kanülasyonu ile retrograd infüzyon tekniğidir. Yine koroner bypass operasyonlarında distal anastomozu yapılan greftlerin proksimaline kanül takılarak kardiyopleji bu yokka da verilebilir.

Antegrad yol en sık kullanılan yöntem olmakla birlikte ya aorta kökünden, ya da koroner ostiyumlardan direk olarak verilebilir. Aort yetmezliği, koroner ostiyumları tutan ileri derece kalsifik aorta stenozu ve proksimal koroner lezyonlarda etkisiz kalabilmektedir. Bu durumlarda retrograd yol ile kombine edilebilir. Ortalama 70 mmHg basınç ile verilmesi önerilir. 200 ml/dakika hızında verilmesi idealdir. Daha yüksek basınçlar koroner endotelde hasara sebep olabilir.

Retrograd Yol, antegrad infüzyonun tercih edilemediği yukarıda bahsedilen durumlarda ya da sol atriyum ekartasyonu sırasında koroner ostiyum anatomik açıklığı bozulacağı için farklı bir yöntem olarak tercih edilebilir. İlk retrograd kardiyopleji tekniği Fabiani ve Carpentier tarafından denenmiş, sağ atriotomi sonrası direkt koroner sinüs kanülasyonu Menache tarafından 80'lerin başında denenmiştir. Retrograd tekniğin barotravma ve koroner sinüs rüptürü, miyokardiyal hematoma ve ödem gibi istenmeyen sonuçları olabilir. Bu nedenle infüzyon basıncı 50 mmHg değerini aşılmamalıdır[123]. Önerilen basın. 25-40 mmHg olup, verilme hızı 100 ml/dakikanın üzerine çıkmamalıdır. Unutulmaması gereken bir diğer nokta, retrograd yol sağ ventrikle yeterli derecede dağılamayacağı için sağ ventrikül korumasında yetersiz kalabilir. Çünkü sağ koroner sinüse dökülmeyen sağ ventrikül ön yüz venleri, kardiyoplejiyi sağ ventriküle yerince ulaştıramaz. Retrograd perfüzyonda kapiller perfüzyon yetersiz olabilir. Kombine yöntemlerin tercih edilmesi, operasyon stratejisi göz önünde bulundurularak tüm yöntemlerin avantajlarından yararlanıp, dezavantajlarından kaçınmak en doğru tercih gibi gözükmektedir.

#### **2.9.10. Kardiyoplejinin Uygulanması**

##### **2.9.10.1. İndüksiyon**

İlk verilen kardiyoplejidir. Aortaya kros klempin konmasını takiben verilir. Genel kanı enerji rezervi yeterli olan kalplerde soğuk verilmesi (4 - 8 C), ancak metabolik olarak yorgun olan kardiyogenik şok, akut miyokard enfarktüsü sonrası acil alınan hastalara metabolik fonksiyonların daha etkin çalışabilmesi için hipertermik ya da izotermik indüksiyon plejisi verilmesi yönündedir[124, 125]. Yine bahsedilen kritik hastalarda oksijenden zengin ve kreps siklusu prekürsör aminoasitlerini içeren kardiyoplejilerin yararlı olacağı düşünülmektedir.

### **2.9.10.2. İdame ve Dağılım**

Kalpdeki perikardiyal non-koroner kollateral bağlantılar nedeni ile miyokard, indüksiyon sonrası operasyon devam ederken tekrar ısınabilir. Bunu önlemek için sistemik perfüzyon kan akımını ve basıncını düşürmek ve hipotermiyi derinleştirmek gerekebilir. Kardiyoplejinin 20 dakikada bir verilmesi, non-koroner kollateral kan akımının etkisini ortadan kaldırarak koroner damarları tekrar yıkar ve metabolik aktiviteyi baskılar. Ayrıca biriken laktat ve diğer oksidan metabolik artıkları ortamdan uzaklaştırır. İskemi sırasında tüketilen enerji substratlarını yerine koyar. Daha düşük potasyum seviyelerinde verilebilir (8-10 mEq/l). Genel olarak kilo başına 5-10 ml ya da 250-500 mL aralığında uygulanabilir[126].

### **2.9.10.3. Reperfüzyon (Terminal – Hot Shot) Kardiyoplejisi**

Kross klemp açılmadan hemen önce verilen kardiyoplejidir. Reperfüzyonun olumsuz etkilerinden korunmak için reperfüzasyonun kalsiyum içeriğinin düşük (<250 mMol/L) hazırlanması, içerisine bir kalsiyum kanal blokörü eklenmesi düşünülebilir[127]. Miyokardiyal ödemi azaltmak için hiperosmolar hazırlanması önerilir. Enerji substratı sağlaması açısından glukoz (>400 mg/dl) eklenebilir. Reperfüzyon hasarından kaçınmak için veriliş süresi uzatılabilir. Miyokardın yavaş yavaş perfüze olması sağlanır. Bu amaçla ilk 3 dakikası 30 mmHg basınçla verilerek kademeli olarak basınç artırılması önerilmektedir. Bu aşamaların hepsinde ventrikülün gerilmemesine dikkat edilmelidir. Gerilim arttıkça subendokardiyal hasarın artacağı akılda bulunmalı, lüzum halinde kalp vent edilmelidir[128].

## **2.10. Endotel**

### **2.10.1. Normal Endotel Ve Fonksiyonları**

Endotel, vücuttaki yoğun vasküler ağın tamamının içini kaplayan, kan ve tüm diğer dokular arasında bulunan biyoaktif bir bariyerdir. Vücuttaki neredeyse tüm fizyolojik olayların meydana geldiği yapıdır. Özellikle hemostazisin fizyolojik sınırlarda sürdürülmesinde en önemli yapıdır. Zannedildiğinin aksine oldukça büyük bir organ hatta vücuttaki en büyük organ olarak nitelendirilebilir. Yetişkin bir insanda yaklaşık 1 kg ağırlığında olup,  $1-6 \times 10^{13}$  hücreden oluşur ve 1-6 m<sup>2</sup> lik bir yüzey alanına sahiptir[129, 130]. Endotel hücreleri, tek katlı yassı epitelden oluşurlar ve mezoderm tabakasından

köken alırlar. Fizyolojik ve patolojik süreçler arasında adeta bir terazi gibidir. Dengenin fizyolojik durumdan patolojik duruma kayması sonrası vazomotor fonksiyonlarda bozulma, enflamatuar cevaplar ve koagülasyona yatkın bir durum meydana gelir ve aklımıza gelebilecek birçok sistemik hastalığın temelinde de bu durumun rol aldığı düşünülmektedir[131]. Robert F. Furchgott ve John V. Zawadzki tarafından 1980 yılında yayımlanan ve tavşan toraksik aorta örnekleri üzerinde in-vitro çalışmalarında, asetilkolin aracılı vasküler relaksasyon mekanizmasının işlemesi için endotel hücrelerine gereksinim olduğuna dikkat çekmişlerdir. Bunun sonrasında vasküler endotel üzerine çalışmalar hız kazanmış ve bugün ki bilgi birikimine ulaşılmıştır[132].

Endotelin başlıca fonksiyonları şu şekilde özetlenebilir[6, 129]

1. Trombotik ve fibrinolitik sistemlerin kontrolü
2. Vasküler tonusun kontrolü (vazokonstriktör ve vazodilatör mediyatörlerin depolanması, anlık salınımı ve oluşum reaksiyonlarının regülasyonu)
3. Enflamatuar sistemler ve lökosit aktivitesinin kontrolü; Salgıladıkları ICAM, VCAM, PECAM ve selektinler ile bu görevleri yürütürler.
4. Kan-Doku bariyerinin idamesi ve madde geçişinin regülasyonu
5. Oksidan ve antioksidan mekanizmaların kontrolü; Salgıladıkları birçok pro-oksidan ve antioksidan mediatörler ile bu görevi yürütürler. Lipoprotein oksidasyonu ateroskleroz ile yakından ilişkilidir. Oksidasyona uğramış LDL, monositlerin makrofaja dönüşümünü indükleyerek Köpük hücre oluşumuna sebep olur.
6. Anjiyogenez ve apoptozis mekanizmalarının kontrolü; Salgıladıkları vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile vaskülogenez ve anjiogenezi düzenler. Platelet kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ile hücresel proliferasyon, kemotaksis, doku büyümesi ve şekillenmesi gibi olaylarda rol üstlenirler.

#### **2.10.1.1. Kan-Doku Bariyerinin İdamesi**

Endotel hücreleri, kan ve dokular arasında bir bariyerdir, bariyerin iki tarafı arasında molekül alışverişinin regülasyonu hayati öneme sahiptir. Lipofilik yapıda olan ve düşük molekül ağırlığına sahip hidrofilik yapıdaki maddeler bu bariyeri rahatlıkla geçebilir

ancak makromoleküllere karşı seçici bir geçirgenlik uygulanarak vücut sıvı dengesi idame ettirilebilir. Endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlantılar seçici geçirgenlikte anahtar rol oynarlar. Geçirgenlik damarın bulunduğu yere ve damarın tipine göre değişkenlik gösterir. Örneğin kan-beyin bariyerinde çok sayıda sıkı bağlantı olduğu için geçirgenlik az iken, böbrek glomerüler kapillerlerinde bulunan fenestralı kapiller damarlarda geçirgenlik daha fazladır. Postkapiller venüller ise enflamatuvar süreçlerde geçirgenliklerini modüle ederek lökosit ekstrasvazasyonuna sebep olurlar ve enflamasyonun olduğu bölgeye lökosit göçünü sağlarlar[129, 133].

#### **2.10.1.2. Trombotik ve Fibrinolitik Sistemin Kontrolü**

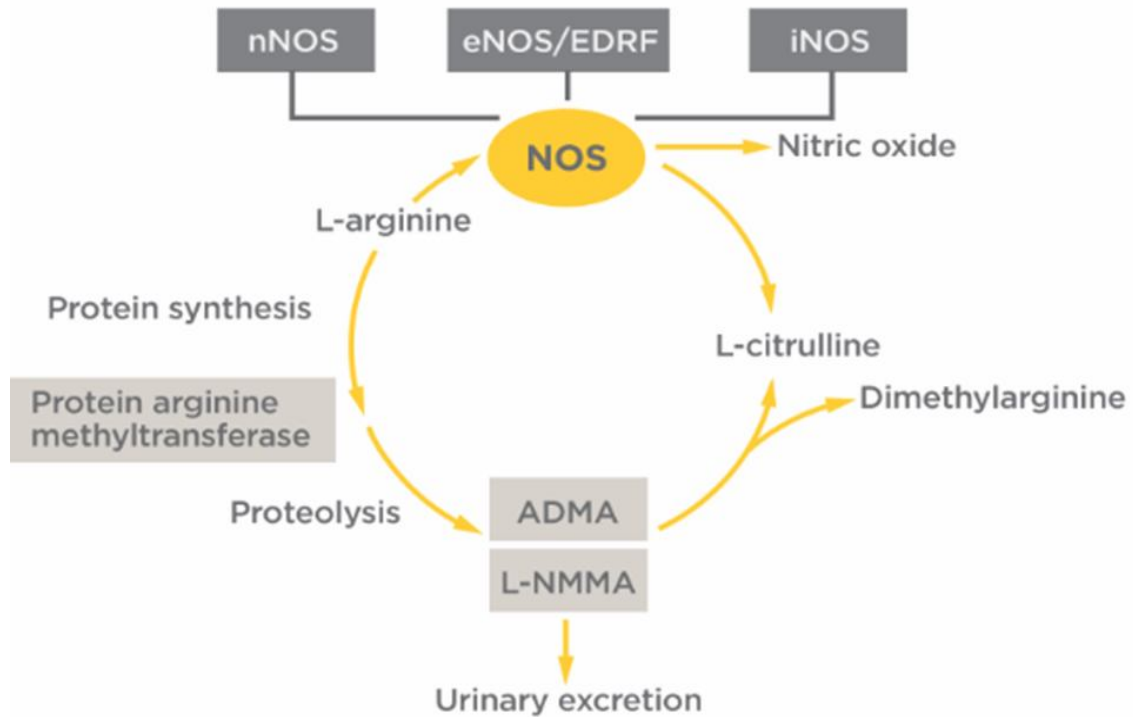
Endotel hücreleri, hem prokoagülan hem de antikoagülan davranış sergilerler. Fizyolojik koşullarda fibrinolitik aktivite gösterirler iken, herhangi bir patoloji ortaya çıktığında trombotik aktivite gösterirler. Endotel hücrelerinden başta Nitrik oksit (NO) ve prostasiklin olmak üzere, prostaglandin I<sub>2</sub> (PGI<sub>2</sub>), ektonükleotidazlar, plazminojen aktivatörü (t-PA), ürokinaz, protein C ve S, doku faktör yolak inhibitörü (TFPI) gibi antitrombotik ve fibrinolitik aktivite gösteren mediatörler salınır. Ayrıca endotel hücreleri, fosfolipid yüzeyin üzerini örterek, kan ile temasını önler ve trombotik sistemin aktive olmasını önlerler. Endotelden salınan t-PA, plazminojeni plazmine çevirerek fibrinolizisi sağlar. Yine endotel hücrelerinde bulunan Antitrombin-3 ve trombomodülin de pıhtılaşma kaskadını inhibe ederler[134, 135].

Endotel hücreleri, vasküler hasar ya da inflamasyon durumlarında prokoagülan özelliklerini ortaya çıkarır. Uyarılmış endotelden platelet aktive edici faktör (PAF) salınımı olur. Ayrıca koagülasyon sisteminde anahtar role sahip Von Willebrand Faktör (VWF) endotel tarafından salınır. Bir kısmı Weidel Palade cisimciklerinin içinde depolanır ve endotel uyarıldığında zaman salıverilirler. vWF, trombositleri subendotelyal matrikse yapıştırır ve diğer trombositleri de birbirine bağlar. Yine vasküler hasar oluşunca endotel tarafından sentezlenen doku faktörü (TF), pıhtılaşmanın ekstrensek yolağının başlamasına sebep olurlar. Yine endotelden salıverilen TPA inhibitörü (TPA-I) endotelden salıverilerek fibrinolitik aktiviteyi inhibe ederler[136].

### 2.10.1.3. Vasküler Tonusun Düzenlenmesi

Endotel, vasküler rezistansı değiştirerek uç organ kanlanmasını regüle etmektedir. Bu işlevi salgıladığı özel mediyatörler ile yapar. Bu mediyatörlerden en önemlileri Nitrik oksit (NO), Endotelin (ET), Prostaglandin, Endotel kaynaklı hiperpolarize edici faktör (EDHF), Prostaglandin (PGI<sub>2</sub>) ve Anjiyotensin-2 (AT-2) olarak özetlenebilir[137, 138].

NO, L-arjinden nitrik oksit sentaz (NOS) aracılığı ile sentezlenir. Endotel hücreleri fizyolojik şartlarda vasküler yatağa bazal ve sürekli bir NO sentezi yaparak salgılamaktadır. Ancak provoke edici durumlar (shear stres, artmış kan akımı) ve maddeler varlığında (asetilkolin, AT-2, Serotonin, Katekolaminler, Trombin, histamin, PAF) karşısında NO salınımı artar. NO, Ca kanalları üzerinden vasküler düz kas hücresinde gevşemeye yol açarak vazodilatasyonu sağlar. PGI-2 ise vasküler düz kas hücrelerinde cAMP miktarını artırarak vazodilatasyona sebep olur. Her iki mediyatör de antitrombotik fonksiyonlara sahiptir.



**Resim-5:** Nitrik Oksit sentezinin basamakları[139] – “integrativepro”

EDHF, endotel kaynaklı bir vazodilatördür. Etkisini Ca<sup>++</sup> bağımlı K<sup>+</sup> kanallarını aktiveleştirip hiperpolarizan etki oluşturarak gösterir. Hiperpolarizasyon vazodilatasyona sebep olur. NO ile birlikte vazodilatasyona en çok katkı sağlayan mediyatördür. Diğer

vazodilatörlerden farklı olarak, büyük damarlar yanında küçük çaplı rezistansı yüksek damarlarda vazodilatasyon etkisi daha baskındır.

Anjiyotensin-2 nin ise, vazokonstrüktör, protrombotik ve prooksidan etkileri vardır. Anjiyotensin-2, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) ile sentezlenir. İki tip reseptörü mevcuttur. AT-1 reseptörü aracılığı ile NO salınımına ve vazodilatasyona sebep olurken, AT-2 reseptörü aracılığı ile ET-1 salınımı stimüle eder ve vazokonstrüksiyona, süperoksitlerin oluşumuna sebep olur. Yine AT-2 nin proliferasyona sebep olduğu ve düz kas hücrelerinde hipertrofiyi tetiklediği bilinmektedir.

Endotelin ise bir diğer vazokonstrüktör mediyatördür. Şu ana kadar yapısal olarak birbirine benzer 4 endotelin izoformu (ET-1, ET-2, ET-3, ET-4) tanımlanmıştır. Ancak en önemlisi ET-1 dir. ET-1 endotel dokusundan salınır Bilinen en potent vazokonstrüktördür[140]. ET-1 ayrıca solunum sistemi epiteli, langerhans adacıkları, nöronlar, endometriyum gibi birçok hücre tarafından da sekrete edilir. Endotelin depolanmaz, gen seviyesinde kontrollü üretilir ve anlık salınır. Damar duvarında iki tip endotelin reseptörü mevcuttur. Düz kas hücrelerinde bulunan ET-A reseptörü vazokonstrüksiyon ve düz kas hücrelerini proliferasyonundan sorumlu iken, endotelde yerleşmiş ET-B reseptörü NO salımı ve vazodilatasyona sebep olur. Endotelin salınımı adrenalin, steroid, vazopressin, hipoksi, trombin ve anjiyotensin-2 stimüle eder. Endotelinin ayrıca prooksidan, mitojenik ve enflamatuar etkileri vardır[141].

### **2.10.2. Endotel Disfonksiyonu**

Endotel dokusunda hassas bir denge söz konusudur. Bu hassas terazinin bir kefesinde vazodilatasyon, proliferasyon inhibisyonu, antitrombotik, anti inflammatuar ve antioksidan aktivite var iken, diğer kefesinde ise vazokonstrüksiyon, proliferatif aktivite, protrombotik, prooksidan ve proinflammatuar aktivite vardır. Endotel disfonksiyonunda ise bu denge vazokonstrüktör ve protrombotik-proenflamatuar tarafa doğru kaymıştır. Temel olarak NO sentezi ve aktivitesinde bozulma ve endotel tarafından algılanan özellikle ET-1 başta olmak üzere diğer tüm mediyatörler ve vazokonstrüktör, vazodilatör faktörlerdeki dengesizliği ifade eder.[131, 138]Endotel disfonksiyonu risk faktörleri ve ilişkili olaylar şu şekilde özetlenebilir;

**Tablo-2:** Endotel Disfonksiyonu ile ilişkili olaylar

|                           |                               |
|---------------------------|-------------------------------|
| Ateroskleroz              | Hipertansiyon                 |
| Hiperkolesterolemi        | Periferik Arter Hastalığı     |
| Diyabetes Mellitus        | İnsülin Rezistansı            |
| Sigara Kullanımı          | Obstrüktif Uyku Apne Sendromu |
| Kalp Yetmezliği           | Böbrek Yetmezliği             |
| İnme                      | DIC – Sepsis                  |
| Koroner Sendrom           | Yaşlanma                      |
| İnflamasyon               | Periferik Arter Hastalığı     |
| Eretil Disfonksiyon       | İskemi- Reperfüzyon           |
| Preeklampsi               | Obezite                       |
| Hiperhomosisteinemi       | Transplantasyon               |
| Post – Menapozal Kadınlar | Vaskülitler                   |

#### **2.10.2.1. Endotel Disfonksiyonu ve Kardiyopulmoner Baypas**

Kardiyopulmoner Baypas eşliğinde yapılan kalp operasyonları, non-fizyolojik dolaşım paterni nedeni ile vasküler endotelde ciddi hasara sebep olmaktadır. Yine KPB süreci vasküler yataklarda shear strese neden olarak sitokinleri, komplemanları ve koagülasyon faktörlerini aktive ederek birçok enflamatuvar kaskadın başlamasına ve ilerlemesine sebep olmaktadır. Yine kardiyopulmoner bypass sırasında, kalp ve akciğer başta olmak üzere tüm end organlar bir iskemi-reperfüzyon sürecine maruz kalırlar. Bu süreçte oluşan serbest oksijen radikalleri ve pro-enflamatuvar sitokinlere vasküler endotel oldukça duyarlıdır. KPB sırasında lökositler, trombositler ve endotelial hücreler arasında oluşan etkileşim selektinleri, integrinleri ve immunglobulinleri aktive eder.

Selektinler, lökositlerin endotel hücrelerine tutunmasını ve endotel üzerinde yuvarlanmasını sağlar. Selektinlerin üç subgrubu mevcuttur. L-selektin lenfositlerin lenf düğümlerine göçünde rol alır. E-selektin endotelde adhezyon görevini yürütür. P-selektin ise hem endotel hücreleri içerisinde weidel - palade cisimcikleri içerisinde depolanmış halde bulunur hem de trombosit hücrelerinde granüller içerisinde depolanmış halde

bulunur[142]. İntegrinler ise lökosit adezyonu ve doku içerisinde migrasyonda önemli görevler üstlenmişlerdir. Çoğu hücre tipinde bulunurlar. İntegrinler  $\alpha$  ve  $\beta$  sububunitlerine sahiptirler ve içerdikleri  $\beta$  subunitine göre sınıflanırlar. İntegrinler, endotelial ligandlara bağlanma ve sıkı yapışmayı sağlayarak birçok lökosit yanıtını düzenler[143]. İmmunglobulinler ise adezyon ile yakın ilişkili transmembran glikoproteinler olup, esas olarak endotel hücreleri tarafından sentezlenirler. Lökosit integrinlerinin yapışmasında görevlidirler. ICAM-1,  $\beta$ -2 integrinler için en önemli ligand olarak görev yapar[144]. VCAM-1 de ICAM-1 ile benzer vazifeye sahip olup, P-selektin ile her ikisinin de ekspresyonu artar.

Tüm bu adezyon molekülleri, CPB sırasında oluşan enflamatuvar yanıt ve oluşan endotelial disfonksiyon ile yakından ilişkilidir. Kardiyopulmoner bypass 'a verilen yanıt tüm enflamatuvar sistemin aktivasyonu olarak sonuçlanır. Yapılan çalışmalar, özellikle monositlerin CPB 'a en önemli yanıtı verdiğini göstermektedir[145].

#### **2.10.2.2. Endotel Disfonksiyonu Değerlendirilmesi ve Belirteçleri**

Endotel disfonksiyonunun tesbiti için birçok yöntem geliştirilmiştir. Literatürde kabul görmüş birçok invaziv ve non-invaziv değerlendirme metodu bulunmakla birlikte, halen hangi testin daha sensitif ve spesifik olduğu tam olarak netleşmemiştir. Hastanın serumunda ölçülen biyomarkerlar endotel disfonksiyonu oluşumunu ve oluşma riskini gösterebilirler. Ancak bunların da endotel aktivasyonu ya da endotelial hasardan hangisini gösterdiği net olarak belirlenememektedir. Plazma ve idrardaki NO aktivitesi ve seviyesini gösteren testlerin yetersiz kaldığı durum ise, hastaların beslenme alışkanlıklarından kolayca etkilenebilmesi olarak gözükmektedir. En doğru ölçüm yöntemi koroner anjiyografik yöntemle koroner yatağın asetilkoline cevabı ve ön kol pletismografi gibi gözükse de, koroner anjiyografinin oldukça invaziv, pahalı ve komplikasyon gelişme riski olan bir test olması sebebiyle bu amaçla kullanımı oldukça sınırlıdır. Pozitron emisyon tomografisi ile koroner akım rezervinin adenosin ile provoke edilmesinden sonra ölçümü de endotel disfonksiyonu yansıtır. Ancak PET pahalı bir tetkiktir ve hastaları radyasyona maruz kalması sebebi ile bir tarama testi olarak kabul görmemektedir. Ön kol pletismografisi ise ön kol akımının NO ile provakasyona cevabını araştırır ancak büyük damarlara göre tutarsız sonuçlar verebilir. Çünkü büyük damarlarda dolaşım NO 'e ön kola göre daha az yanıt verir. Ve yine ön kol pletismografisinde brakial arter kanülasyonu zorluklar içerir ve komplikasyon gelişme riski mevcuttur. Yine tüm bu yöntemler asarında

en sık kullanılan method brakial arter akım aracılı dilatasyon oranının doppler ultrasonografik olarak ölçülmesidir[146]. Ancak tüm bu tetkikler istenilen veriyi tam olarak sağlamamaktadır ve çalışmalar halen devam etmektedir.

#### **Serum Markerları**

1. Endotelin-1 (ET – 1)
2. Von Willebrand Faktör (vWF)
3. Doku Plazminojen Aktivatörü (t-PA)
4. Plazminojen Aktivatör İnhibitörü – 1 (PAI-1)
5. İntraselüler Adezyon Molekülleri (ICAM)
6. Vasküler Hücre Adezyon Molekülleri (VCAM)
7. E-Selektin, P-Selektin
8. Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)

#### **Nitrik Oksit Bileşenlerinin Ölçümü**

1. İdrar NO<sub>3</sub>
2. İdrar cGMP

#### **Fonksiyonel Testler**

1. İnvaziv Teknikler -- Ön kol pletismografi -- Koroner Anjiyografi
2. Pozitron Emülsiyon Tomografi
3. Akım Aracılı Dilatasyon

#### **2.10.2.2.1. Fonksiyonel testler**

##### **İnvaziv Teknikler**

1. Ön Kol Pletismografi

Bu teknikte brakial arter kataterizasyonu yapılarak intra-arteriyel olarak asetilkolin ve L-NMMA enjekte edilir. Ön koldaki volüm değişikliği civa gerilimli ölçek (Mercuri Strain Gauges) eşliğinde ölçülür[147].

## 2. Koroner Anjiyografi

Bu teknik ilk olarak Ludmer ve arkadaşları tarafından denenmiştir. İntrakoroner asetilkolin enjeksiyonuna verilen yanıt sağlıklı endotelde vazodilatasyondur. Fonksiyon bozukluğu olan koroner arterlerde ise tam tersi durum gelişir ve vazokonstriksiyon meydana gelir[148]. Bunun sebebi asetilkoline cevap olarak salınması gereken NO nun fonksiyonları bozulmuş koroner endotelyum tarafından karşılanamaması sonrası asetilkolinin vazokonstriktör etkisinin daha baskın hale gelmesidir.

### 2.10.2.2.2. Non-İnvaziv Teknikler

#### Pozitron Emülsiyon Tomografisi

Non-invaziv bir tetkiktir. Ancak pahalıdır. Kantitatif değerlendirme sağlar. Kardiyak kan akımının istirahat anında ve dipirimadol infüzyonu sonrası koroner arterlerde meydana gelen vazodilatasyon ve kan akımındaki artış işaretlenmiş oksijen ile ölçülür. Bu tetkikin hem maliyetli olması, hem de hastaların radyasyona maruz kalmasından ötürü bir tarama testi olarak kullanılması çok da uygun gözükmemektedir.

#### Akım Aracılı Dilatasyon

Endotel disfonksiyonunu ölçülebilir kılan basit, non-invaziv ve güvenilir bir metoddur. İlk olarak 1992 yılında Celermajer tarafından Akım aracılı dilatasyon tanımlanmıştır. Akım aracılı dilatasyon ile endotel disfonksiyonunun ölçüm tekniğinde temel rol alan mediyatör endotel kaynaklı Nitrik Oksittir. Önce oklüzyon oluşturulur. Hemen akabinde oklüzyon ortadan kaldırılır. Buna cevaben post-oklüziv hiperemi oluşturulur. Kan akış hızındaki artışa sekonder olarak endotel yüzeyinde shear stres gelişir.

Shear stres, gerilme stresi demektir. Hiperemik dönemde meydana gelen duvar gerilimi luminal mekanoseptörler vasıtasıyla endotel hücrelerine aktarılır. Ve buna cevap olarak endotel tabakasından NO gibi endotel kaynaklı dilatatör faktörler salınır. Endotel hücreleri shear strese maruz kaldığı zaman Potasyum kanalları aktive olarak hücre içerisine kalsiyum girişini tetiklerler. Bu dönemde Fosfokinaz-A nın da G-protein ekspresyonu

artar. Hücre içerisinde artan kalsiyum ise endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) enzimini aktive ederek NO oluşumunu başlatır. Oluşan NO tunika media tabakasına difüze olur. Burada da guanilat siklaz aktivasyonunu başlatarak vazorelaksasyonu tetikler ve bunun sonucunda NO bağımlı vazodilatasyon meydana gelir. Kalsiyumdan bağımsız vazodilatasyon mekanizması ise serin/treonin protein kinaz enzim aktivitesi ile eNOS fosforilasyonu ve NO üretimi sayesinde olur. Vasküler yatağın bu fonksiyonu yerine getirebilme kapasitesi endotel fonksiyonunu yansıtmaktadır.

Endotel kaynaklı NOS enziminden yoksun farelerde yapılan in-vitro çalışmalarda, FMD nin devam ettiği gözlenmiştir. Bu kobaylarda FMD'nin endotel kaynaklı prostanoitler aracılığı ile ortaya çıktığı farkedilmiştir[149]. Nitrik Oksit'in FMD üzerinde etkili tek mediyatör olmadığını düşündüren bu bulgu, Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör ya da bili, nmeyen birçok mediyatörün bu reaksiyonda rol aldığını düşündürmektedir.

FMD ölçüm sonucu, birçok çevresel ve lokal faktörden etkilenmektedir. Vazomotor reaktiviteyi ektikeyebilecek ortam sıcaklığı, beslenme alışkanlıkları, kullanılan ilaçlar, menstrüel siklus gibi birçok faktör ölçümü etkileyebilir. Bu nedenle FMD yapılacak ortam ortalama oda sıcaklığında sessiz ve loş ışık içeren bir ortam olmalıdır. Vazoaktif ilaçlar plazma yarı ömürlerinin 4 katı kadar süre önce kesilmiş olmalıdır. Hasta ölçümden 6 saat öncesinde yoğun yağlı beslenme, kafein ve sigaradan uzak olmalıdır.

Ölçüm yapılacak ultrasonografi cihazı en az 7 MHz frekansa sahip vasküler transduser içermelidir. 2 Boyutlu görüntüleme sağlamalı ve dahili EKG monitörizasyonu sağlamalıdır. Tercihen renkli ve spektral doppler görüntüleme yapmaya elverişli olmalıdır.

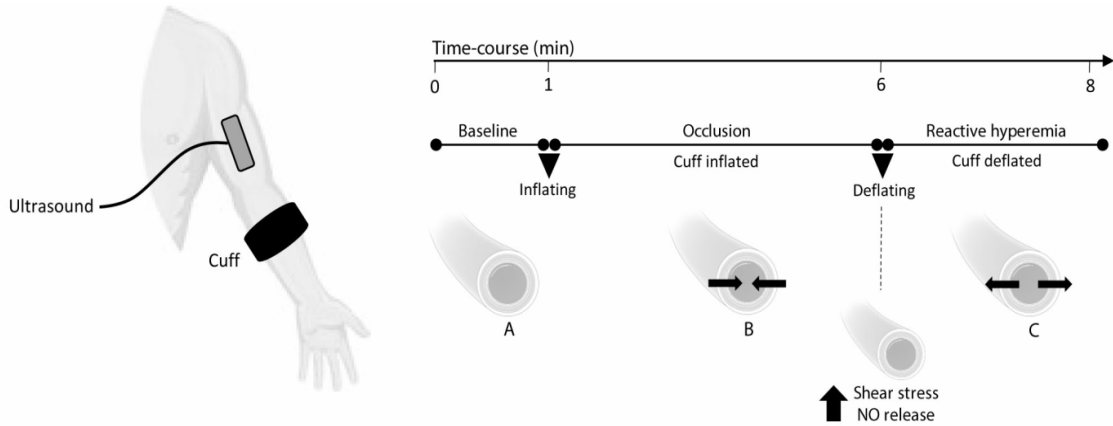
Ölçüm yapılacak hastanın kolu supin pozisyonda ve rahat olmalıdır. Brakial arter görüntülemesi antekubital fossa üzerinde longitudinal planda yapılmalıdır. Brakial arterin lateral duvarında daha net görüntü elde edebilmek için, arterin kesitsel değil uzunlamasına görüntüsünün düşürülmesi gerekir. 2D gri skala görüntülemeye ek olarak, M-Mod ya da A-Mod sürekli görüntüleme de kullanılabilir. Yine de 2D görüntüleme daha güvenli ölçümlere olanak sağlar. Ölçüm boyunca ölçüm yapılan bölgedeki belirgin anatomik yapılar (venler ya da mevcut plana düşen anatomik yapılar) bölgenin işaretlenerek hiperemi döneminde de aynı damar segmentinden ölçümün yapılmasına yardımcı olabilir[150].

## Endotel Bağımlı FMD

Endotel bağımlı FMD ölçümü için ön kolda brakiyal arter üzerinde bir akış stimulusu oluşturmak gerekir. Tansiyon manşonu antekübital fossa ya da ön kol üzerine yerleştirilir. Öncelikle brakial arterde bir istirahat görüntüsü elde edilir ve ölçüm yapılan segment işaretlenir. Daha sonra manşon suprasistolik basıncın yaklaşık 50 mmHg üzerine kadar şişirilerek ön kolun arteriyel doluşu engellenir. 5 dakika boyunca manşon şişirilmiş vaziyette bırakılır. Bu durum ön kolda iskemiye sebep olur ve otoregülatuar mekanizmalar devreye girerek vazodilatasyon oluşur. Manşon indirilince dilate damarlarda gerekli akımın devam edebilmesi için akım hızı ve miktarı artar. Vazodilatasyona yanıt olarak gelişen bu durum ise reaktif hiperemi evresi olarak adlandırılır. Hiperemi evresinde brakial arter shear strese maruz kalarak bir miktar daha dilate olur. Manşon indirildikten 60 saniye sonra arteriyel çap tekrar ölçülür. Tüm bu ölçümler eş zamanlı EKG monitörizasyonu eşliğinde yapılmalıdır. Tüm ölçümlerin diyastol sonunda yani R dalgasının başlangıcında yapılması uygundur[151].

Ölçümler aşağıdaki formülle hesaplanarak akım aracılı dilatasyon yüzdesi hesaplanır;

“Akım Aracılı Dilatasyon % = (Reaktif hiperemi sonrası arter çapı – İlk ölçülen arter çapı) / İlk ölçülen arter çapı”



**Resim-6:** NO:nitrik oksit A. Dinlenme süresinden sonra bazal arter çapı ölçülür. B. FMD testi için stimulus vasküler oklüzyon periyoduna bağlıdır. Bu anda, manşet 5 dakika boyunca sistolik değerlerin üzerinde şişirilir. C. Kolluk serbest bırakıldıktan sonra hiperemik evrede arteriyel çap ölçümü tekrar yapılır (45. ila 60. Sn) “Motriz, Rio Claro, v.22 n.1, p.3-11, Jan./Mar. 2016 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S1980-65742016000100001>”

Sonuç olarak FMD, ultrason eşliğinde yapılabilen, invaziv bir işlem gerektirmeyen basit bir tekniktir. 2010 yılında Inaba ve arkadaşlarının 5474 hastanın verileri ile yayımladıkları geniş bir meta analiz çalışmasında ve 2014 yılında Rouyanne T. Ras ve arkadaşlarının 14753 hastanın verileri ile yayımladıkları meta analizde FMD ölçümü ile kardiyovasküler risk faktörleri arasındaki ters ilişkiyi açıkça ortaya koymuşlardır.[152, 153] 2005 yılında Bots ve arkadaşlarının yaptığı çalışma B-mod ultrasonografi ve diğer non-invaziv endotel fonksiyonu değerlendirme testleri üzerinde 1992 ve 2001 yılları arasında yapılan çalışmaları irdelemektedir. Bu çalışmalarda elde edilen mutlak değerleri sınıflandırmaya çalışmışlardır. Bu çalışmada FMD değerlerini sağlıklı insanlarda %0, 20 - %19, 2 olduğu ancak büyük dilimin %7- %11 arasında olduğu, koroner kalp hastalarında %1, 3 ile %14 arasında değiştiği ancak büyük dilimin %3 ile %7 arasında olduğu, diyabetik hastalarda ise %0, 75 ile %12 arasında değiştiği ancak büyük dilimin yine %3 ile %5 arasında olduğunu göstermiştir.[154]

#### **2.10.2.2.3. Endotel Disfonksiyonunun Dolaşımdaki Belirteçleri**

##### **Asimetrik Dimetilarjinin (ADMA)**

Yapılan araştırmalar, ADMA ‘nın koroner arter hastalıkları, metabolik sendrom ve ateroskleroz ile ilişkisini ortaya koymuştur. ADMA, NOS enziminin substratı olan L-arjininin hücre içine girmesini engelleyerek NO sentezlenmesini engeller. Kısaca NOS inhibitörüdür. NO sentezi azaldığında vazokonstriktör mekanizmalar aktif hale gelerek endotel disfonksiyone hale gelir. ADMA renal atılıma tabidir. Bu nedenle renal yetmezlik tablosunda ADMA’nın kan seviyesi yükselerek KBY hastalarında endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur. Çoklu organ yetmezlikleri, KBY, DM ve insülin rezistansı, hiperhomosisteinem, tiroid fonksiyon bozuklukları ve hiperkolesterolemi gibi patolojiler ADMA yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur. Antioksidan kullanımı, plazma ADMA seviyelerini düşürmektedir. Plazma ADMA seviyesi için eşik değer 1, 75 mmMol/L olarak belirlenmiş olup, 2, 35 kat yükselmesi koroner arter hastalığı ile ilişkili gösterilmektedir.[155, 156]

##### **Von Willebrand Faktör (vWF)**

Vasküler endotelial hücreler tarafından sentez edilen depolanan ve salınan vWF, trombosit agregasyon ve adezyonunda görevli endojen bir maddedir. Yapılan çok sayıda çalışma yükselmiş vWF düzeylerinin endotel disfonksiyonu ile ilişkisini ortaya koymuştur.

Aterogenezis, iskemik kalp hastalığı, periferik vasküler hastalıklar, vaskülitler, sol ventriküler disfonksiyonu, serebrovasküler hastalıklar, derin ven trombozu ve trombogenezis ile yakın ilişkisi gösterilmiştir. Bununla birlikte, vWF, bir akut faz reaktanı olduğu için birçok durumda yükselebilir. vWF, sadece megakaryositler ve endotel hücrelerinde sentez edilen multimerik bir proteindir. vWF, plazmada faktör-8 'i taşır. Yine vWF, endotel hücre hasarı geliştiğinde subendotelial bölgenin fibrin ile sıvanmasını kordine eder. Dolaşımda vWF yarı ömrü yaklaşık 18 saattir.[157, 158]. vWF sentezi İn-vitro ve in-vivo şartlarda endotelial hücre hasarı ve endotelial stimülasyon veya disfonksiyon gelişen durumlarda yükselir. Ancak çoğu trombositte zengin endotelial hücrelerde sentez edildiğinden endotel disfonksiyonunun iyi bir göstergesi olduğu düşünülmektedir. Yine diyabetik hastalarda, mikroalbuminüri, kardiyovasküler patolojiler ve vWF seviyesi ile güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu da endotel disfonksiyonu ile vWF seviyesi arasındaki bağlantıyı göstermektedir.[159, 160]

### **Endotelin-1 (ET-1)**

Endotelin-1 ile NO arasındaki dengenin endotelin lehine kayması endotel disfonksiyonu geliştiği kabul görmektedir. ET-1 kardiyovasküler hastalıkları ağırlaştır eden bir faktördür. ET-1 sentezi mRNA ekspresyonu ile uyarılmaktadır. Yarı ömrü üzerine yapılan bir çalışmada aktinomisin-D ile mRNA transkripsiyonu inhibe edilmiş ve 15 dakika olarak ölçülmüştür. Bu da ET-1 mRNA'nın oldukça labil olduğunu göstermektedir. ET-1'in dolaşım konsantrasyonu sağlıklı insanlarda 1-2 pg/ml olarak tespit edilmiştir. ET-1'in lokal (otokrin ve parakrin) etkileri sistemik etkilerinden daha baskındır. Subaraknoid kanama, kardiyak iskemi, septik şok, kardiyogenik şok gibi durumlarda ve kronik hemodiyalize giren hastalarda ve reynaud hastalığında plazma ET seviyelerinde artış olduğu bildirilmiştir. Yine vasküler endotel hücre yaralanması, ET sentezini uyarmaktadır.[161-163]

### **Nitrik Oksit (NO)**

NO, L-arjinin amino asitinden NOS enzimi (tetrahidrobiopterin kofaktör) aracılığıyla sentezlenir. Vasküler endotelium tarafından sentezlenen NO, kan basıncının düzenlenmesi için damarların vazodilatör tonusundan sorumludur. Bu eylemlerini çözünebilir guanilat siklazın aktivasyonunu sağlayarak gerçekleştirir. NOS enzimi, birçok fizyolojik agonist, shear stres ile uyarılarak sentezi artabilir. Endotel disfonksiyonu ile azalmış NO seviyeleri ile yakın ilişki vardır.[164, 165]

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma, N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniğinde opere edilen hastalardan elde edilen veriler ile yapılmıştır. Çalışma için N.E.Ü. Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul (28.02.2018 Tarih ve 2018/160 Nolu Karar) ve T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumuna yapılan 02.03.2018 tarihli ve E.66051 sayılı başvuru ile 71146310-511.06-E.49682 sayı numaralı onay ile çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş gönüllü hasta onamı alınarak 2018 Mart – 2018 Mayıs ayı tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmamızın giderleri N.E.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) tarafından karşılandı. Çalışma 29 Mayıs 2018 tarihinde 50 hastaya ulaşıldığında sonlandırılmıştır.

#### Hasta Seçimi

Bu çalışmaya 18 yaş üstü ve 80 yaş hasta 50 hasta dahil edildi. Hastaların hepsine elektif şartlarda izole koroner arter bypass greftleme operasyonu (CABG) yapıldı. Hastalar iki gruba ayrıldı. Randomizasyon yöntemi olarak blok randomizasyon kullanıldı. 25'er hastadan oluşan iki homojen grup oluşturuldu. Çalışma prospektif olarak planlandı. Grup-1 (n: 25) hastalara kardiyopleji solüsyonu olarak Bretschneider–Histidin Triptofan Ketoglutarat Solüsyonu (Custodiol®), Grup-2 (n: 25) hastalara ise konvansiyonel soğuk kan kardiyoplejisi uygulandı. Çalışmadan dışlama kriterleri aşağıda belirtilmiş olup, bu kriterlere uymayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### Çalışmadan dışlama kriterleri:

- Kapak patolojisi olması
- Kronik Böbrek Yetmezliği (Kreatin değeri >2)
- Acil operasyona alınan hastalar
- Karaciğer Fonksiyon Bozukluğu Olan Hastalar
- İkinci kez opere edilecek olan hastalar (Redo)
- 18 yaş altı – 80 yaş üstü olan hastalar
- Kalp yetmezliği olan hastalar (Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu < %30)

- Serebro-Vasküler Hastalık öyküsü olan hastalar
- Karotis arter hastalığı olanlar
- CPR öyküsü olan hastalar.

### **Operasyon Öncesi Değerlendirme**

Hastalar kliniğimize yatırıldıktan sonra detaylı anamnezleri alınarak fizik muayeneleri yapıldı. Olgu rapor formuna preoperatif verileri kaydedildi. Hastaların preoperatif değerlendirilen verileri şu şekildedir; yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi (BMI), ilaç kullanımı (ACEİ, beta bloker, statin, diüretik ve ASA), eşlik eden patolojiler (diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, astım, periferik arter hastalığı). Daha sonrasında hastalar blok randomizasyon işlemine tabi tutularak rastgele grup-1 ya da grup-2 ye alındı.

Hastalardan preoperatif rutin tetkikler alındıktan sonra 8 saatlik açlığı takiben 22 derece ortamda loş ışık altında ve stimülan etkinin olmadığı bir odaya alınarak kılavuza uygun şekilde vasküler ultrasonografi cihazı ile FMD değerleri ölçülerek kayıt altına alındı. endotel fonksiyonlarını yansıtan ET-1, ADMA, vWF, NO değerleri için ve CK, CK-MB ve Troponin-I için kan örneği alındı. Yine eş zamanlı alınan kandan kan gazı çalışılarak laktat seviyeleri kayıt edildi.

### **Premedikasyon, Anestezi ve Operasyona Hazırlık**

Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra EKG elektrodları takılarak V5 göğüs derivasyonu ve D II standart derivasyonu izlenecek şekilde mönitörize edildi. Arteriyel oksijen satürasyonunun izlenmesi amacı ile pulse oksimetre probu sol el işaret parmağına takıldı. Uygun görülen bir periferik vene 16 veya 18 gauge kanül ile venöz, dominant olmayan üst ekstremitedeki radial artere 20 gauge kanül ile arteriyel kateterizasyon yapıldı. Hasta genel anestezi aldıktan sonra steril şartlarda sağ internal juguler vene Seldinger metodu ile santral venöz kateterizasyon uygulandı. Anestezi indüksiyonunda 2 mikrogram/kg fentanil sitrat, 3-5 mg/kg penthotal sodyum ve 0, 1 mg/kg pankronyum bromür intravenöz yoldan verildi. Daha sonrasında hastalar entübe edildi (7, 5-8 veya 8, 5 no endotrakeal tüple) ve mekanik ventilatöre bağlandı. İnhaler anestezi olarak gereğinde

sevofluran kullanıldı. Hastanın ısı takibini yapmak üzere rektal veya özofageal ısı problemleri yerleştirildi.

### **Cerrahi Teknik ve Miyokardiyal Koruma Stratejileri**

Hastalar, anestezi protokolü tamamlandıktan sonra uygun aseptasyon sağlanarak örtüldü ve median sternotomi yapıldı. Sol İnternal Mamariyan Arter (İMA) rutin olarak tüm hastalardan çıkarıldı ve preoperatif belirlenen stratejiye uygun olarak safen ven grefti eş zamanlı olarak hazırlandı. Uygun olan hastalarda radyal arter non-dominant koldan çıkarıldı. Radyal arter grefti çıkarılmadan önce Allen Testi yapıldı. İMA serbestleştirildikten sonra hasta uygun dozda heparinize edildi. ACT değeri 400 – 650 saniye arasında tutuldu. Bunun için 3-4 mg/kg dozunda heparinizasyon uygulandı. Perikard açıldı ve perikardiyal askı sutürleri kondu. Asendan aorta ve sağ atriyum apendiksine purse (kese ağzı) sutürleri kondu. Aynı bölgelerden hastanın kilosuna uygun olarak arteriyel kanülasyon ve two stage kanül kanül ile venöz kanülasyon yapılarak pompaya girildi. Yine aort köküne root kanülü yerleştirilerek hem venting hem de kardiyopleji gönderme işlemleri bu kanülden yapıldı. Tüm olgularda antegrad kardiyopleji verme yöntemi kullanıldı.

Tüm vakalarda hafif – orta sistemik hipotermi uygulandı (30 – 34 °C). Hipotermiyi sağlamak için su blanketi ve KPB ısı değiştiricisi kullanıldı. Hastaların vücut yüzey alanı hesaplanarak 2, 4 L/dk/m<sup>2</sup> hesabı ile hedef debiye ulaşıldı. Uygun sıcaklık, ACT değeri ve debiye erişildiğinde kross klemp konularak aort kökünden kardiyopleji solüsyonu verildi. İMA - LAD distal anastomozu yapılır iken ısıtma başlatıldı. Proksimal anastomozlar side klemp eşliğinde asendan aortada uygun alana yapıldı.

Grup – 1 hastalara kardiyopleji solüsyonu olarak antegrad Bretschneider–Histidin Triptofan Ketoglutarat Solüsyonu (Custodiol®) solüsyonu 15 ml/kg dozunda verildi. Cerrahi işlem tamamlandıktan sonra sıcak kardiyopleji verilene kadar ek doz verilmedi. Grup – 2 hastalara ise konvansiyonel soğuk kan kardiyopleji antegrad yoldan verilerek 15 ml/kg dozunda verildi. Grup -2 hastalarda diyastolik arrest sağlandıktan sonra 20 dakikada bir idame kardiyopleji hem antegrad, hem de distal anastomozu yapılan greftler aracılığı ile verildi. Her iki gruba kross klemp kaldırmadan hemen önce terminal sıcak kardiyopleji verildi.

Kan kardiyoplejisinin içeriği şu şekilde hazırlandı; 500 ml Nacl %0.9 içerisine 40 ml potasyum klorür, 40 ml Magnezyum sülfat, 10 ml sodyum bikarbonat, 5 ml kalsiyum glukonat eklendi ve 4:1 kan:kristaloid oranı ile karıştırılarak 4 dereceye kadar soğutulmuş olarak uygulandı.

Sol ventrikülün vent edilmesi işlemi aort köküne yerleştirilen root kanülü ile yapıldı. Proksimal anastomozların tamamlanmasını takiben kanama kontrolü yapıldı. Greftlerin ve anastomozların kontrolünden sonra kardiyak stabilite sağlanana dek aşamalı olarak debi azaltıldı ve önce venöz, sonra root kanülü ve en son arteriyel kanül çekilerek KPB sonlandırılmıştır. Heparinin protamin sülfat ile nötralizasyonu 100 ünite heparin için 1 mg protamin hesabı ile yapılarak drenler kondu ve hasta kapatılarak operasyon sonlandırılmıştır.

Tüm bu süreç boyunca yapılan heparin dozu, ortalama ACT değeri, Nötralizan protamin dozu, kalbin kross klempt sonrası kaç saniyede durduğu, pompa çıkışı ACT değeri, KPB süresi, Aortik klempt süresi, Isı değerleri, Side Klempt süresi, Kalbin tekrar çalışma şekli (paceing, spontan, fibrile), İntraoperatif idrar miktarı, Kan ürünü ve otolog kan ürünü kullanımı kayıt altına alınmıştır.

### **Postoperatif Takip**

Operasyon tamamlanmasını takiben mobilizasyona hazırlanan hastaların hepsi, entübe halde Yoğun Bakım ünitemize alındı. Ventilatöre bağlanan hastalara EKG, saturasyon ve arteriyel basınç monitörizasyonu yapıldı. Uygun weaning kriterlerine sahip hastalar, “Türk Yoğun Bakım Derneği Weaning Rehberi” gözetilerek uygun koşulları sağladıklarında ve hemodinamik stabilizasyon sağlanarak ve drenaj takibi ile değerlendirilerek gecikmeden ekstübe edildiler. Postoperatif 0. Gün 2 şer saat ara ile alınan arteriyel kan gazı ile yakından takip edilerek uygun medikal manüplasyonlar yapıldı. Hemodinamik stabilizasyonu tam sağlanmış, respiratuar kapasitesi yeterli görülen hastalar postoperatif 1. gün itibari ile uygun zamanda postoperatif hasta servisine alındılar. Hastalar servise verilmeden önce arteriyel monitörizasyonlarının yapıldığı radyal arter kanülleri çekildi. Takiben santral venöz kataterleri çekildi. Drenajlarına göre toraks ve mediasten drenleri günlük drenaj 100 cc nin altına düşene kadar beklenerek çekildi. Aldığı – Çıkardığı takibi gerekliliği ortadan kalkınca idrar sondaları alındı. Tüm hastalar, en erken postoperatif 5. günde olmak üzere klinik stabilizasyonu sağlanarak şifa ile taburcu

edildiler. Tüm bu süreç içinde “2017 EACTS/EACTA Yetişkin Kalp Cerrahisinde Kan Yönetimi” kılavuzuna uygun şekilde gerekli kan ürün replasmanları yapılarak kayıt altına alındı.

### **Numunelerin Alınması, Ölçümler ve Verilerin Toplanması**

#### **Kan Numunelerinin Çalışılması**

Çalışmaya dahil edilen hastaların hastaneye yatış kan numunesinin alınmasını takiben, cerrahi sonrası yoğun bakım ünitesine alınması sonrası, taburculuğa kadar toplam 4 kez postoperatif kan numunesi alındı. Birinci numune postoperatif 6. Saatte (postoperatif 0. Gün), ikinci numune postoperatif birinci gün, üçüncü numune postoperatif 3. Gün ve dördüncü numune postoperatif 5. Gün alındı.

Alınan kan numunelerinde değerlendirilen biyokimyasal ve hematolojik parametreler şu şekildedir; Htc, Hgb, Wbc, Plt, Bun, Kreatinin, AST, ALT ALP, LDH, Amilaz, Lipaz, Total Bilirubin, Direk Bilirubin, Fibrinojen, D-dimer, CPK, CK-MB, Troponin-I. Bu değerler için alınan numuneler alındığı an çalışılarak kayıt altına alındı. Eş zamanlı olarak alınan kan numunesinin bir kısmı heparinli enjektöre aktarılarak kan gazı cihazında (Radiometer ABL 700 – Kopenhag, Danimarka) laktat seviyeleri ölçülerek kayıt altına alındı. Biyokimyasal analizler ABBOTT ARTHITECH C16000 (Şikago, ABD) marka cihaz kullanılarak yapıldı. Hematolojik analizler ise SYSMEX-XN-1000 marka cihaz ile, D-dimer ve fibrinojen ölçümleri ise STAR EVOLUTION marka cihaz kullanılarak yapıldı.

Endotel disfonksiyonunu belirlemek için ise yine eş zamanlı olarak NO, ET-1, ADMA ve VWF serum seviyelerinin ölçülmesi planlandı. Bu numuneler ayrı bir biyokimya tüpüne alınarak soğuk zincir ile hızla biyokimya laboratuvarına ulaştırıldı. Kan numunelerinin santrifüj edilmesiyle elde edilen serumlar, -80°C'de analiz edilinceye kadar saklandı. Çalışmada serumda, Human ET-1(Endothelin 1, katalog No: E-EL-H0064), Human VWF(Von Willebrand Factor, katalog No: E-EL-H2168), ADMA(Asymmetrical Dimethylarginine, katalog No:E-EL-0042) düzeyleri elisa (Enzyme-linked immunosorbent assay technique) yöntemi ile ölçüldü. Tıbbi Biyokimya Araştırma Laboratuvarında bulunan BioTek marka mikropate strip yıkayıcı (ELx50) ve mikropate absorbans okuyucu cihazları kullanıldı

Asimetrik Dimetilarjinin: Elabscience E-EL-0042 (USA), Elisa Metodu

Endotelin-1: Human ET-1 Elabscience E-EL-H0064 (USA), Elisa Metodu

Von Willebrand Faktör: Human VWF Elabscience E-EL-H2168 (USA), Elisa Metodu

### **Akım Aracılı Dilatasyon (FMD) Ölçümü**

Endotel fonksiyonunun bir diğer göstergesi olan endotel bağımlı akım aracılı dilatasyon (FMD) ölçümü ise, Preoperatif dönemde, Postoperatif 1. Gün ve postoperatif 5. Gün olmak üzere toplam üç kez ölçülerek kayıt altına alındı. FMD ölçümü 6 saatlik açlık sonrası, hastanın dominant kolundan yapıldı. Radyal arter çıkarılan olgularda ise diğer kol değerlendirildi. Ölçümlerde, 2010 yılında Ryan A. ve arkadaşları tarafından yayımlanan “Akım Aracılı Dilatasyonun Ultrasonografik Değerlendirilmesi” başlıklı eğitim makalesi ve Coretti C. ile arkadaşlarının 2002 yılında yayımladıkları “ Brakial Arterden Ölçülen Endotel Bağımlı Akım Aracılı Dilatasyon Ölçüm Kılavuzu” makalesindeki ilkeler göz önüne alınarak yapıldı.[151, 166]. Ultrasonografi cihazı olarak Mindray M7 Premium (İngiltere) kullanıldı. Brakiyal arter uzun planda antekubital fossanın 5-10 cm yukarısında görüntülendi. Ölçüm yeri asetat kalem ile işaretlenerek tüm ölçümlerin aynı arter segmentinden yapılması sağlandı. Bazal damar çapı ölçüldükten sonra, antekubital fossanın 20 cm yukarısına yerleştirilen manşon, hastanın sistolik kan basıncının 60 mmHg yukarısına kadar şişirilerek 5 dakika beklenildi. Manşon indirildikten 1 dakika sonra, hiperemisonrası damar çapı ölçüldü. Tüm ölçümler, EKG de R dalgasının başlangıcında yapılarak diyastol sonunda ölçüldü. Aşağıdaki formülde değerler yerine konarak FMD% değişimi hesaplandı

“FMD % değişim= (Reaktif hiperemi sonrası arter çapı – İlk ölçülen arter çapı) / İlk ölçülen arter çapı”

Yine her iki grup için hastaların drenleri çekilene dek gelen toplam drenajı toplanarak kayıt altına alınmıştır. Hastalara kan ürün replasmanı ünite olarak hesaplanmış, toplam idrar miktarı ise idrar sondaları alınana dek ml/gün olarak kayıt edilmiştir. Hastaların inotrop destek ihtiyacı ise postoperatif 0. Ve 1. Günlerindeki ortalaması alınarak mikrogram/kg /gün olarak hesaplanmış, ekstübasyon süresi ve yoğun bakım ünitesinde

kalış süresi saat olarak kaydedilmiştir. Postoperatif taburculuk süreleri ise gün olarak kayıt altına alınmıştır.

Postoperatif dönemde gelişebilecek komplikasyonlar 6 gruba ayrılmıştır. Renal, Pulmoner, Nörolojik, Postoperatif Aritmi, Antibiyoterapi revizyonu gerekliliği ve enfeksiyon, gastro-intestinal komplikasyonlar kayıt altına alınarak incelenmiştir.

### **İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 (IBM® Inc, Chicago, ABD) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma şeklinde özetlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılımına uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov–Smirnov, Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak incelendi. Normalite analizleri sonucunda hiçbir numerik değişkenin normal dağılıma uymadığı görülmüştür. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenler iki grup arasında Mann Whitney U testi, grup içinde ise Wicoxon Signed Rank testi ile karşılaştırıldı. Ordinal verilerin karşılaştırılmasında ki-kare analizi kullanılmıştır. Çalışmadaki istatistiksel analizlerde p değeri 0.05’in altındaki karşılaştırmalar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

#### 4. BULGULAR

##### Sosyodemografik ve klinik özellikler

Hastaların ortalama yaşı  $61.4 \pm 8.6$  yılı (median 62 yıl, 39-77 yıl aralığında). Hastalarda erkek: kadın oranı 4'tü. Ortalama VKİ  $28.7 \pm 4.0$ 'dı (median 28.1, 22.3-39.1 aralığında). Hastaların ortalama EF'si  $\%53.9 \pm 5.6$ 'ydı (median %55, %42-65 aralığında).

Kardiyopleji yöntemleri arasında yaş ( $p=0.183$ ), cinsiyet ( $p=0.480$ ), VKİ ( $p=0.140$ ) ve EF ( $p=0.771$ ) açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak soğuk kan kardiyoplejisi grubunda kardiyopleji için daha yüksek volümde ajan tercih edilmişti ( $p<0.001$ ).

**Tablo-3:** Sosyodemografik ve klinik özellikler

|                                                                |                    | Bretschneider<br>HTK | Soğuk kan<br>kardiyoplejisi | p      |
|----------------------------------------------------------------|--------------------|----------------------|-----------------------------|--------|
| <b>Yaş (ort <math>\pm</math> ss)*</b>                          | (yıl)              | $60.1 \pm 7.8$       | $62.7 \pm 9.4$              | 0.183  |
| <b>Cinsiyet (n (%))**</b>                                      | Erkek              | 19 (76)              | 21 (84)                     | 0.480  |
|                                                                | Kadın              | 6 (24)               | 4 (16)                      |        |
| <b>VKİ (ort <math>\pm</math> ss)*</b>                          | Kg/cm <sup>2</sup> | $29.7 \pm 4.3$       | $27.8 \pm 3.4$              | 0.140  |
| <b>EF (ort <math>\pm</math> ss)*</b>                           | (%)                | $54.0 \pm 5.7$       | $53.8 \pm 5.6$              | 0.771  |
| <b>Verilen kardiyopleji miktarı (ort <math>\pm</math> ss)*</b> | (cc)               | $1285 \pm 196$       | $1838 \pm 344$              | <0.001 |

\*Mann Whitney U testi

\*\*Ki-kare testi

Kardiyopleji yöntemleri arasında, hastaların kullandığı ilaçlar arasında ACE inhibitörü ( $p=0.544$ ), B bloker ( $p=0.149$ ), statin ( $p=0.370$ ), diüretik ( $p=0.747$ ) ve aspirin ( $p=0.297$ ) kullanımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Benzer şekilde gruplar arasında komorbid hastalıkların dağılımı açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Grupların HbA1C değerleri benzerdi ( $p=0.454$ ).

**Tablo-4:** Kullanılan medikal tedaviler ve komorbid hastalıklar

|                             | Bretschneider<br>HTK | Soğuk kan<br>kardiyoplejisi | p     |
|-----------------------------|----------------------|-----------------------------|-------|
| <b>Medikal tedaviler</b>    |                      |                             |       |
| <b>ACE inhibitörü (+)</b>   | 16 (64)              | 18 (72)                     | 0.544 |
| <b>B bloker (+)</b>         | 23 (92)              | 25 (100)                    | 0.149 |
| <b>Statin (+)</b>           | 10 (40)              | 7 (28)                      | 0.370 |
| <b>Diüretik (+)</b>         | 7 (28)               | 6 (24)                      | 0.747 |
| <b>Aspirin (+)</b>          | 22 (88)              | 24 (96)                     | 0.297 |
| <b>Komorbid hastalıklar</b> |                      |                             |       |
| <b>Tip 2 DM (+)</b>         | 12 (48)              | 13 (52)                     | 0.777 |
| <b>HbA1C (ort ± ss) (%)</b> | 7.2 ± 1.9            | 7.9 ± 2.7                   | 0.454 |
| <b>HT (+)</b>               | 17 (68)              | 12 (48)                     | 0.152 |
| <b>HLP (+)</b>              | 9 (36)               | 12 (48)                     | 0.390 |
| <b>KOAH (+)</b>             | 3 (12)               | 3 (12)                      | 1.000 |
| <b>PAH (+)</b>              | 0                    | 0                           | 1.000 |

*\*Ki-kare testi*

Bretschneider HTK grubunda ortalama heparin dozu  $30.120 \pm 5.174$  IU, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda  $28.260 \pm 3.565$  IU'di. Gruplar arasında heparin dozu açısından farklılık yoktu ( $p=0.202$ ).

Bretschneider HTK grubunda heparin nötralizasyonu için kullanılan ortalama protamin dozu  $30.960 \pm 5.175$  mg, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise  $31.800 \pm 4.536$  mg kullanılmıştı.

Bretschneider HTK grubunda ortalama ACT değeri  $478 \pm 55$  sn, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise  $498 \pm 57$  sn'di. Gruplar arasında ACT değeri açısından farklılık izlenmedi ( $p=0.157$ ).

Bretschneider HTK grubunda pompa çıkışı ortalama ACT değeri  $114 \pm 6$  sn, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise  $112 \pm 12$  sn'di. Gruplar arasında pompa çıkışı ACT değeri açısından farklılık izlenmedi ( $p=0.259$ ).

Bretschneider HTK grubunda aort klemp süresi  $54.5 \pm 15.4$  sn, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise  $49.7 \pm 10.9$  sn'ydı. Gruplar arasında aort klemp süresi açısından farklılık izlenmedi ( $p=0.491$ ).

Bretschneider HTK grubunda kardiyopulmoner bypass süresi  $94.2 \pm 23.7$  dk, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise  $93.3 \pm 21.1$  dk'ydı. Gruplar arasında kardiyopulmoner bypass süresi açısından farklılık izlenmedi ( $p=0.719$ ).

Bretschneider HTK grubunda en düşük kardiyopulmoner bypass ısı  $31.5 \pm 0.5$  °C, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise  $31.3 \pm 0.9$  °C'ydı. Soğuk kan kardiyopleji grubunda en düşük ısı ortalaması Bretschneider HTK grubundan daha düşüktü ( $p=0.041$ ).

Bretschneider HTK grubunda ortalama kardiyopulmoner bypass ısı  $31.9 \pm 0.8$  °C, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise  $31.7 \pm 0.5$  °C'ydı. Gruplar arasında ortalama kardiyopulmoner bypass ısı açısından farklılık izlenmedi.

Bretschneider HTK grubunun %36'sında cerrahi sonrası kalp spontan çalışırken, %64'ünde fibrile şekilde çalışmıştı. Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda bu oranlar sırasıyla %68 ve %32'ydı. Spontan çalışma şekli soğuk kan kardiyoplejisi grubunda daha fazlaydı ( $p=0.024$ ).

Bretschneider HTK grubunda kardiyak arest süresi  $38.3 \pm 10.4$  sn, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise  $39.9 \pm 18.4$  sn'ydı. Gruplar arasında kardiyak arrest süresi açısından farklılık izlenmedi ( $p=0.961$ ).

Bretschneider HTK grubunda intraoperatif idrar volümü  $385 \pm 242$  cc, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise  $339 \pm 126$  cc'ydı. Gruplar arasında intraoperatif idrar volümü açısından farklılık izlenmedi ( $p=0.876$ ).

Bretschneider HTK grubunda intraoperatif kan ürünü kullanım sıklığı %4, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise %8'di. Gruplar arasında intraoperatif kan ürünü kullanımı açısından farklılık izlenmedi ( $p=0.600$ ). Bretschneider HTK grubunda soğuk kan kardiyoplejisi grubundan daha fazla olog kan ürünü kullanılmıştı ( $p=0.039$ ).

Gruplar arasında koroner lezyon sayısı ( $p=0.734$ ), bypass sayısı ( $p=0.578$ ), ve IMA kullanımı ( $p=1.000$ ) açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

**Tablo-5:** Operasyonla ilişkili klinik özellikler

|                                     | Bretschneider<br>HTK | Soğuk kan<br>kardiyoplejisi | p            |
|-------------------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------|
| Heparin dozu (IU)*                  | 30.120 ± 5.174       | 28.260 ± 3.565              | 0.202        |
| Protamin dozu (mg) *                | 30.960 ± 5.175       | 31.800 ± 4.536              | 0.503        |
| ACT (sn)*                           | 478 ± 55             | 498 ± 57                    | 0.157        |
| Pompa çıkışı ACT değeri *           | 114 ± 6              | 112 ± 12                    | 0.259        |
| Aort klemp süresi (sn)*             | 54.5 ± 15.4          | 49.7 ± 10.9                 | 0.491        |
| Kardiyopulmoner bypass süresi (dk)* | 94.2 ± 23.7          | 93.3 ± 21.1                 | 0.719        |
| Isı en düşük CPB (°C)*              | 31.5 ± 0.5           | 31.3 ± 0.9                  | <b>0.041</b> |
| Ortalama ısı CPB (°C)*              | 31.9 ± 0.8           | 31.7 ± 0.5                  | 0.159        |
| Sıde klemp süresi (dk)*             | 19.8 ± 11.7          | 21.2 ± 11.6                 | 0.854        |
| Kalp çalışma şekli **               |                      |                             | <b>0.024</b> |
| Spontan                             | 9 (36)               | 17 (68)                     |              |
| Fibrile                             | 16 (64)              | 8 (32)                      |              |
| Kardiyak arest süresi (sn)*         | 38.3 ± 10.4          | 39.9 ± 18.4                 | 0.961        |
| İnop idrar miktarı (cc)*            | 385 ± 242            | 339 ± 126                   | 0.876        |
| İnop kan ürünü kullanımı (+)**      | 1 (4)                | 2 (8)                       | 0.600        |
| Otolog kan ürünü kullanımı (IU)*    | 1.4 ± 0.9            | 0.8 ± 0.9                   | <b>0.039</b> |
| Koroner lezyon sayısı*              | 3.0 ± 0.7            | 3.1 ± 0.7                   | 0.734        |
| LAD*                                | 1 ± 0                | 1 ± 0                       | 1.000        |
| CX*                                 | 1.1 ± 0.3            | 1.2 ± 0.4                   | 0.445        |
| RCA*                                | 1.2 ± 0.4            | 1.1 ± 0.3                   | 0.445        |
| Bypass sayısı*                      | 3.0 ± 0.7            | 3.1 ± 0.7                   | 0.578        |
| IMA kullanımı **                    | 25 (100)             | 25 (100)                    | 1.000        |

\*Mann Whitney U testi \*\*Ki-kare testi

\*\*\*ACT; activated clotting time, CPB; cardiopulmer bypass, inop; intraoperatif, LAD; left anterior descending, CX; circumflex, RCA; right coroner artery

#### 4.1. Grup İçi Analizler

Bretschneider HTK grubunda, Hb ve Hct seviyesi postop 0.günde preop döneme kıyasla, postop 1. günde postop 0. güne kıyasla anlamlı derecede azalma gösterirken, postop 5.günde postop 3. güne kıyasla anlamlı artış göstermişti. WBC sayısı postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış gösterirken, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla anlamlı azalma göstermişti. PLT sayısı postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı artış göstermişti.

Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda, Hb ve Hct seviyesi postop 0.günde preop döneme kıyasla, postop 1. günde postop 0. güne kıyasla anlamlı derecede azalma göstermişti. WBC sayısı postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış gösterirken, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma göstermişti. PLT sayısı postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı azalma gösterirken, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı artış göstermişti.

Tablo-6: Tam kan sonuçlarının grup içi analizi

|                            | Preop      | p      | Postop 0.gün | p     | Postop 1.gün | p      | Postop 3.gün | p      | Postop 5.gün |
|----------------------------|------------|--------|--------------|-------|--------------|--------|--------------|--------|--------------|
| Bretschneider HTK          |            |        |              |       |              |        |              |        |              |
| Hb (g/dL)*                 | 12.7 ± 1.5 | <0.001 | 10.7 ± 1.0   | 0.001 | 9.9 ± 0.9    | 0.412  | 10.0 ± 0.7   | 0.011  | 10.4 ± 0.7   |
| Hct (%)*                   | 39.0 ± 4.0 | <0.001 | 32.5 ± 3.2   | 0.003 | 30.3 ± 3.1   | 0.954  | 30.3 ± 2.4   | 0.006  | 31.8 ± 2.4   |
| WBC (10 <sup>3</sup> /μL)* | 6.8 ± 1.6  | <0.001 | 12.3 ± 3.5   | 0.732 | 12.4 ± 3.6   | <0.001 | 10.1 ± 2.7   | 0.484  | 9.5 ± 1.3    |
| PLT (10 <sup>3</sup> /μL)* | 228 ± 72   | 0.253  | 221 ± 50     | 0.071 | 206 ± 49     | 0.001  | 232 ± 52     | 0.002  | 263 ± 57     |
| Soğuk kan kardiyoplejisi   |            |        |              |       |              |        |              |        |              |
| Hb (g/dL)*                 | 13.4 ± 1.5 | <0.001 | 10.1 ± 1.2   | 0.044 | 9.5 ± 2.2    | 0.619  | 9.8 ± 0.7    | 0.103  | 10.1 ± 0.7   |
| Hct (%)*                   | 41.0 ± 4.9 | <0.001 | 30.6 ± 4.0   | 0.018 | 29.3 ± 3.6   | 0.979  | 29.4 ± 2.4   | 0.183  | 30.2 ± 2.6   |
| WBC (10 <sup>3</sup> /μL)* | 9.0 ± 2.2  | <0.001 | 13.0 ± 4.0   | 0.187 | 12.2 ± 3.6   | 0.389  | 12.9 ± 4.5   | 0.010  | 10.7 ± 2.9   |
| PLT (10 <sup>3</sup> /μL)* | 227 ± 56   | 0.001  | 196 ± 67     | 0.609 | 187 ± 54     | 0.563  | 188 ± 47     | <0.001 | 237 ± 59     |

\*Wilcoxon Signed Rank testi - \*\* Hb; hemoglobin, Hct; hamatokrit, WBC; White blood cell, PLT; platelet

Bretschneider HTK grubunda BUN değeri postop 0.günde preop döneme kıyasla artış gösterirken, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma göstermişti. Kreatinin seviyesinde, postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlendi. AST seviyesinde, postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi. ALT seviyesinde, postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı azalma izlenirken, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı artış izlendi. ALP seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla azalırken, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla artış görüldü. LDH seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla artış görülürken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla azalma izlendi. Amilaz seviyelerinde hiçbir zaman noktasında anlamlı farklılık izlenmedi. Lipaz seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla azalma görülürken, postop 3.günde, postop 1.güne kıyasla anlamlı artış görüldü. Total ve direkt bilirubin seviyesinde, postop 0.günde preop döneme kıyasla artış görülürken, postop 1.günde, postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde, postop 1.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi.

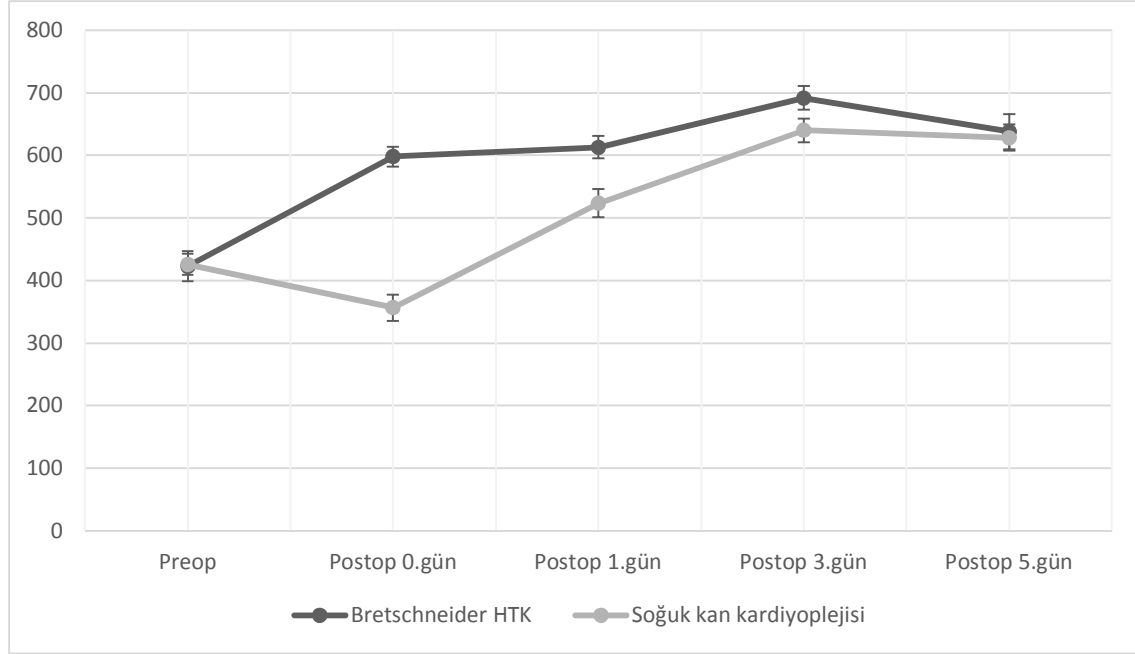
Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda, BUN değeri postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla anlamlı artış görüldü. Kreatinin seviyesi hiçbir zaman noktasında farklılık göstermedi. AST seviyesinde, postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış görülürken, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi. ALT seviyesi hiçbir zaman noktasında farklılık göstermedi. ALP seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla azalma görülürken, postop 3.günde, postop 1.güne kıyasla anlamlı artış izlendi. LDH seviyelerinde, postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış görülürken, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi. Amilaz seviyelerinde, postop 3.günde, postop 1.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi. Lipaz seviyelerinde postop 0.günde preop döneme, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla artış izlendi. Total ve direkt bilirubin seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla artış görülürken, postop 1.günde postop 0.güne, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi.

**Tablo-7:** Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin grup içi analizi

|                                 | Yatış    | p                | Postop<br>0.gün | p                | Postop<br>1.gün | p                | Postop<br>3.gün | p            | Postop<br>5.gün |
|---------------------------------|----------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|--------------|-----------------|
| <b>Bretschneider HTK</b>        |          |                  |                 |                  |                 |                  |                 |              |                 |
| <b>BUN</b>                      | 42.7 ±   | <b>&lt;0.001</b> | 52.1 ±          | 0.112            | 58.3 ±          | <b>0.001</b>     | 51.5 ±          | <b>0.001</b> | 44.3 ±          |
| <b>(mg/dL)</b>                  | 13.3     |                  | 14.1            |                  | 20.0            |                  | 17.8            |              | 12.5            |
| <b>Kreatinin</b>                | 0.92 ±   | <b>0.045</b>     | 0.98 ±          | 0.216            | 1.01 ±          | 0.527            | 0.90 ±          | 0.445        | 0.86 ±          |
| <b>(mg/dL)</b>                  | 0.24     |                  | 0.26            |                  | 0.55            |                  | 0.27            |              | 0.15            |
| <b>AST (U/L)</b>                | 24.5 ±   | <b>&lt;0.001</b> | 40.4 ±          | <b>&lt;0.001</b> | 30.4 ±          | 0.617            | 30.3 ±          | 0.179        | 36.3 ±          |
|                                 | 11.5     |                  | 17.6            |                  | 19.2            |                  | 19.0            |              | 33.0            |
| <b>ALT (U/L)</b>                | 30.6 ±   | <b>0.043</b>     | 26.4 ±          | <b>&lt;0.001</b> | 22.0 ±          | 0.968            | 23.9 ±          | <b>0.046</b> | 33.7 ±          |
|                                 | 18.5     |                  | 14.0            |                  | 15.0            |                  | 15.8            |              | 35.8            |
| <b>ALP (U/L)</b>                | 95.4 ±   | <b>&lt;0.001</b> | 69.0 ±          | 0.699            | 67.3 ±          | <b>0.001</b>     | 89.3 ±          | 0.374        | 92.6 ±          |
|                                 | 74.1     |                  | 43.5            |                  | 25.2            |                  | 50.3            |              | 54.9            |
| <b>LDH (U/L)</b>                | 243 ± 46 | <b>&lt;0.001</b> | 422 ±           | <b>0.006</b>     | 354 ±           | 0.375            | 323 ±           | 0.872        | 319 ±           |
|                                 |          |                  | 124             |                  | 113             |                  | 49              |              | 88              |
| <b>Amilaz</b>                   | 56.2 ±   | 0.397            | 168 ±           | 0.179            | 186 ±           | 0.721            | 69.4 ±          | 0.346        | 59.5 ±          |
| <b>(U/L)</b>                    | 20.8     |                  | 278             |                  | 488             |                  | 61.1            |              | 41.6            |
| <b>Lipaz (U/L)</b>              | 20.6 ±   | <b>0.011</b>     | 15.1 ±          | 0.738            | 14.7 ±          | <b>&lt;0.001</b> | 36.1 ±          | 0.797        | 38.1 ±          |
|                                 | 11.0     |                  | 12.3            |                  | 10.9            |                  | 29.4            |              | 34.2            |
| <b>T. Bilirubin</b>             | 0.77 ±   | <b>0.001</b>     | 1.04 ±          | <b>0.002</b>     | 0.78 ±          | <b>0.025</b>     | 0.65 ±          | 0.235        | 0.60 ±          |
| <b>(mg/dL)</b>                  | 0.32     |                  | 0.47            |                  | 0.37            |                  | 0.23            |              | 0.23            |
| <b>D. Bilirubin</b>             | 0.28 ±   | <b>0.002</b>     | 0.40 ±          | <b>0.037</b>     | 0.34 ±          | <b>0.006</b>     | 0.27 ±          | 0.109        | 0.25 ±          |
| <b>(mg/dL)</b>                  | 0.13     |                  | 0.19            |                  | 0.13            |                  | 0.10            |              | 0.08            |
| <b>Soğuk kan kardiyoplejisi</b> |          |                  |                 |                  |                 |                  |                 |              |                 |
| <b>BUN</b>                      | 40.0 ±   | 0.360            | 42.7 ±          | <b>0.048</b>     | 45.7 ±          | <b>0.022</b>     | 50.2 ±          | 0.544        | 49.0 ±          |
| <b>(mg/dL)</b>                  | 9.4      |                  | 13.8            |                  | 12.6            |                  | 14.9            |              | 14.6            |
| <b>Kreatinin</b>                | 0.91 ±   | 0.567            | 0.96 ±          | 0.988            | 0.94 ±          | 0.135            | 0.88 ±          | 0.449        | 0.85 ±          |
| <b>(mg/dL)</b>                  | 0.15     |                  | 0.24            |                  | 0.21            |                  | 0.16            |              | 0.18            |
| <b>AST (U/L)</b>                | 26.4 ±   | <b>&lt;0.001</b> | 41.7 ±          | 0.360            | 39.4 ±          | <b>0.022</b>     | 34.0 ±          | 0.456        | 33.2 ±          |
|                                 | 13.5     |                  | 14.0            |                  | 18.8            |                  | 21.4            |              | 24.6            |
| <b>ALT (U/L)</b>                | 28.1 ±   | 0.432            | 28.2 ±          | 0.909            | 30.7 ±          | 0.297            | 28.2 ±          | 0.296        | 32.2 ±          |
|                                 | 15.8     |                  | 23.5            |                  | 23.5            |                  | 20.8            |              | 28.9            |
| <b>ALP (U/L)</b>                | 77.1 ±   | <b>&lt;0.001</b> | 56.5 ±          | 0.142            | 59.9 ±          | <b>0.001</b>     | 85.3 ±          | 0.423        | 79.5 ±          |
|                                 | 47.6     |                  | 22.7            |                  | 24.9            |                  | 70.5            |              | 53.2            |
| <b>LDH (U/L)</b>                | 294 ± 87 | <b>&lt;0.001</b> | 405 ±           | 0.093            | 382 ±           | <b>0.041</b>     | 338 ±           | 0.925        | 331 ±           |
|                                 |          |                  | 116             |                  | 143             |                  | 110             |              | 112             |
| <b>Amilaz</b>                   | 57.7 ±   | 0.819            | 73.6 ±          | 0.647            | 111 ±           | <b>0.003</b>     | 46.7 ±          | 0.313        | 45.8 ±          |
| <b>(U/L)</b>                    | 14.1     |                  | 69.7            |                  | 123             |                  | 28.8            |              | 20.5            |
| <b>Lipaz (U/L)</b>              | 31.0 ±   | <b>0.025</b>     | 35.9 ±          | 0.668            | 25.6 ±          | 0.420            | 19.6 ±          | <b>0.008</b> | 29.6 ±          |
|                                 | 29.6     |                  | 102             |                  | 52.1            |                  | 15.8            |              | 25.2            |
| <b>T. Bilirubin</b>             | 0.68 ±   | <b>0.017</b>     | 0.92 ±          | <b>0.002</b>     | 0.75 ±          | <b>0.015</b>     | 0.61 ±          | 0.511        | 0.58 ±          |
| <b>(mg/dL)</b>                  | 0.38     |                  | 0.68            |                  | 0.49            |                  | 0.31            |              | 0.29            |
| <b>D. Bilirubin</b>             | 0.24 ±   | <b>&lt;0.001</b> | 0.38 ±          | 0.072            | 0.33 ±          | <b>0.038</b>     | 0.27 ±          | 0.230        | 0.26 ±          |
| <b>(mg/dL)</b>                  | 0.11     |                  | 0.31            |                  | 0.22            |                  | 0.12            |              | 0.11            |

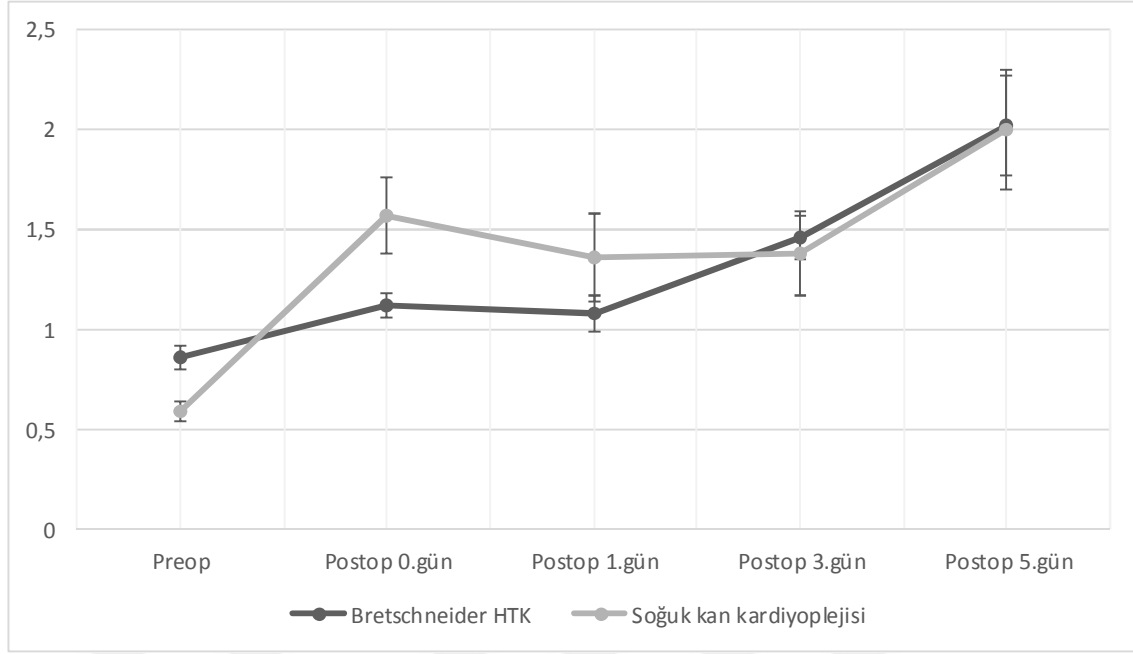
*\*Wilcoxon Signed Rank testi*

Fibrinolitik aktivitenin önemli bir göstergesi olan fibrinojen Bretschneider HTK grubunda, fibrinojen seviyesinde postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi.



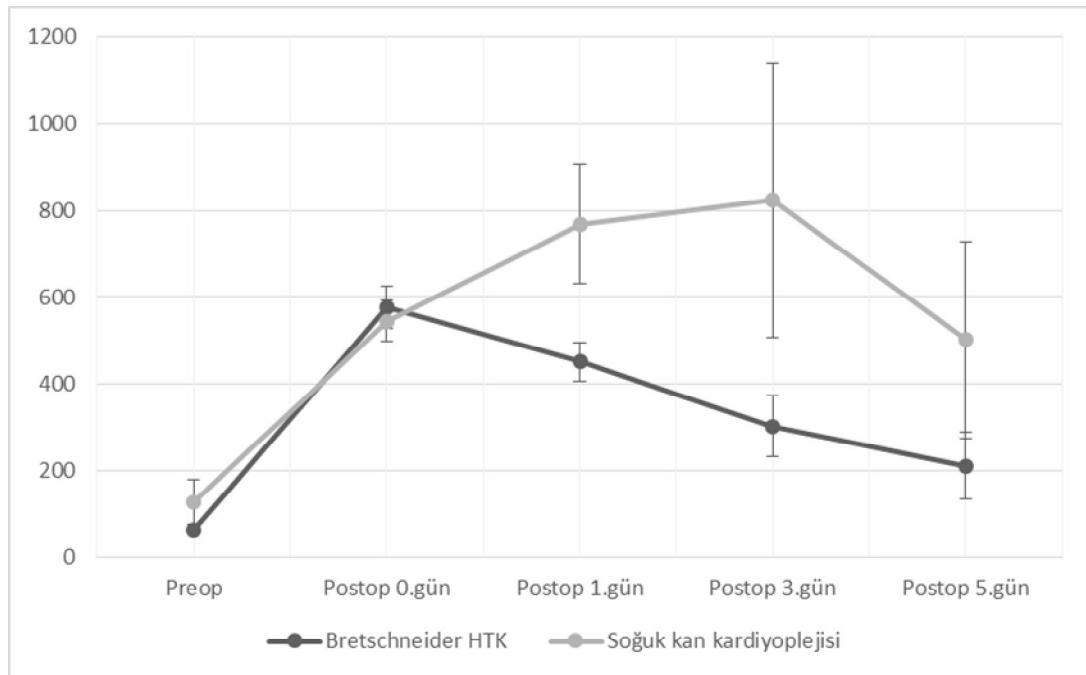
Şekil-1: Gruplarda fibrinojen seviyesinin değişimi

Yine fibrinolitik aktivitenin bir ürünü olan D-dimer seviyesinde postop 0.günde preop döneme kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı artış izlendi.



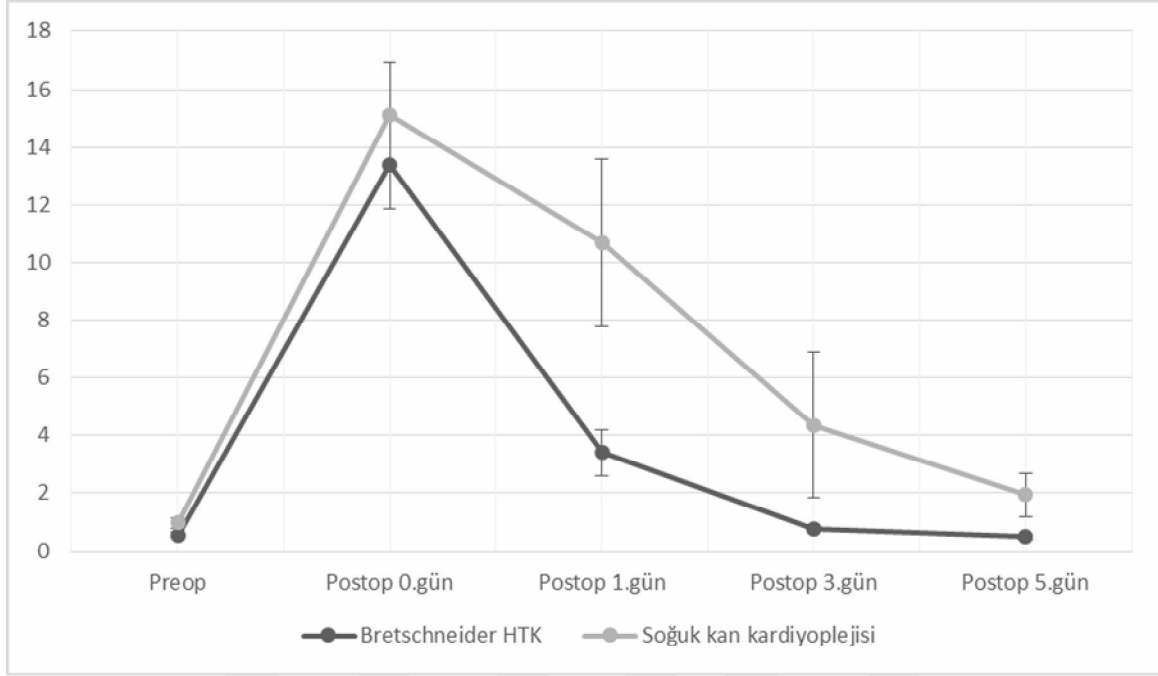
**Şekil-2:** Gruplarda D-dimer seviyesinin değışimi

CK seviyesinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop3.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi.



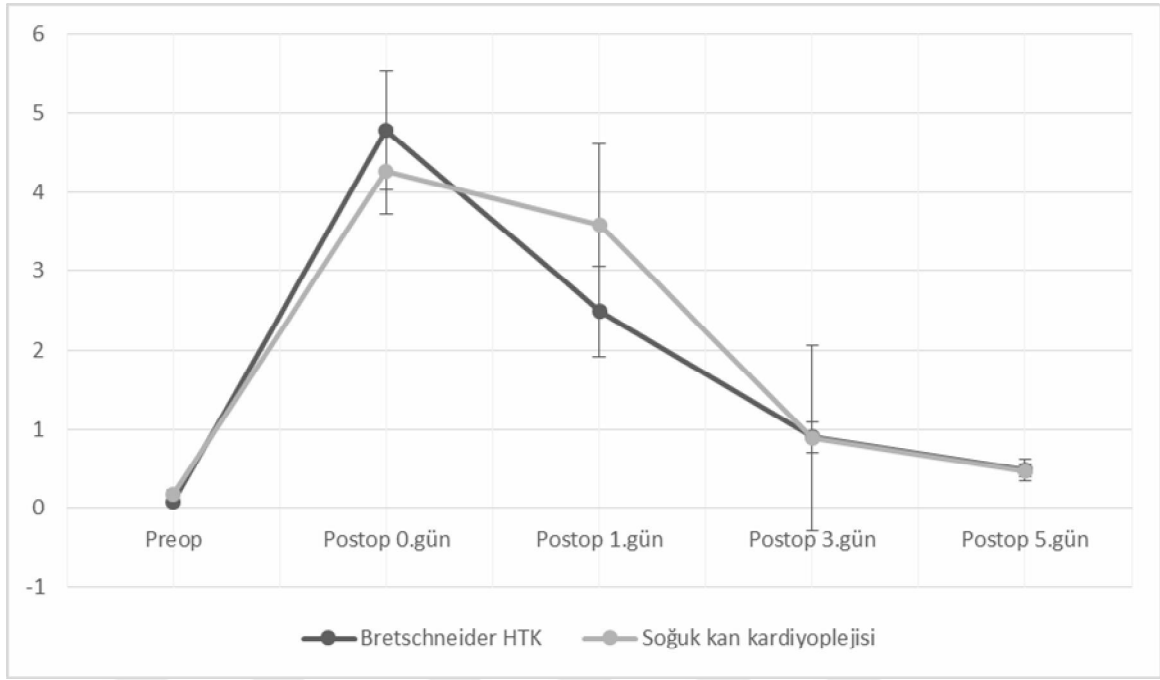
**Şekil-3:** Gruplarda CK seviyesinin değışimi

CK-MB seviyesinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi.



**Şekil-4:** Gruplarda CK-MB seviyesinin değişimi

Troponin- I seviyesinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi.



**Şekil-5:** Gruplarda troponin seviyesinin değışimi

Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda, fibrinonejen seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı azalma izlenirken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla anlamlı artış izlendi. D-dimer seviyelerinde postop 0.günde preop dönem kıyasla anlamlı artış görüldü. CK seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi. CK-MB seviyelerinde, postop 0.günde preoop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi. Troponin seviyelerinde, postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde, postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi.

**Tablo-8:** Fibrinolitik aktivite ve Kardiyak laboratuvar parametrelerinin grup içi analizi

|                                 | Yatış          | p                       | Postop<br>0.gün | p                       | Postop<br>1.gün | p                       | Postop<br>3.gün | p                       | Postop<br>5.gün |
|---------------------------------|----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| <b>Bretschneider HTK</b>        |                |                         |                 |                         |                 |                         |                 |                         |                 |
| <b>Fibrinojen (mg/dL)</b>       | 423 ±<br>121   | 0.4<br>27               | 598 ±<br>803    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 613 ±<br>91     | <b>0.0</b><br><b>05</b> | 692 ±<br>96     | <b>0.0</b><br><b>35</b> | 638 ±<br>144    |
| <b>D-dimer (ng/mL)</b>          | 0.86 ±<br>0.34 | <b>0.0</b><br><b>26</b> | 1.12 ±<br>0.33  | 0.4<br>65               | 1.08 ±<br>0.45  | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 1.46 ±<br>0.59  | <b>0.0</b><br><b>30</b> | 2.02 ±<br>1.27  |
| <b>CK (U/L)</b>                 | 62.9 ±<br>33.0 | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 577 ±<br>240    | <b>0.0</b><br><b>32</b> | 451 ±<br>217    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 302 ±<br>354    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 211 ±<br>382    |
| <b>CK-MB (U/L)</b>              | 0.54 ±<br>0.45 | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 13.4 ±<br>7.7   | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 3.4 ±<br>4.0    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 0.75 ±<br>0.70  | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 0.47 ±<br>0.40  |
| <b>Troponin (mg/L)</b>          | 0.08 ±<br>0.16 | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 4.7 ±<br>3.8    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 2.4 ±<br>2.8    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 0.90 ±<br>0.96  | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 0.48 ±<br>0.74  |
| <b>Soğuk kan kardiyoplejisi</b> |                |                         |                 |                         |                 |                         |                 |                         |                 |
| <b>Fibrinojen (mg/dL)</b>       | 426 ± 85       | <b>0.0</b><br><b>13</b> | 357 ±<br>105    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 524 ±<br>119    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 640 ±<br>98     | 0.4<br>59               | 628 ±<br>107    |
| <b>D-dimer (ng/mL)</b>          | 0.59 ±<br>0.27 | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 1.57 ±<br>0.95  | 0.2<br>65               | 1.36 ±<br>1.14  | 0.8<br>40               | 1.38 ±<br>1.07  | 0.0<br>72               | 2.00 ±<br>1.53  |
| <b>CK (U/L)</b>                 | 127.2 ±<br>262 | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 544 ±<br>237    | 0.0<br>83               | 769 ±<br>688    | 0.3<br>00               | 823 ±<br>1574   | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 502 ±<br>1139   |
| <b>CK-MB (U/L)</b>              | 0.96 ±<br>0.90 | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 15.1 ±<br>9.1   | <b>0.0</b><br><b>13</b> | 10.7 ±<br>14.5  | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 4.3 ±<br>12.6   | <b>0.0</b><br><b>04</b> | 1.9 ±<br>3.8    |
| <b>Troponin (mg/L)</b>          | 0.17 ±<br>0.33 | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 4.2 ±<br>2.7    | <b>0.0</b><br><b>37</b> | 3.5 ±<br>5.1    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 0.89 ±<br>0.86  | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 0.47 ±<br>0.44  |

\*Wilcoxon Signed Rank testi

\*\*CK; kreatinin kinaz, CK-MB; Kreatinin kinaz, -MB

**Endotel Fonksiyonlarını Gösteren Parametrelerin Analizi**

Bretschneider HTK grubunda, ADMA seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlendi. Postop 0.gün – postop 1.gün, postop 1.gün – postop 3.gün, postop 3.gün – postop 5.gün arasında anlamlı farklılık izlenmedi. VWF seviyelerinde postop 0.gün preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma gösterdi. ET-1 seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne

kıyasla anlamlı azalma izlendi. FMD seviyesinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı azalma izlenirken, postop 5.günde postop 0.güne kıyasla anlamlı artış izlendi. Laktat seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış görülürken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi.

Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda, ADMA seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlendi. Postop 0.gün – postop 1.gün, postop 1.gün – postop 3.gün, postop 3.gün – postop 5.gün arasında anlamlı farklılık izlenmedi. VWF seviyelerinde postop 0.gün preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla anlamlı azalma gösterdi. ET-1 seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış izlenirken, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla, postop 5.günde postop 3.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi. FMD seviyesinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı azalma izlenirken, postop 5.günde postop 0.güne kıyasla anlamlı artış izlendi. Laktat seviyelerinde postop 0.günde preop döneme kıyasla anlamlı artış görülürken, postop 1.günde postop 0.güne kıyasla, postop 3.günde postop 1.güne kıyasla anlamlı azalma izlendi.

**Tablo-9:** Endotel disfonksiyon göstergelerinin grup içi analizi

|                                 | Yatış          | p                       | Postop<br>0.gün | p                       | Postop<br>1.gün | p                       | Postop<br>3.gün | p                       | Postop<br>5.gün |
|---------------------------------|----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| <b>Bretschneider HTK</b>        |                |                         |                 |                         |                 |                         |                 |                         |                 |
| <b>ADMA (μmol/L)</b>            | 100 ± 26       | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 148 ±<br>34     | 0.1<br>74               | 140 ±<br>57     | 0.3<br>82               | 128 ±<br>46     | 0.8<br>79               | 121 ±<br>50     |
| <b>VWF (U/L)</b>                | 4.0 ± 0.6      | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 5.9 ±<br>1.2    | <b>0.0</b><br><b>12</b> | 5.6 ±<br>1.2    | <b>0.0</b><br><b>05</b> | 5.1 ±<br>1.1    | <b>0.0</b><br><b>02</b> | 4.7 ±<br>0.7    |
| <b>ET-1 (pg/mL)</b>             | 38.7 ±<br>12.5 | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 59.0±1<br>3.1   | 0.0<br>74               | 56.5±1<br>4.0   | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 49.4±1<br>5.0   | <b>0.0</b><br><b>26</b> | 45.5±1<br>1.0   |
| <b>FMD (%)</b>                  | 6.2 ± 0.9      | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 5.5 ±<br>0.7    |                         |                 | <b>0.005</b>            |                 |                         | 5.7 ±<br>0.8    |
| <b>Laktat (mmol/L)</b>          | 1.4 ± 0.4      | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 2.5 ±<br>0.5    | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 1.9 ±<br>0.6    | 0.1<br>82               | 1.7 ±<br>0.5    | <b>0.0</b><br><b>36</b> | 1.5 ±<br>0.4    |
| <b>Soğuk kan kardiyoplejisi</b> |                |                         |                 |                         |                 |                         |                 |                         |                 |
| <b>ADMA (μmol/L)</b>            | 100 ± 52       | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 157 ±<br>44     | 0.2<br>42               | 149 ±<br>41     | 0.5<br>45               | 155 ±<br>51     | 0.3<br>31               | 145 ±<br>52     |
| <b>VWF (U/L)</b>                | 4.2 ± 0.8      | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 6.3 ±<br>1.2    | <b>0.0</b><br><b>21</b> | 5.5 ±<br>1.3    | <b>0.0</b><br><b>02</b> | 4.7 ±<br>1.0    | 0.2<br>60               | 4.6 ±<br>0.7    |
| <b>ET-1 (pg/mL)</b>             | 36.6 ±<br>5.2  | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 68.4 ±<br>6.2   | 0.1<br>74               | 66.6 ±<br>6.4   | <b>0.0</b><br><b>19</b> | 63.5 ±<br>7.8   | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 53.5±1<br>0.2   |
| <b>FMD (%)</b>                  | 6.1 ± 1.1      | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 4.6 ±<br>1.0    |                         |                 | <b>&lt;0.001</b>        |                 |                         | 5.2 ±<br>0.8    |
| <b>Laktat (mmol/L)</b>          | 1.4 ± 0.4      | <b>0.0</b><br><b>01</b> | 2.1 ±<br>1.1    | <b>0.0</b><br><b>48</b> | 1.8 ±<br>0.6    | <b>0.0</b><br><b>06</b> | 1.4 ±<br>0.4    | 0.5<br>80               | 1.5 ±<br>0.5    |

\* Wilcoxon signed rank testi

\*\* ADMA; asimetrik dimetilarjinin, VWF; Von Willebrand faktör, ET-1; endotelin 1, FMD; flow mediated dilatation

#### 4.2. Gruplararası Analizler

Gruplar arasında hiçbir zaman noktasında Hb değeri açısından farklılık izlenmedi.

Gruplar arasında Hct değeri sadece postop 5.günde anlamlı farklılık göstermekteydi. Bretschneider HTK grubunda Hct seviyesi soğuk kan kardiyoplejisi grubundan daha yüksekti (p=0.045).

WBC seviyesi preop dönemde (p<0.001) ve postop 3.günde Bretschneider HTK grubunda, soğuk kan kardiyoplejisi grubuna kıyasla daha düşüktü.

Gruplar arasında platelet seviyesi sadece postop 3.günde anlamlı farklılık göstermekteydi. Bretschneider HTK grubunda platelet seviyesi soğuk kan kardiyoplejisi grubundan daha yüksekti (p=0.002).

**Tablo-10:** Tam kan sonuçlarının analizi

|                                 |              | <b>Bretschneider<br/>HTK</b> | <b>Soğuk kan<br/>kardiyoplejisi</b> | <b>p</b>         |
|---------------------------------|--------------|------------------------------|-------------------------------------|------------------|
| <b>Hb (g/dL)*</b>               | Yatış        | 12.7 ± 1.5                   | 13.4 ± 1.5                          | 0.103            |
|                                 | Postop 0.gün | 10.7 ± 1.0                   | 10.1 ± 1.2                          | 0.135            |
|                                 | Postop 1.gün | 9.9 ± 0.9                    | 9.5 ± 2.2                           | 0.560            |
|                                 | Postop 3.gün | 10.0 ± 0.7                   | 9.8 ± 0.7                           | 0.233            |
|                                 | Postop 5.gün | 10.4 ± 0.7                   | 10.1 ± 0.7                          | 0.113            |
| <b>Hct (%)*</b>                 | Yatış        | 39.0 ± 4.0                   | 41.0 ± 4.9                          | 0.071            |
|                                 | Postop 0.gün | 32.5 ± 3.2                   | 30.6 ± 4.0                          | 0.084            |
|                                 | Postop 1.gün | 30.3 ± 3.1                   | 29.3 ± 3.6                          | 0.240            |
|                                 | Postop 3.gün | 30.3 ± 2.4                   | 29.4 ± 2.4                          | 0.145            |
|                                 | Postop 5.gün | 31.8 ± 2.4                   | 30.2 ± 2.6                          | <b>0.045</b>     |
| <b>WBC (10<sup>3</sup>/μL)*</b> | Yatış        | 6.8 ± 1.6                    | 9.0 ± 2.2                           | <b>&lt;0.001</b> |
|                                 | Postop 0.gün | 12.3 ± 3.5                   | 13.0 ± 4.0                          | 0.567            |
|                                 | Postop 1.gün | 12.4 ± 3.6                   | 12.2 ± 3.6                          | 0.938            |
|                                 | Postop 3.gün | 10.1 ± 2.7                   | 12.9 ± 4.5                          | <b>0.024</b>     |
|                                 | Postop 5.gün | 9.5 ± 1.3                    | 10.7 ± 2.9                          | 0.260            |
| <b>PLT (10<sup>3</sup>/μL)*</b> | Yatış        | 228 ± 72                     | 227 ± 56                            | 0.846            |
|                                 | Postop 0.gün | 221 ± 50                     | 196 ± 67                            | 0.112            |
|                                 | Postop 1.gün | 206 ± 49                     | 187 ± 54                            | 0.168            |
|                                 | Postop 3.gün | 232 ± 52                     | 188 ± 47                            | <b>0.002</b>     |
|                                 | Postop 5.gün | 263 ± 57                     | 237 ± 59                            | 0.154            |

*\*Mann Whitney U testi*

*\*\*Hb; hemoglobin, Hct; hematokrit, WBC; White blood cell, PLT; platelet*

Bretschneider HTK grubunda postop 1.gün BUN değeri soğuk kan kardiyopleji grubundan daha yüksekti (p=0.023). Kreatinin değerlerinde gruplar arasında hiçbir zaman noktada anlamlı farklılık izlenmedi. Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda postop 1.günde

AST seviyesi Bretschneider HTK grubundan daha yüksekti ( $p=0.041$ ). ALT değerlerinde gruplar arasında hiçbir zaman noktada anlamlı farklılık izlenmedi. Bretschneider HTK grubunda postop 0.gün ( $p=0.024$ ) ve postop 1.gün ( $p=0.043$ ) ALP değeri soğuk kan kardiyopleji grubundan daha yüksekti. Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda preop LDH seviyesi Bretschneider HTK grubundan daha yüksekti ( $p=0.004$ ). Amilaz değerlerinde gruplar arasında hiçbir zaman noktada anlamlı farklılık izlenmedi. Bretschneider HTK grubunda postop 3.gün lipaz değeri soğuk kan kardiyopleji grubundan daha yüksekti ( $p=0.017$ ). Total ve direkt bilirubin değerlerinde gruplar arasında hiçbir zaman noktada anlamlı farklılık izlenmedi.



**Tablo-11:** Böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinin analizi

|                              |              | Bretschneider<br>HTK | Soğuk kan<br>kardiyoplejisi | p            |
|------------------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|--------------|
| <b>BUN (mg/dL)</b>           | Yatış        | 42.7 ± 13.3          | 40.0 ± 9.4                  | 0.509        |
|                              | Postop 0.gün | 52.1 ± 14.1          | 42.7 ± 13.8                 | 0.028        |
|                              | Postop 1.gün | 58.3 ± 20.0          | 45.7 ± 12.6                 | <b>0.023</b> |
|                              | Postop 3.gün | 51.5 ± 17.8          | 50.2 ± 14.9                 | 0.961        |
|                              | Postop 5.gün | 44.3 ± 12.5          | 49.0 ± 14.6                 | 0.294        |
| <b>Kreatinin<br/>(mg/dL)</b> | Yatış        | 0.92 ± 0.24          | 0.91 ± 0.15                 | 0.547        |
|                              | Postop 0.gün | 0.98 ± 0.26          | 0.96 ± 0.24                 | 0.846        |
|                              | Postop 1.gün | 1.01 ± 0.55          | 0.94 ± 0.21                 | 0.221        |
|                              | Postop 3.gün | 0.90 ± 0.27          | 0.88 ± 0.16                 | 0.567        |
|                              | Postop 5.gün | 0.86 ± 0.15          | 0.85 ± 0.18                 | 0.741        |
| <b>AST (U/L)</b>             | Yatış        | 24.5 ± 11.5          | 26.4 ± 13.5                 | 0.437        |
|                              | Postop 0.gün | 40.4 ± 17.6          | 41.7 ± 14.0                 | 0.573        |
|                              | Postop 1.gün | 30.4 ± 19.2          | 39.4 ± 18.8                 | <b>0.041</b> |
|                              | Postop 3.gün | 30.3 ± 19.0          | 34.0 ± 21.4                 | 0.361        |
|                              | Postop 5.gün | 36.3 ± 33.0          | 33.2 ± 24.6                 | 0.923        |
| <b>ALT (U/L)</b>             | Yatış        | 30.6 ± 18.5          | 28.1 ± 15.8                 | 0.969        |
|                              | Postop 0.gün | 26.4 ± 14.0          | 28.2 ± 23.5                 | 0.877        |
|                              | Postop 1.gün | 22.0 ± 15.0          | 30.7 ± 23.5                 | 0.056        |
|                              | Postop 3.gün | 23.9 ± 15.8          | 28.2 ± 20.8                 | 0.607        |
|                              | Postop 5.gün | 33.7 ± 35.8          | 32.2 ± 28.9                 | 0.816        |
| <b>ALP (U/L)</b>             | Yatış        | 95.4 ± 74.1          | 77.1 ± 47.6                 | 0.069        |
|                              | Postop 0.gün | 69.0 ± 43.5          | 56.5 ± 22.7                 | <b>0.024</b> |
|                              | Postop 1.gün | 67.3 ± 25.2          | 59.9 ± 24.9                 | <b>0.043</b> |
|                              | Postop 3.gün | 89.3 ± 50.3          | 85.3 ± 70.5                 | 0.197        |
|                              | Postop 5.gün | 92.6 ± 54.9          | 79.5 ± 53.2                 | 0.105        |
| <b>LDH (U/L)</b>             | Yatış        | 243 ± 46             | 294 ± 87                    | <b>0.004</b> |
|                              | Postop 0.gün | 422 ± 124            | 405 ± 116                   | 0.628        |
|                              | Postop 1.gün | 354 ± 113            | 382 ± 143                   | 0.138        |
|                              | Postop 3.gün | 323 ± 49             | 338 ± 110                   | 0.438        |
|                              | Postop 5.gün | 319 ± 88             | 331 ± 112                   | 0.252        |
| <b>Amilaz (U/L)</b>          | Yatış        | 56.2 ± 20.8          | 57.7 ± 14.1                 | 0.786        |
|                              | Postop 0.gün | 168 ± 278            | 73.6 ± 69.7                 | 0.634        |
|                              | Postop 1.gün | 186 ± 488            | 111 ± 123                   | 0.720        |
|                              | Postop 3.gün | 69.4 ± 61.1          | 46.7 ± 28.8                 | 0.089        |

|                             |              |             |              |              |
|-----------------------------|--------------|-------------|--------------|--------------|
|                             | Postop 5.gün | 59.5 ± 41.6 | 45.8 ± 20.5  | 0.210        |
|                             | Yatış        | 20.6 ± 11.0 | 31.0 ± 29.6  | 0.308        |
|                             | Postop 0.gün | 15.1 ± 12.3 | 35.9 ± 102.9 | 0.884        |
| <b>Lipaz (U/L)</b>          | Postop 1.gün | 14.7 ± 10.9 | 25.6 ± 52.1  | 0.441        |
|                             | Postop 3.gün | 36.1 ± 29.4 | 19.6 ± 15.8  | <b>0.017</b> |
|                             | Postop 5.gün | 38.1 ± 34.2 | 29.6 ± 25.2  | 0.332        |
|                             | Yatış        | 0.77 ± 0.32 | 0.68 ± 0.38  | 0.233        |
|                             | Postop 0.gün | 1.04 ± 0.47 | 0.92 ± 0.68  | 0.125        |
| <b>T. Bilirubin (mg/dL)</b> | Postop 1.gün | 0.78 ± 0.37 | 0.75 ± 0.49  | 0.337        |
|                             | Postop 3.gün | 0.65 ± 0.23 | 0.61 ± 0.31  | 0.322        |
|                             | Postop 5.gün | 0.60 ± 0.23 | 0.58 ± 0.29  | 0.398        |
|                             | Yatış        | 0.28 ± 0.13 | 0.24 ± 0.11  | 0.140        |
|                             | Postop 0.gün | 0.40 ± 0.19 | 0.38 ± 0.31  | 0.147        |
| <b>D. Bilirubin (mg/dL)</b> | Postop 1.gün | 0.34 ± 0.13 | 0.33 ± 0.22  | 0.372        |
|                             | Postop 3.gün | 0.27 ± 0.10 | 0.27 ± 0.12  | 0.756        |
|                             | Postop 5.gün | 0.25 ± 0.08 | 0.26 ± 0.11  | 0.816        |

*\*Mann Whitney U testi*

*\*\*BUN; blood ürea nitrojen, AST; aspartat aminotransferaz, ALT; alanin aminotransferaz, ALP; alkalin fosfoataz, LDH; laktat dehidrojenaz,*

Bretschneider HTK grubunda fibrinojen seviyesi postop 0.günde (p=0.008) ve postop 1.günde (p=0.006) soğuk kan kardiyoplejisi grubundan daha yüksekti. Bretschneider HTK grubunda D-dimer seviyesi preop dönemde (p=0.005) soğuk kan kardiyoplejisi grubundan daha yüksekti. Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda CK seviyesi postop 3.günde Bretschneider HTK grubundan daha yüksekti (p=0.028). Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda CK-MB seviyesi postop 1.gün (p=0.003), postop 3.gün (p=0.001) ve postop 5.günde (p=0.002) Bretschneider HTK grubundan daha yüksekti. Troponin seviyelerinde gruplar arasında hiçbir zaman noktada anlamlı farklılık izlenmedi.

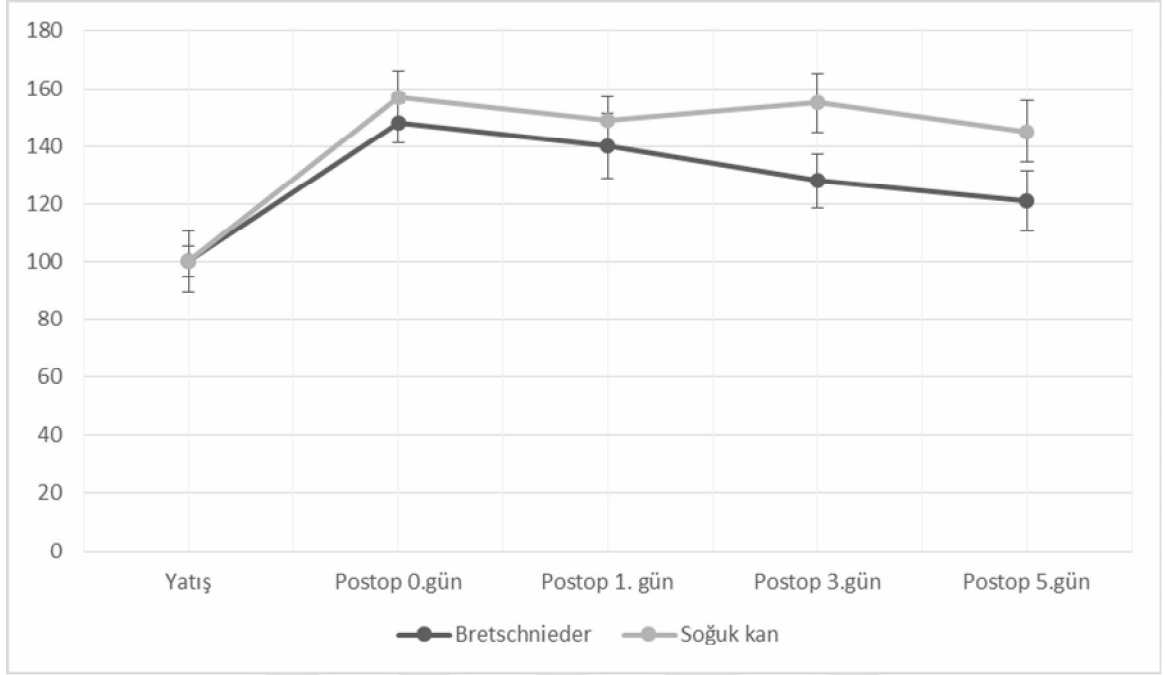
**Tablo-12:** Fibrinolitik Sistem ve Kardiyak parametrelerin analizi

|                               |              | <b>Bretschneider<br/>HTK</b> | <b>Soğuk kan<br/>kardiyoplejisi</b> | <b>p</b>     |
|-------------------------------|--------------|------------------------------|-------------------------------------|--------------|
| <b>Fibrinojen<br/>(mg/dL)</b> | Yatış        | 423 ± 121                    | 426 ± 85                            | 0.607        |
|                               | Postop 0.gün | 598 ± 803                    | 357 ± 105                           | <b>0.008</b> |
|                               | Postop 1.gün | 613 ± 91                     | 524 ± 119                           | <b>0.006</b> |
|                               | Postop 3.gün | 692 ± 96                     | 640 ± 98                            | 0.120        |
|                               | Postop 5.gün | 638 ± 144                    | 628 ± 107                           | 0.607        |
| <b>D-dimer<br/>(ng/mL)</b>    | Yatış        | 0.86 ± 0.34                  | 0.59 ± 0.27                         | <b>0.005</b> |
|                               | Postop 0.gün | 1.12 ± 0.33                  | 1.57 ± 0.95                         | 0.099        |
|                               | Postop 1.gün | 1.08 ± 0.45                  | 1.36 ± 1.14                         | 0.869        |
|                               | Postop 3.gün | 1.46 ± 0.59                  | 1.38 ± 1.07                         | 0.125        |
|                               | Postop 5.gün | 2.02 ± 1.27                  | 2.00 ± 1.53                         | 0.377        |
| <b>CK<br/>(U/L)</b>           | Yatış        | 62.9 ± 33.0                  | 127.2 ± 262                         | 0.327        |
|                               | Postop 0.gün | 577 ± 240                    | 544 ± 237                           | 0.567        |
|                               | Postop 1.gün | 451 ± 217                    | 769 ± 688                           | 0.057        |
|                               | Postop 3.gün | 302 ± 354                    | 823 ± 1574                          | <b>0.028</b> |
|                               | Postop 5.gün | 211 ± 382                    | 502 ± 1139                          | 0.081        |
| <b>CK-MB<br/>(U/L)</b>        | Yatış        | 0.54 ± 0.45                  | 0.96 ± 0.90                         | 0.074        |
|                               | Postop 0.gün | 13.4 ± 7.7                   | 15.1 ± 9.1                          | 0.641        |
|                               | Postop 1.gün | 3.4 ± 4.0                    | 10.7 ± 14.5                         | <b>0.003</b> |
|                               | Postop 3.gün | 0.75 ± 0.70                  | 4.3 ± 12.6                          | <b>0.001</b> |
|                               | Postop 5.gün | 0.47 ± 0.40                  | 1.9 ± 3.8                           | <b>0.002</b> |
| <b>Troponin<br/>(mg/L)</b>    | Yatış        | 0.08 ± 0.16                  | 0.17 ± 0.33                         | 0.103        |
|                               | Postop 0.gün | 4.7 ± 3.8                    | 4.2 ± 2.7                           | 0.839        |
|                               | Postop 1.gün | 2.4 ± 2.8                    | 3.5 ± 5.1                           | 0.641        |
|                               | Postop 3.gün | 0.90 ± 0.96                  | 0.89 ± 0.86                         | 0.954        |
|                               | Postop 5.gün | 0.48 ± 0.74                  | 0.47 ± 0.44                         | 0.426        |

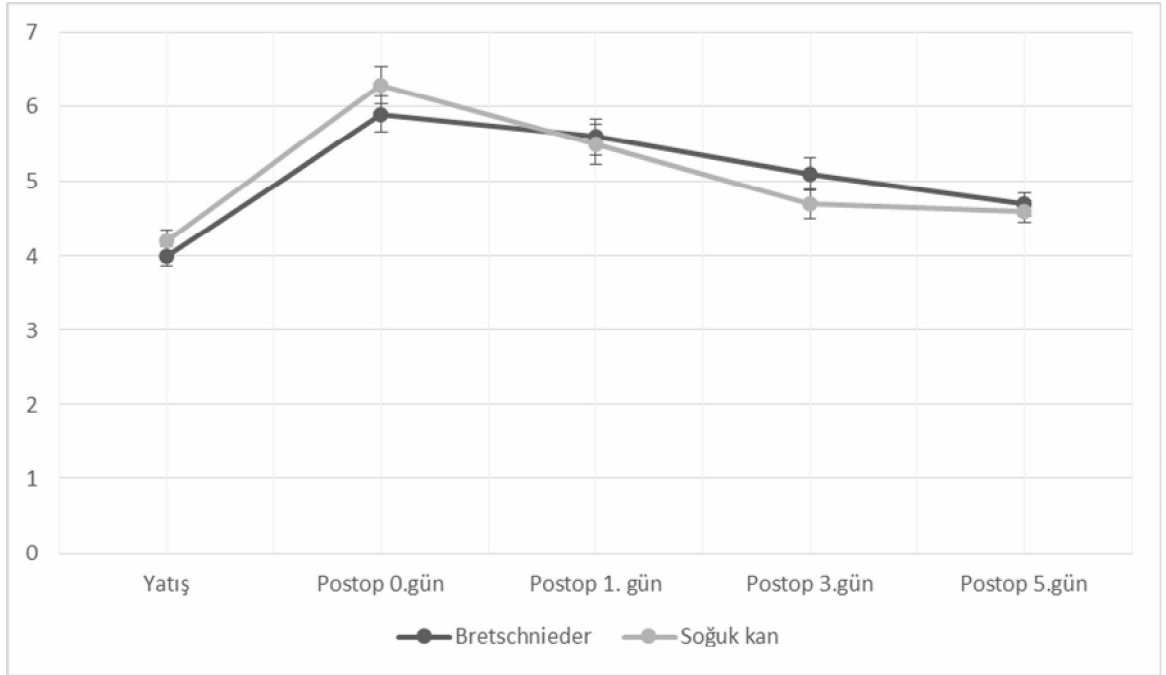
\*Mann Whitney U testi

\*\*CK; kreatinin kinaz, CK-MB; kreatinin kinaz MB

Gruplar arasında hiçbir zaman noktada ADMA ve VWF seviyeleri açısından farklılık izlenmedi.

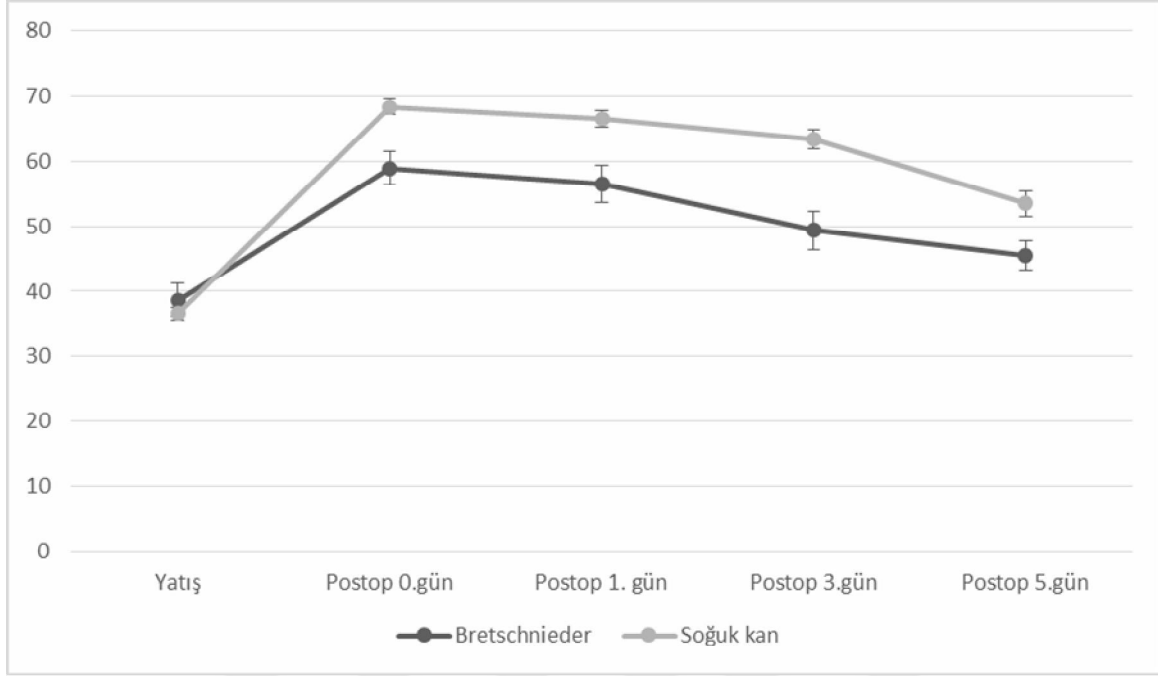


Şekil-6: ADMA düzeylerinin dağılımı



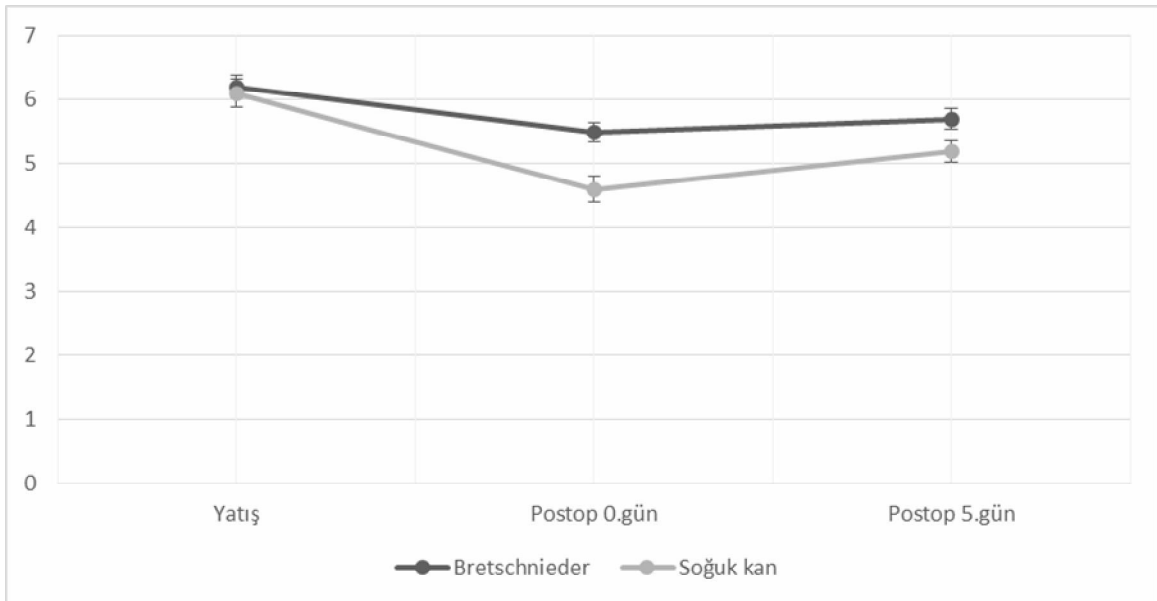
Şekil-7: VWF düzeylerinin dağılımı

Soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ET-1 seviyesi postop 0.gün ( $p=0.003$ ), postoop 1.gün ( $p=0.003$ ), postop 3.gün ( $p<0.001$ ) ve postop 5.günde ( $p=0.019$ ) Bretschneider HTK grubundan daha yüksekti.



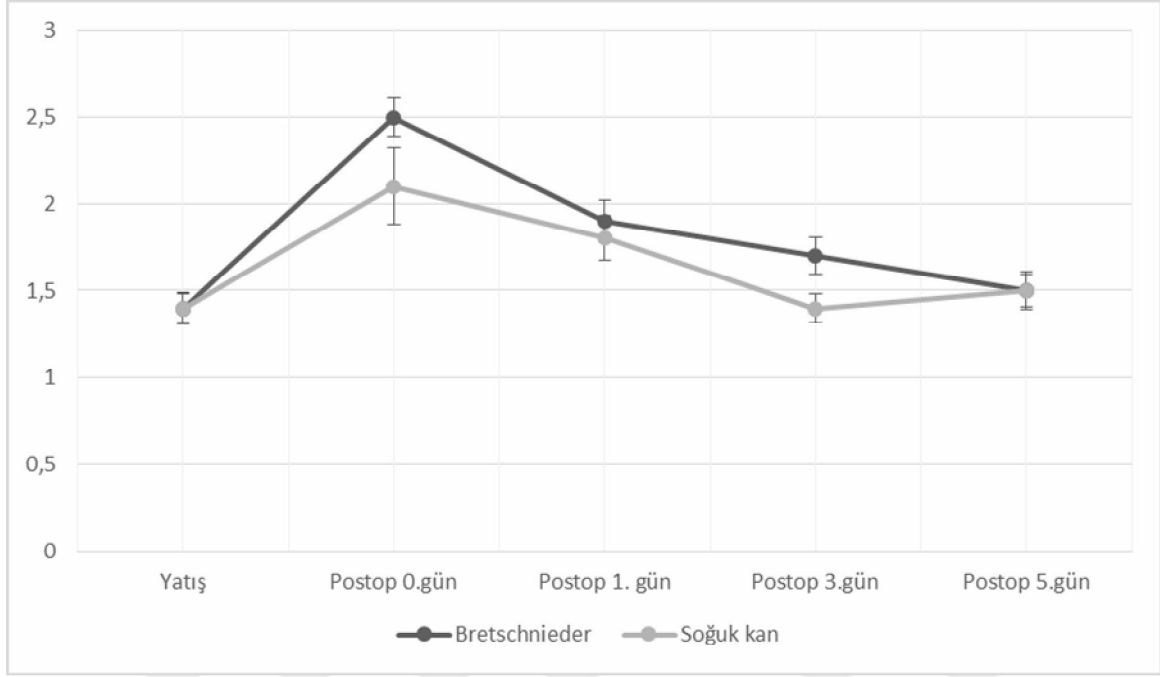
Şekil-8: ET-1 düzeylerinin dağılımı

Bretschneider HTK grubunda FMD seviyesi postop 0.gün ( $p=0.002$ ) ve postop 5.günde soğuk kan kardiyoplejisi grubundan daha yüksekti.



**Şekil-9:** FMD değerlerinin dağılımı

Bretschneider HTK grubunda laktat seviyesi postop 0.günde ( $p=0.013$ ) soğuk kan kardiyoplejisi grubundan daha yüksekti.



**Şekil-10:** Laktat düzeylerinin dağılımı

**Tablo-13:** Endotel disfonksiyon belirteçleri

|                                      |              | Bretschneider<br>HTK | Soğuk kan<br>kardiyoplejisi | p                |
|--------------------------------------|--------------|----------------------|-----------------------------|------------------|
| <b>ADMA</b><br>( $\mu\text{mol/L}$ ) | Yatış        | 100 $\pm$ 26         | 100 $\pm$ 52                | 0.421            |
|                                      | Postop 0.gün | 148 $\pm$ 34         | 157 $\pm$ 44                | 0.734            |
|                                      | Postop 1.gün | 140 $\pm$ 57         | 149 $\pm$ 41                | 0.308            |
|                                      | Postop 3.gün | 128 $\pm$ 46         | 155 $\pm$ 51                | 0.067            |
|                                      | Postop 5.gün | 121 $\pm$ 50         | 145 $\pm$ 52                | 0.074            |
| <b>VWF</b><br>(U/L)                  | Yatış        | 4.0 $\pm$ 0.6        | 4.2 $\pm$ 0.8               | 0.322            |
|                                      | Postop 0.gün | 5.9 $\pm$ 1.2        | 6.3 $\pm$ 1.2               | 0.281            |
|                                      | Postop 1.gün | 5.6 $\pm$ 1.2        | 5.5 $\pm$ 1.3               | 0.839            |
|                                      | Postop 3.gün | 5.1 $\pm$ 1.1        | 4.7 $\pm$ 1.0               | 0.377            |
|                                      | Postop 5.gün | 4.7 $\pm$ 0.7        | 4.6 $\pm$ 0.7               | 0.749            |
| <b>ET-1</b><br>(pg/mL)               | Yatış        | 38.7 $\pm$ 12.5      | 36.6 $\pm$ 5.2              | 0.823            |
|                                      | Postop 0.gün | 59.0 $\pm$ 13.1      | 68.4 $\pm$ 6.2              | <b>0.003</b>     |
|                                      | Postop 1.gün | 56.5 $\pm$ 14.0      | 66.6 $\pm$ 6.4              | <b>0.003</b>     |
|                                      | Postop 3.gün | 49.4 $\pm$ 15.0      | 63.5 $\pm$ 7.8              | <b>&lt;0.001</b> |
|                                      | Postop 5.gün | 45.5 $\pm$ 11.0      | 53.5 $\pm$ 10.2             | <b>0.019</b>     |
| <b>FMD</b><br>(%)                    | Yatış        | 6.2 $\pm$ 0.9        | 6.1 $\pm$ 1.1               | 0.720            |
|                                      | Postop 0.gün | 5.5 $\pm$ 0.7        | 4.6 $\pm$ 1.0               | <b>0.002</b>     |
|                                      | Postop 5.gün | 5.7 $\pm$ 0.8        | 5.2 $\pm$ 0.8               | <b>0.030</b>     |
| <b>Laktat</b><br>(mmol/L)            | Yatış        | 1.4 $\pm$ 0.4        | 1.4 $\pm$ 0.4               | 0.733            |
|                                      | Postop 0.gün | 2.5 $\pm$ 0.5        | 2.1 $\pm$ 1.1               | <b>0.013</b>     |
|                                      | Postop 1.gün | 1.9 $\pm$ 0.6        | 1.8 $\pm$ 0.6               | 0.573            |
|                                      | Postop 3.gün | 1.7 $\pm$ 0.5        | 1.4 $\pm$ 0.4               | 0.062            |
|                                      | Postop 5.gün | 1.5 $\pm$ 0.4        | 1.5 $\pm$ 0.5               | 0.592            |

\*Mann Whitney U testi

\*\*ADMA; asimetrik dimetilarjinin, VWF; Von Willebrand faktör, ET-1; endotelin 1, FMD; flow mediated dilatation

Bretschneider HTK grubunda hospitalizasyon sırasında toplam drenaj miktarı 1027  $\pm$  362 cc, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda ise 1123  $\pm$  450 cc'ydi. Bretschneider HTK

grubunda ortalama  $1.7 \pm 1.1$  ünite kan ürünü kullanılırken, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda  $1.7 \pm 1.4$  ünite kullanılmıştı. Postop 0-2 günler arasında Bretschneider HTK ve soğuk kan kardiyoplejisi grubunda toplam idrar çıkışı sırasıyla  $2.526 \pm 578$  cc ve  $2.785 \pm 621$  cc'ydı. Postop 0-1 günleri içerisinde Bretschneider HTK ve soğuk kan kardiyoplejisi gruplarında kullanılan ortalama inotrop ajan ihtiyacı sırasıyla  $0.039 \pm 0.058$  mcg/kg/gün,  $0.040 \pm 0.053$  mcg/kg/gün'dü. Operasyon sonrası Bretschneider HTK grubu  $9.6 \pm 2.7$  saat sonra ekstübe edilirken, soğuk kan kardiyopleji grubu  $10.8 \pm 4.2$  saat sonra edilmmişti. Bretschneider HTK grubunun yoğun bakımda kalış süresi  $42.8 \pm 17.4$  saat, hospitalizasyon süresi  $5.7 \pm 0.9$  gündü. Bu süreler soğuk kan kardiyoplejisi grubunda sırasıyla  $46.4 \pm 19.7$  saat ve  $6.6 \pm 1.8$  gündü. Gruplar arasında toplam drenaj miktarı ( $p=0.600$ ), kullanılan kan ürünü miktarı ( $p=0.819$ ), idrar miktarı ( $p=0.225$ ), inotrop ajan ihtiyacı ( $p=0.460$ ), ekstübasyon zamanı ( $p=0.335$ ) ve YBÜ kalış süresi açısından anlamlı farklılık izlenmedi. Ancak hospitalizasyon süresi soğuk kan kardiyoplejisi grubunda Bretschneider HTK grubundan daha fazlaydı ( $p=0.019$ ).

**Tablo-14:** Postoperatif dönemde hasta takipleri

|                               |            | <b>Bretschneider HTK</b> | <b>Soğuk kan kardiyoplejisi</b> | <b>p</b>     |
|-------------------------------|------------|--------------------------|---------------------------------|--------------|
| <b>Drenaj miktarı</b>         | (cc)       | $1027 \pm 362$           | $1123 \pm 450$                  | 0.600        |
| <b>Kan ürünü miktarı</b>      | ünite      | $1.7 \pm 1.1$            | $1.7 \pm 1.4$                   | 0.819        |
| <b>İdrar miktarı</b>          | (cc)       | $2.526 \pm 578$          | $2.785 \pm 621$                 | 0.225        |
| <b>İnotrop ajan ihtiyacı</b>  | mcg/kg/gün | $0.039 \pm 0.058$        | $0.040 \pm 0.053$               | 0.460        |
| <b>Ekstübasyon zamanı</b>     | (saat)     | $9.6 \pm 2.7$            | $10.8 \pm 4.2$                  | 0.335        |
| <b>YBU kalış süresi</b>       | (saat)     | $42.8 \pm 17.4$          | $46.4 \pm 19.7$                 | 0.366        |
| <b>Hospitalizasyon süresi</b> | (gün)      | $5.7 \pm 0.9$            | $6.6 \pm 1.8$                   | <b>0.019</b> |

*\*Mann Whitney U testi*

Bretschneider HTK grubunun %44'ünde ( $n=11$ ) komplikasyon izlenirken soğuk kan kardiyopleji grubunun %52'sinde ( $n=13$ ) izlenmişti. Bretschneider grubunun %28'inde pulmoner (5 kişide atelektazi, 1 kişide KOAH alevlenmesi, 1 kişide pulmoner ödem), %12'sinde antibiyotik revizyonu, %8'inde aritmi (2 kişide AF), %8'inde nörolojik (iki kişide delirium), %8'inde renal (2 kişide BFT bozukluğu), %4'ünde gastrointestinal sistem

(dispepsi) komplikasyonu gelişmişti. Soğuk kan kardiyoplejisi grubunun %32'sinde antibiyotik revizyonu, %28'inde pulmoner (5 kişide atelektazi, 1 kişide akciğer ödemi, 1 kişide KOAH alevlenmesi), %20'sinde aritmi (5 kişide AF), %8'inde nörolojik (iki kişide deliryum), %8'inde renal (2 kişide BFT bozukluğu) komplikasyon gelişmişti. Bretschneider HTK ve soğuk kan kardiyoplejisi grupları arasında komplikasyonlar açısından anlamlı farklılık izlenmedi.

**Tablo-15:** Postoperatif Komplikasyonlar

|                                |       | <b>Bretschneider<br/>HTK</b> | <b>Soğuk kan<br/>kardiyoplejisi</b> | <b>p</b> |
|--------------------------------|-------|------------------------------|-------------------------------------|----------|
| <b>Komplikasyon</b>            | n (%) | 11 (44)                      | 13 (52)                             | 0.571    |
| <b>Pulmoner</b>                | n (%) | 7 (28)                       | 7 (28)                              | 1.000    |
| <b>Antibiyotik revizyonu</b>   | n (%) | 3 (12)                       | 8 (32)                              | 0.088    |
| <b>Artimi</b>                  | n (%) | 2 (8)                        | 5 (20)                              | 0.221    |
| <b>Nörolojik</b>               | n (%) | 2 (8)                        | 2 (8)                               | 1.000    |
| <b>Renal</b>                   | n (%) | 2 (8)                        | 2 (8)                               | 1.000    |
| <b>Gastrointestinal sistem</b> | n (%) | 1 (4)                        | 0                                   | 0.312    |

*\*Ki-kare testi*

## 5. TARTIŞMA

Kan kardiyoplejisi miyokardın korunmasında kullanılan standart yöntemdir. Ancak her 15-20 dakikada bir tekrar edilmesi, cerrahi prosedürün infüzyon sırasında beklemesine neden olmaktadır. Uzun ve teknik açıdan kompleks yaklaşımlar gerektiren vakalarda ise kesintisiz cerrahi özellikle arzu edilmektedir. Bu nedenle alternatif yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır.[167]

1970 yılında Bretschneider[168] tarafından tanımlanan Histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) uzun operasyonların gerçekleştirilmesine olanak sağlayan, üç saatte kadar miyokardiyal koruma sağlaması ve tek doz uygulanması nedeniyle kardiyovasküler cerrahlar için önemli bir seçenek haline gelmiştir.[169] Bretschneider HTK başlangıçta rutin kardiyak cerrahide kullanılırken, sonrasında transplantasyon alanında kullanılmaya başlamıştır. Birleşik Devletler’de 167 farklı solüsyonunun kullanımda olduğu belirtilmiştir. Giderek yaygınlaşan kullanımına rağmen kardiyopleji solüsyonlarının birbirine üstünlükleri hakkındaki kanıta dayalı veriler sınırlıdır[170, 171]

Çalışmamızda bu nedenle kalp cerrahilerinde sık tercih edilen Bretschneider HTK ve soğuk kan kardiyoplejilerinin miyokardiyal hasar göstergeleri, cerrahi ve klinik özellikler açısından karşılaştırılması, endotel disfonksiyonu açısından kardiyopleji solüsyonlarının kendi içinde ve kendi aralarındaki farklılıkların prospektif bir dizaynda değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızın en önemli bulgusu soğuk kan kardiyoplejisi grubunda endotel disfonksiyon göstergelerinden ET-1 seviyelerinin postop 0.gün ( $p=0.003$ ), postoop 1.gün ( $p=0.003$ ), postop 3.gün ( $p<0.001$ ) ve postop 5.günde ( $p=0.019$ ) Bretschneider HTK grubundan daha yüksek, FMD seviyesinin postop 0.gün ( $p=0.002$ ) ve postop 5.günde daha düşük olmasıydı. Bulgularımız Bretschneider HTK kardiyopleji solüsyonunun daha az endotel hasarına neden olduğu yönündeydi. Diğer taraftan endotel hasarının diğer göstergeleri olan ADMA ve vWF seviyelerinde farklılık görülmemesi her iki kardiyopleji solüsyonu arasındaki endotel hasarı açısından izlenen farkın büyük olmadığına işaret etmekteydi. Bununla birlikte ADMA seviyeleri preop, postop 0. ve 1.günde benzer olmasına rağmen psotop 3. ve 5.günde soğukan kan kardiyoplejisi grubunda daha yüksek olma eğilimindeydi. Ancak kardiyopleji solüsyonları arasındaki farklılık anlamlılık sınırına ulaşmamıştı ( $p=0.067$  ve  $p=0.074$ ). Bretschneider HTK veya soğuk kan kardiyoplejisini

endotel hasarı açısından karşılaştıran çalışma sayısı oldukça kısıtlıydı. Mevcut çalışmalar sıklıkla hayvan çalışmalarıydı. Çalışmamızda ilk defa endotel hasarı kardiyopleji solüsyonları arasında kapsamlı bir şekilde, prospektif dizaynda değerlendirilmiştir.

Saitoh ve arkadaşları[172] tarafından yapılan çalışmada farelerde HTK solüsyonunun kalbin saklanması üzerindeki etkisi Wisconsin Üniversitesi (WÜ) solüsyonu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada koroner arter diseksiyonu ile vasküler yapılar in vitro olarak değerlendirilmiştir. Çalışmada HTK solüsyonunun koroner vasküler yapıları korumada daha başarılı olduğu görülmüştür.

Yang ve ark'ı tarafından 2004 yılında yapılan çalışmada domuzlarda kalbin saklanması HTK solüsyonu, WÜ solüsyonunu ile karşılaştırılmıştır. Çalışmada endotelin vasküler tonusu düzlenmek için kullandığı Endotel kaynaklı hiperpolarizan faktör (EDHF) üzerinden endotel fonksiyonları değerlendirilmiştir. Çalışmada HTK solüsyonunun EDHF aracılı endotel fonksiyonlarının WÜ solüsyonundan daha iyi olduğu ifade edilmiştir.[173]

Von Oppell ve ark'ı tarafından yapılan çalışmada miyokardiyal kardiyopleji solüsyonları tarafından (Bretschneider HTK ve St. Thomas) oluşturulan endotel hasarı venöz endotelial hücrelerin mikroskopisi ile değerlendirilmiştir. Endotel hücreleri özellikle hipotermi altında en az zararlı olan solüsyonunun Bretschneider HTK olduğu bildirilmiştir. Hipotermideki üstünlüğü, düşük klorid içeriği ve ek olarak histidin, triptofan ve KH-2 oksigluterat içermesine bağlanmıştır.[174]

Li ve ark'ı tarafından oldukça yakın bir zamanda (2017) yapılan çalışmada KPB sonrasında pulmoner arteriyel hipertansiyonu ve konjenital kalp hastalığı olan bireylerde akciğerin korunmasında HTK solüsyonunun pulmoner arteriyel perfüzyon üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Hastalar HTK ve kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. HTK grubunda pulmoner arter HTK ile perfüze edilirken kontrol grubu edilmemiştir. IL-6, malonaldehit ve ET-1 seviyesi üzerindeki etkisi kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. KPB sonrası her iki grupta da ET-1 seviyelerinin artış gösterdiği, ancak HTK grubunda ET-1 seviyesinin daha düşük olduğu ifade edilmiştir.[175]

Kardiyopleji solüsyonları endotel hasarı açısından, zaman içerisindeki grup içi değişimleri değerlendirildiğinde, her iki grupta hastalarımızda kardiyak cerrahi sonrasında

ADMA ( $p=0.001$ ), vWF ( $p=0.001$ ), ET-1 ( $p=0.001$ ) ve laktat ( $p=0.001$ ) gibi endotel hasarı göstergelerinin artış gösterdiği, endotel hasarında azalması beklenen brakial arter FMD ( $p=0.001$ ) değerinin düşme gösterdiği görülmüştür. Bununla birlikte postop 1, 3 ve 5. günlerde endotel hasar göstergelerinin gerilediği izlenmiştir. Bulgularımız kardiyak cerrahilerin endotel hasarı ile ilişkili olduğu yönündeydi. Kardiyak cerrahilerin endotel hasarı ile ilişkili olduğu diğer çalışmalar tarafından da doğrulanmaktadır. Endotel hasarında özellikle kardiyak cerrahinin travma etkisinden ziyade reperfüzyon hasarının etkili olduğu ileri sürülmektedir.

Schmid ve ark[176] kardiyopulmoner bypass operasyonunun endotel hasarına neden olduğunu ifade etmiştir. Çalışmalarında endotel hasarının güçlü ve stabil göstergesi olan dolaşımdaki endotel hücrelerinin (CEC) postop 6.saatte preop seviyeye kıyasla yükseldiğini, sonrasında azalma eğilimine girdiğini ifade edilmiştir. Benzer şekilde Khun ve ark. 2015 yılında yaptıkları çalışmalarında KABG yapılan hastalarda soğuk kan ve sıcak kan kardiyoplejilerini endotel hasarı (CEC, vWF, trombomodulin) ve miyokard hasarı (CK-MB, Troponin) açısından karşılaştırmıştır. Miyokard hasar göstergeleri arasında gruplar arasında farklılık izlenmezken, endotel hasarı göstergelerinin sıcak kan kardiyoplejisi grubunda daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Çalışmada ayrıca, her iki grupta da 6.saatte CEC sayısının arttığı, vWF ve trombomodulin seviyesinin yükseldiği ifade edilmiştir.[177] Skrabal ve ark'ı KABG operasyonunda benzer şekilde endotel hasarını değerlendirmiştir.[178] Skrabal ve ark kardiyopulmoner bypass başlangıcından 30 dk sonra CEC, vWF ve trombomodulin seviyelerinin değişmemesi, ancak postoperatif dönemin ilerleyen saatlerinde yükseldikten sonra düşmeye başlaması nedeniyle endotel hasarının kalbin mekanik manipülasyonundan ziyade reperfüzyon hasarıyla ilişkili olabileceğini ileri sürmüştür. Nakanishi ve ark'ı[179] tarafından yapılan hayvan çalışmasında kardiyopulmoner bypass yapılan köpeklerde kan kardiyoplejisinin nitrik oksit ile ilişkili endotel hasarını azaltıp azaltmadığı hipotezi test edilmiştir. Çalışmada kan kardiyoplejisinden bağımsız şekilde, kan reperfüzyonu sonrasında endotel hasarı görüldüğü elektron mikroskopuyla doğrulanmıştır.

Çalışmamızın diğer en önemli bulgusu soğuk kan kardiyoplejisi grubunda CK-MB seviyesinin postop 1.gün ( $p=0.003$ ), postop 3.gün ( $p=0.001$ ) ve postop 5.günde ( $p=0.002$ ) Bretschneider HTK grubundan daha yüksek olmasıydı. Ek olarak soğuk kan kardiyopleji grubunda başlangıçta benzer seviyelerde olan CK seviyesi postop 3.günde daha yüksek

bulunmuştur (p=0.028). Bununla birlikte miyokardiyal hasarın diğer bir göstergesi olan Troponin I seviyesi gruplar arasında benzer düzeyde bulunmuştur. Bulgularımız miyokardiyal hasarın soğuk kan kardiyoplejisi grubunda daha yüksek olma eğiliminde olduğu yönündeydi. Ancak literatürdeki çalışmaların çoğunda miyokardiyal korumanın benzer düzeyde olduğu ifade edilmiştir.

Braathen ve ark'ı[180] tarafından yapılan çalışmada mitral yetmezlik nedeniyle izole mitral kapak cerrahisi yapılan 80 hastada Bretschneider HTK ve soğuk kan kardiyoplejisi karşılaştırılmıştır. Çalışmada CK-MB ve troponin seviyelerinin (preop, 7.saat, 2.gün ve 3.gün) her iki solüsyonun arasında farklılık göstermediği görülmüştür. Çalışmada tek dok HTK solüsyonunun tekrarlanan soğuk kan kardiyoplejisi ile benzer düzeyde miyokardiyal koruma sağladığı ifade edilmiştir. Ancak bu çalışma mitral kapak cerrahileri üzerinde gerçekleştirilmiştir.

Scarsia ve ark[181] torasik aorta cerrahilerinde Bretschneider HTK ve soğuk kan kardiyoplejisini miyokardiyal hasar açısından değerlendirmiştir. Her iki grupta aortik klemp süresi, kardiyopulmoner bypass süresi, kardiyak troponin I seviyeleri benzer bulunmuştur. Bu nedenle her iki kardiyak solüsyonunun benzer düzeyde miyokardiyal koruma sağladığı ifade edilmiştir.

Demmy ve ark'ı[182] 2008 yılında yaptıkları çalışmada Bretschneider HTK ile standart ekstraselüler multidoz bir ürünü (plegisol) ürünü miyokardiyal hasar açısından karşılaştırılmıştır. Her iki kardiyopleji grubunda CK-MB seviyelerinin benzer olduğu bildirilmiştir.

Edelman ve ark'ı[183] tarafından yapılan sistematik derlemede 6 çalışmada Bretschneider HTK ile konvansiyonel kardiyopleji solüsyonlarının miyokardiyal hasar açısından karşılaştırıldığı, ancak çalışmaların meta-analizinde kardiyopleji solüsyonları arasında farklılık olmadığı ifade edilmiştir.

Mitral kapak cerrahilerinde gerçekleştirilen diğer bir çalışmada, Sakata ve ark'ı[183] multidoz soğuk kan kardiyoplejisi grubu ile HTK grubunun CK salınımı, inotrop ihtiyacı ve postoperatif kardiyak indeks açısından benzer olduğunu ifade etmiştir.

Çalışmalar arasındaki farklılıkta farklı kardiyak cerrahilerin değerlendirilmesi önemli bir etken olabilir. Diğer taraftan soğuk kan kardiyoplejisi grubunun hospitalizasyon

süresinin daha uzun olması miyokard hasarının daha fazla olduğuna indirekt olarak işaret etmektedir.

Bretschneider HTK solüsyonunun endotel hasarı ve miyokard hasarı açısından daha üstün olmasında HTK bileşenlerinin fonksiyonlarının yeri olduğu düşünülebilir. HTK solüsyonundan bulunan histidin anaerobik glikolizi artırırken, triptofan hücre membranını stabilize etmektedir, içeriğindeki mannitol ise hücre ödemi azaltmaktadır. Protein yapıda bir tampon olan Histidin hücre içi pH'ın dengelenmesi ve miyokardiyal adenosin trifosfat deposunun saklanması için bikarbonattan daha üstün özelliktedir. Histidin aynı zamanda, post-arrest dönemde kontraktıl fonksiyonları artırırken, miyokardiyal nekrozu minimize etmektedir.[184, 185]

Sekonder bulgulardan bahsetmek gerekirse, Bretschneider HTK grubunda kalbin tekrar çalışma şekli sıklıkla ventriküler fibrilasyon şeklindeyken, soğuk kan kardiyoplejisi grubundan sıklıkla spontan ritimdeydi ( $p=0.024$ ). Bulgularımız önceki çalışmaların sonucuyla uyum içindeydi. Braathen ve ark'ı[180] tarafından yapılan çalışmada HTK alan hastalarda aortik klemp kaldırıldıktan sonra ventriküler fibrilasyon sıklığından belirgin artış olduğu ifade edilmiştir. Braathen ve ark'ı kan kardiyoplejisine kıyasla, spontan ventriküler fibrilasyon artışının miyokardiyal enzim salınımını etkilemediğini bildirmiştir. Fibrilasyon sıklığındaki artışın adenosin trifosfat seviyelerinin az olması, hücre membranları arasında elektrolit konsantrasyonlarındaki farklılık, reperfüzyon ve oksidatif stres hasarı ve intraoperatif miyokardiyal korumanın yetersiz olmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmektedir[167]. Gaudino ve ark (2013), Kammerer ve ark (2012), Scarscia ve ark (2011) ve Wiesenack ve ark (2004) tarafından yapılan çalışmalarda da Reperfüzyon sırasında BTK solüsyonu ile fibrilasyonun arttığı ifade edilmiştir[181, 186-188]

Çalışmamızda hospitalizasyon süresinin Bretschneider HTK grubunda daha kısa olduğu gösterilmiştir. Li ve ark'ı[189] 2016 yılında yaptıkları çalışmalarında tek doz HTK solüsyonunu, St Thomas kardiyopleji solüsyonu ile karşılaştırmış, çalışmamıza benzer şekilde hospitalizasyon süresinin HTK grubunda daha kısa olduğunu bildirmiştir. Diğer taraftan postoperatif komplikasyon sıklıkları değerlendirildiğinde, çalışmamızda her iki solüsyonun güvenlik profiline benzer olduğu görüldü. Çalışmamızın bulguları kardiyopulmoner bypass cerrahilerinde tek doz Bretschneider HTK solüsyonunun hospitalizasyon süresinin kısa olması ve miyokardiyal koruma nedeniyle çoklu doz soğuk kan kardiyoplejilerinden üstün olduğu yönündeydi.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları bulunmaktaydı. Birincisi hasta sayısı kısmen azdı. Özellikle postop 3 ve 5. gün ADMA seviyelerinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlılığa yakın kalmasında hasta sayısının azlığı sorumlu olabilir. İkincisi endotel hasarı göstergeleri arasında birden çok parametrenin değerlendirilmesine rağmen, endotel hasarına neden olan tüm faktörler değerlendirilebildiği söylenemez. Ancak kardiyopleji gruplarının rastgele seçilmesi ile bu sorun aşılmaya çalışılmıştır. Diğer taraftan Bretschneider HTK solüsyonu ile endotel hasarı daha önce klinik çalışmalarda kapsamlı bir şekilde konu edilmemiştir. Sonuçlarımızın çalışmamızın pilot çalışma olması nedeniyle dikkatli yorumlanması, yapılacak olan diğer prospektif randomize çalışmalarla doğrulanması gerekmektedir.



## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ilk defa kardiyopulmoner bypass cerrahilerinde Bretschneider HTK ve soğuk kan kardiyopleji solüsyonları endotel hasarı, miyokardiyal koruma ve klinik parametreler açısından kapsamlı şekilde karşılaştırılmıştır.

Endotel hasarının gösterilmesinde ADMA, vWF, ET-1 ve FMD tercih edildi. ADMA ve vWF seviyeleri solüsyonlar arasında benzer bulunurken, soğuk kan kardiyoplejisi grubunda postoperatif ET-1 düzeyi daha yüksek, FMD yüzdesi daha düşük olduğu izlendi. Bu nedenle, Bretschneider HTK solüsyonuyla endotel hasarının daha az, miyokardiyal korumanın daha fazla olduğu görüldü. Diğer taraftan soğuk kan kardiyoplejilerinin multidoz pozolojisi nedeniyle Bretschneider HTK solüsyonu daha kesintisiz cerrahi çalışma imkanı sağlamaktadır. Çalışmamızda ayrıca soğuk kan kardiyoplejisi tercih edildiğinde hospitalizasyon süresinin uzama eğiliminde olduğu görüldü. Komplikasyon oranlarına bakıldığında kardiyopleji solüsyonlarının benzer güvenlik profilinde olduğu izlendi. Bu nedenle bulgularımız, kardiyopulmoner bypass cerrahilerinde soğuk kan kardiyoplejisine kıyasla HTK solüsyonunun tercih edilmesi gerektiğine işaret etmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Gibbon, J.J., The development of the heart-lung apparatus. Review of surgery, 1970. 27(4): p. 231-244.
2. Kawamura, T., et al., Elevation of cytokines during open heart surgery with cardiopulmonary bypass: participation of interleukin 8 and 6 in reperfusion injury. Canadian journal of anaesthesia, 1993. 40(11): p. 1016-1021.
3. Mantovani, A., et al., Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. Thrombosis and haemostasis, 1997. 78(1): p. 406-414.
4. Yüksel Atay, F.F.O., M. Fatih Ayık Kalp Cerrahisinde Miyokard Koruması. Kalp ve Damar Cerrahisi, ed. P.M.A.A.S.B.S.S. T. Vol. 2. 2013, Türkiye. 182-203.
5. Özdoğu, H., İnflamasyonda Bir Baş Aktör: Endotel.
6. Lijnen, H.R. and D. Collen, Endothelium in hemostasis and thrombosis. Progress in cardiovascular diseases, 1997. 39(4): p. 343-350.
7. van Hinsbergh, V.W., Endothelial permeability for macromolecules: mechanistic aspects of pathophysiological modulation. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1997. 17(6): p. 1018-1023.
8. Stephenson, L.W., History of cardiac surgery, in Surgery. 2008, Springer. p. 1471-1479.
9. Örer, A. and Ö. Oto, Dünden bugüne kalp cerrahisi. GKDC Dergisi, 1999. 7: p. 1-6.
10. Gibbon, J.J., Application of mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn med, 1954. 37: p. 171-180.
11. Lillehei, C.W., et al., Direct vision intracardiac surgical correction of the tetralogy of Fallot, pentalogy of Fallot, and pulmonary atresia defects: report of first ten cases. Annals of surgery, 1955. 142(3): p. 418.
12. Kirklin, J.W., et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. in Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic. 1955.
13. 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.
14. Cordell, A.R., Milestones in the development of cardioplegia. The Annals of thoracic surgery, 1995. 60(3): p. 793-796.
15. Cobb, F.R., et al., Successful surgical interruption of the bundle of Kent in a patient with Wolff-Parkinson-White syndrome. Circulation, 1968. 38(6): p. 1018-1029.

16. Buckberg, G.D., Update on current techniques of myocardial protection. The Annals of thoracic surgery, 1995. 60(3): p. 805-814.
17. Akins, C., Noncardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1984. 88(2): p. 174-181.
18. Buckberg, G.D. and C.E. Hottenrott, Ventricular fibrillation: its effect on myocardial flow, distribution, and performance. The Annals of thoracic surgery, 1975. 20(1): p. 76-85.
19. AM, V., Development of an anastomosis between the coronary vessels and a transplanted internal mammary artery. Canadian medical association journal, 1946. 55(2): p. 117-119.
20. McAllister, F.F., D. Leighninger, and C.S. Beck, Revascularization of the heart by vein graft from aorta to coronary sinus. Annals of surgery, 1951. 133(2): p. 153.
21. DeBakey, M.E. and W.S. Henly, Surgical treatment of angina pectoris. Circulation, 1961. 23(1): p. 111-120.
22. Carrel, A., VIII. On the experimental surgery of the thoracic aorta and heart. Annals of surgery, 1910. 52(1): p. 83.
23. Sones Jr, F. and E.K. Shirey, Cine coronary arteriography. Modern concepts of cardiovascular disease, 1962. 31: p. 735.
24. Detre, K.M., Non - randomized studies of coronary artery bypass surgery. Statistics in medicine, 1984. 3(4): p. 389-398.
25. DeBakey, M., A simple continuous flow blood infusion instrument. New Orleans Med Surg J, 1934. 87: p. 386.
26. Büket, S., et al., Kardiyopulmoner bypass. Mustafa Paç, Atıf Akçevin, Serap Aykut Aka, Suat Buket, Tayyar Sarioğlu. Kalp ve Damar Cerrahisi, Mn Medikal & Nobel, 2004.
27. Yoshikai, M., et al., Clinical use of centrifugal pumps and the roller pump in open heart surgery: a comparative evaluation. Artificial organs, 1996. 20(5): p. 704-706.
28. Hessel, E., Cardiopulmonary bypass circuitry and cannulation techniques. Cardiopulmonary bypass. Principles and practices. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993. 55.
29. Koray, A., Kardiyopulmoner Bypass ve Optimal Koşulları.
30. Magilligan, J.D., Indications for ultrafiltration in the cardiac surgical patient. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1985. 89(2): p. 183-189.

31. Davies, M.J., et al., Modified ultrafiltration improves left ventricular systolic function in infants after cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1998. 115(2): p. 361-370.
32. Elliott, M.J., Ultrafiltration and modified ultrafiltration in pediatric open heart operations. *The Annals of thoracic surgery*, 1993. 56(6): p. 1518-1522.
33. Hickey, R.F. and P.F. Hoar, Whole-body oxygen consumption during low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1983. 86(6): p. 903-906.
34. McCullough, J.N., et al., Cerebral metabolic suppression during hypothermic circulatory arrest in humans. *The Annals of thoracic surgery*, 1999. 67(6): p. 1895-1899.
35. Mauney, M.C. and I.L. Kron, The physiologic basis of warm cardioplegia. *The Annals of thoracic surgery*, 1995. 60(3): p. 819-823.
36. Bissonnette, B., D.I. Sessler, and P. LaFlamme, Intraoperative temperature monitoring sites in infants and children and the effect of inspired gas warming on esophageal temperature. *Anesthesia and analgesia*, 1989. 69(2): p. 192-196.
37. Kanbak, M., The treatment of heparin resistance with antithrombin III in cardiac surgery. *Canadian Journal of Anesthesia*, 1999. 46(6): p. 581-585.
38. Carr, J. and N. Silverman, The heparin-protamine interaction: a review. *Journal of cardiovascular surgery*, 1999. 40(5): p. 659.
39. Esposito, R., et al., The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1983. 85(2): p. 174-185.
40. Mathew, J.P., et al., Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2007. 107(4): p. 577-584.
41. Kaiser, L., *Mastery of cardiothoracic surgery*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
42. Swain, J., et al., Low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass protects the brain. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1991. 102(1): p. 76-83; discussion 83-4.
43. Boston, U.S., et al., Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass. *The Annals of thoracic surgery*, 2001. 71(1): p. 260-264.
44. Verrier, E.D. and I. Shen, Potential Role of Neutrophil Anti - Adhesion Therapy in Myocardial Stunning, Myocardial Infarction, and Organ Dysfunction After Cardiopulmonary Bypass. *Journal of cardiac surgery*, 1993. 8(S2): p. 309-312.

45. Del Balzo, U.H., R. Levi, and M.J. Polley, Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1985. 82(3): p. 886-890.
46. Higgins, T.L., J.-P. Yared, and T. Ryan, Immediate postoperative care of cardiac surgical patients. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*, 1996. 10(5): p. 643-658.
47. THORÉN, E., *Postoperative Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting*. 2017.
48. Mathew, J.P., et al., A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *Jama*, 2004. 291(14): p. 1720-1729.
49. Angelini, G., et al., The incidence and significance of early pericardial effusion after open heart surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 1987. 1(3): p. 165-168.
50. Sacco, R., et al., American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013. 44(7): p. 2064-2089.
51. Bucerius, J., et al., Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16, 184 consecutive adult patients. *The Annals of thoracic surgery*, 2003. 75(2): p. 472-478.
52. Tarakji, K.G., et al., Temporal onset, risk factors, and outcomes associated with stroke after coronary artery bypass grafting. *Jama*, 2011. 305(4): p. 381-390.
53. McDonagh, D.L., et al., Neurological complications of cardiac surgery. *The Lancet Neurology*, 2014. 13(5): p. 490-502.
54. Tesar, G.E., G.B. Murray, and N.H. Cassem, Use of high-dose intravenous haloperidol in the treatment of agitated cardiac patients. *J Clin psychopharmacol*, 1985. 5(6): p. 344-347.
55. Tenling, A., et al., Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1998. 89(2): p. 371-378.
56. Ramsay, J.G., The respiratory, renal, and hepatic systems: effects of cardiac surgery and cardiopulmonary bypass, in *Cardiopulmonary bypass*. 1995, Springer. p. 147-168.
57. Vargas, F.S., et al., Influence of atelectasis on pulmonary function after coronary artery bypass grafting. *Chest*, 1993. 104(2): p. 434-437.

58. Suematsu, Y., et al., Predictive risk factors for delayed extubation in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Heart and vessels*, 2000. 15(5): p. 214-220.
59. Rady, M.Y. and T. Ryan, Perioperative predictors of extubation failure and the effect on clinical outcome after cardiac surgery. *Critical care medicine*, 1999. 27(2): p. 340-347.
60. Yorgancıoğlu, A., Tokmakoglu H. Kalp cerrahisinde hemorajik ve trombotik komplikasyonlar. Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarioglu T, editörler. *Kalp ve Damar Cerrahisi*. Ankara: MN Medikal & Nobel, 2004: p. 319-29.
61. Heimark, R.L., et al., Surface activation of blood coagulation, fibrinolysis and kinin formation. *Nature*, 1980. 286(5772): p. 456.
62. Kondo, C., et al., Platelet dysfunction during cardiopulmonary bypass surgery. With special reference to platelet membrane glycoproteins. *ASAIO journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, 1993. 39(3): p. M550-3.
63. Mammen, E.F., et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1985.
64. Michelson, E.L., et al., Early recognition of surgically correctable causes of excessive mediastinal bleeding after coronary artery bypass graft surgery. *The American Journal of Surgery*, 1980. 139(3): p. 313-317.
65. Anderson, D., L. Edmunds, and L. Stephenson, Management of complications of cardiopulmonary bypass: complications of organ systems. *Complications in cardiothoracic surgery*. St. Louis: Mosby Year Book, 1991: p. 45-49.
66. Rosner, M.H. and M.D. Okusa, Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clinical journal of the American Society of Nephrology*, 2006. 1(1): p. 19-32.
67. Elahi, M.M., et al., Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *European journal of cardio-thoracic surgery*, 2004. 26(5): p. 1027-1031.
68. Bayram, M., et al., Kardiyopulmoner bypass geçiren hastalarda akut böbrek hasarının erken dönemde belirlenmesinde idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin'in değeri. 2014.
69. İ. Doğan, B.E., *Eriskin Kalp ve Damar Cerrahisinde Yoğun Bakım*, K. Dağlı, Editor. 2016. p. 726 - 747.
70. Christenson, J.T., et al., Gastrointestinal complications after coronary artery bypass grafting. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1994. 108(5): p. 899-906.

71. Demirkilic, U., et al., Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg*, 1996. 10: p. 763-767.
72. Jayaprakash, A., et al., Upper gastrointestinal haemorrhage following cardiac surgery: a comparative study with vascular surgery patients from a single centre. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2004. 16(2): p. 191-194.
73. Passage, J., P. Joshi, and D.V. Mullany, Acute cholecystitis complicating cardiac surgery: case series involving more than 16, 000 patients. *The Annals of thoracic surgery*, 2007. 83(3): p. 1096-1101.
74. Poirier, B., et al., Abdominal complications associated with cardiac surgery. Review of a contemporary surgical experience and of a series done without extracorporeal circulation. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, 2003. 46(3): p. 176-182.
75. Nys, M., et al., Pancreatic cellular injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: frequency, time course and risk factors. *Shock*, 2007. 27(5): p. 474-481.
76. Castillo, C.F.-d., et al., Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *New England Journal of Medicine*, 1991. 325(6): p. 382-387.
77. Raja, S.G. and G.D. Dreyfus, Modulation of systemic inflammatory response after cardiac surgery. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 2005. 13(4): p. 382-395.
78. Özkaynak, İ., et al., Açık Kalp Ameliyatları Sonrası Dönemde Görülen Karaciğer İşlev Bozukluğuna Yol Açan Nedenlerin Araştırılması. 2012.
79. Collins, J., et al., Incidence and prognostic importance of jaundice after cardiopulmonary bypass surgery. *The Lancet*, 1983. 321(8334): p. 1119-1123.
80. Olsson, R., et al., Hepatic dysfunction after open-heart surgery. *Scandinavian journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1984. 18(3): p. 217-222.
81. Klepetko, W., W. Base, and M. Müller, Hyperbilirubinaemia after bypass surgery. *The Lancet*, 1984. 323(8373): p. 403-404.
82. Scott, B.H., Blood transfusion in cardiac surgery: is it appropriate? *Annals of cardiac anaesthesia*, 2007. 10(2): p. 108.
83. Thurer, R., et al., The conservation of blood during cardiac surgery. *Clinical cardiology*, 1979. 2(2): p. 155-157.
84. Loo, G., et al., Nadir hematocrit during cardiopulmonary bypass: end-organ dysfunction and mortality. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2012. 144(3): p. 654-662. e4.

85. Ferraris, V., et al., Society of Thoracic Surgeons Blood Conservation Guideline Task Force. 2011 update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists blood conservation clinical practice guidelines. *Ann Thorac Surg*, 2011. 91: p. 944-982.
86. DeFoe, G.R., et al., Lowest hematocrit on bypass and adverse outcomes associated with coronary artery bypass grafting. *The Annals of thoracic surgery*, 2001. 71(3): p. 769-776.
87. Blauth, C., et al., Influence of oxygenator type on the prevalence and extent of microembolic retinal ischemia during cardiopulmonary bypass. Assessment by digital image analysis. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1990. 99(1): p. 61-69.
88. Vanden Hoek, T., et al., Reperfusion injury on cardiac myocytes after simulated ischemia. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 1996. 270(4): p. H1334-H1341.
89. ORTADEVECİ, A. and Ö. Semih, Böbrek İskemi-Reperfüzyon Hasarı Üzerine Bir Derleme. *Osmangazi Tıp Dergisi*, 2017. 39(3): p. 115-124.
90. Brazier, J., N. Cooper, and G. Buckberg, The adequacy of subendocardial oxygen delivery: the interaction of determinants of flow, arterial oxygen content and myocardial oxygen need. *Circulation*, 1974. 49(5): p. 968-977.
91. Bolli, R. and B. Patel, Factors that determine the occurrence of reperfusion arrhythmias. *American heart journal*, 1988. 115(1): p. 20-29.
92. Hutchins, G. and K. Silverman, Pathology of the stone heart syndrome. Massive myocardial contraction band necrosis and widely patent coronary arteries. *The American journal of pathology*, 1979. 95(3): p. 745.
93. AKKOÇ, H., İskemik Önkoşullama Mekanizmaları.
94. Reilly, P.M., H.J. Schiller, and G.B. Bulkley, Pharmacologic approach to tissue injury mediated by free radicals and other reactive oxygen metabolites. *The american journal of surgery*, 1991. 161(4): p. 488-503.
95. Levitsky, S., Protecting the myocardial cell during coronary revascularization. *Circulation*, 2006. 114(1 suppl): p. I-339-I-343.
96. 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.
97. DEMİR, A., Miyokard Korumasının Patofizyolojisi.
98. Gao, F., et al., Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the roles of PI3-kinase, Akt, and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation*, 2002. 105(12): p. 1497-1502.

99. Camitta, M.G., et al., Cyclooxygenase-1 and-2 knockout mice demonstrate increased cardiac ischemia/reperfusion injury but are protected by acute preconditioning. *Circulation*, 2001. 104(20): p. 2453-2458.
100. Turner, J., et al., The formation of free radicals by cardiac myocytes under oxidative stress and the effects of electron-donating drugs. *Biochemical Journal*, 1991. 277(Pt 3): p. 833.
101. Richard, V., et al., Ischemic preconditioning protects against coronary endothelial dysfunction induced by ischemia and reperfusion. *Circulation*, 1994. 89(3): p. 1254-1261.
102. Braunwald, E. and R.A. Kloner, The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*, 1982. 66(6): p. 1146-1149.
103. Bavaria, J.E., et al., Myocardial oxygen utilization after reversible global ischemia. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1990. 100(2): p. 210-220.
104. Urthaler, F., et al., MDL-28170, a membrane-permeant calpain inhibitor, attenuates stunning and PKC $\epsilon$  proteolysis in reperfused ferret hearts. *Cardiovascular research*, 1997. 35(1): p. 60-67.
105. Xu, K.Y., J.L. Zweier, and L.C. Becker, Hydroxyl radical inhibits sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup>-ATPase function by direct attack on the ATP binding site. *Circulation research*, 1997. 80(1): p. 76-81.
106. Marban, E., Myocardial stunning and hibernation. The physiology behind the colloquialisms. *Circulation*, 1991. 83(2): p. 681-688.
107. Murphy, E., Primary and secondary signaling pathways in early preconditioning that converge on the mitochondria to produce cardioprotection. *Circulation Research*, 2004. 94(1): p. 7-16.
108. Cleveland Jr, J.C., et al., Adenosine preconditioning of human myocardium is dependent upon the ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel. *Journal of molecular and cellular cardiology*, 1997. 29(1): p. 175-182.
109. Raco, L., E. Mills, and R.J. Millner, Isolated myocardial revascularization with intermittent aortic cross-clamping: experience with 800 cases. *The Annals of thoracic surgery*, 2002. 73(5): p. 1436-1439.
110. Buckberg, G. and B. Allen, Myocardial protection management during adult cardiac operations, in *Glenn's thoracic and cardiovascular surgery*. 1995, Appleton & Lange Stamford (CT). p. 1653-1687.
111. Chambers, D.J. and H.B. Fallouh, Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacology & therapeutics*, 2010. 127(1): p. 41-52.

112. Hearse, D.J., D.A. Stewart, and E.B. Chain, Recovery from cardiac bypass and elective cardiac arrest: the metabolic consequences of various cardioplegic procedures in the isolated rat heart. *Circulation research*, 1974. 35(3): p. 448-457.
113. Chen, R.H., The scientific basis for hypocalcemic cardioplegia and reperfusion in cardiac surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 1996. 62(3): p. 910-914.
114. Yamamoto, F., M. Braimbridge, and D. Hearse, Calcium and cardioplegia. The optimal calcium content for the St. Thomas' Hospital cardioplegic solution. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1984. 87(6): p. 908-912.
115. Magovern, J.G., et al., Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures. *Circulation*, 1982. 66(2 Pt 2): p. I60-7.
116. Hearse, D.J., D.A. Stewart, and M.V. Braimbridge, Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation*, 1976. 54(2): p. 193-202.
117. Christakis, G.T., et al., A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *The Annals of thoracic surgery*, 1992. 54(3): p. 449-459.
118. Hayashida, N., et al., Tepid antegrade and retrograde cardioplegia. *The Annals of thoracic surgery*, 1995. 59(3): p. 723-729.
119. Gunnes, S. and P. Jynge, Fundamentals of the past: cardioplegia: the first period revisited, in *New Solutions for the Heart*. 2011, Springer. p. 15-40.
120. Careaga, G., et al., Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery patients. *Archives of medical research*, 2001. 32(4): p. 296-299.
121. Demmy, T.L., et al., Lack of cardioplegia uniformity in clinical myocardial preservation. *The Annals of thoracic surgery*, 1994. 57(3): p. 648-651.
122. Lindner, G., et al., Acute hyponatremia after cardioplegia by histidine-tryptophane-ketoglutarate—a retrospective study. *Journal of cardiothoracic surgery*, 2012. 7(1): p. 52.
123. Buckberg, G.D., *Antegrade cardioplegia, retrograde cardioplegia, or both?* 1988, Elsevier.
124. Lazar, H., et al., Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acids during reperfusion. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1980. 80(3): p. 350-359.
125. Rosenkranz, E.R., et al., Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose

cold blood cardioplegic infusions. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1982. 84(5): p. 667-677.

126. Bilal, M.S. and T. Sarioğlu, İskemik Miyokard İnjurisi ve İntraoperatif Miyokard Korunmasına Genel Bir Bakış. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, 1992. 1(2): p. 118-126.
127. Allen, B., et al., Studies of controlled reperfusion after ischemia. XV: Immediate functional recovery after six hours of regional ischemia by careful control of conditions of reperfusion and composition of reperfusate. Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1986. 92(3): p. 621-635.
128. YAĞAR, S. and A. DÖNMEZ, Kalp Kapak Hastalıkları ve Anestezi. Türkiye Klinikleri Journal of Anesthesiology Reanimation Special Topics, 2010. 3(1): p. 54-64.
129. GÜREL, E.İ., The Functions of the Endothelium and its Relationship with Diseases. Türkiye Klinikleri Journal of Cardiovascular Sciences, 2009. 21(3): p. 423.
130. Yaylalı, Y.T. and M. Küçükaslan, Endotel disfonksiyonu. Pamukkale Tıp Dergisi. 4(3): p. 152-157.
131. Cai, H. and D.G. Harrison, Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. Circulation research, 2000. 87(10): p. 840-844.
132. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. nature, 1980. 288(5789): p. 373.
133. dela Paz, N.G. and P.A. D'Amore, Arterial versus venous endothelial cells. Cell and tissue research, 2009. 335(1): p. 5-16.
134. Kumar, N.G., et al., Fibrinolytic activity of endothelial cells from different venous beds. journal of surgical research, 2015. 194(1): p. 297-303.
135. Michiels, C., Endothelial cell functions. Journal of cellular physiology, 2003. 196(3): p. 430-443.
136. Cines, D.B., et al., Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. Blood, 1998. 91(10): p. 3527-3561.
137. Vanhoutte, P.M., Other endothelium-derived vasoactive factors. Circulation, 1993. 87(5S): p. V9-V17.
138. Thomas, F., Endothelial vasoactive substances and cardiovascular disease. 1988.
139. Alkaitis, M.S. and M.J. Crabtree, Recoupling the cardiac nitric oxide synthases: tetrahydrobiopterin synthesis and recycling. Current heart failure reports, 2012. 9(3): p. 200-210.

140. Wei, C.-M., et al., Endothelin in human congestive heart failure. *Circulation*, 1994. 89(4): p. 1580-1586.
141. Rubanyi, G. and M. Polokoff, Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacological reviews*, 1994. 46(3): p. 325-415.
142. Davies, M.J., et al., The expression of the adhesion molecules ICAM - 1, VCAM - 1, PECAM, and E - selectin in human atherosclerosis. *The Journal of pathology*, 1993. 171(3): p. 223-229.
143. Stewart, M., M. Thiel, and N. Hogg, Leukocyte integrins. *Current opinion in cell biology*, 1995. 7(5): p. 690-696.
144. Asimakopoulos, G. and K.M. Taylor, Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *The Annals of thoracic surgery*, 1998. 66(6): p. 2135-2144.
145. Kawahito, K., et al., Interleukin-8 and monocyte chemotactic activating factor responses to cardiopulmonary bypass. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1995. 110(1): p. 99-102.
146. Faulx, M.D., A.T. Wright, and B.D. Hoit, Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *American heart journal*, 2003. 145(6): p. 943-951.
147. Higashi, Y. and M. Yoshizumi, New methods to evaluate endothelial function: method for assessing endothelial function in humans using a strain-gauge plethysmography: nitric oxide-dependent and-independent vasodilation. *Journal of pharmacological sciences*, 2003. 93(4): p. 399-404.
148. Ludmer, P.L., et al., Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *New England Journal of Medicine*, 1986. 315(17): p. 1046-1051.
149. Sun, D., et al., Enhanced release of prostaglandins contributes to flow-induced arteriolar dilation in eNOS knockout mice. *Circulation Research*, 1999. 85(3): p. 288-293.
150. Mannion, T.C., et al., Non-invasive assessment of brachial artery endothelial vasomotor function: the effect of cuff position on level of discomfort and vasomotor responses. *Vascular medicine*, 1998. 3(4): p. 263-267.
151. Corretti, M.C., et al., Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *Journal of the American College of Cardiology*, 2002. 39(2): p. 257-265.
152. Inaba, Y., J.A. Chen, and S.R. Bergmann, Prediction of future cardiovascular outcomes by flow-mediated vasodilatation of brachial artery: a meta-analysis. *The international journal of cardiovascular imaging*, 2010. 26(6): p. 631-640.

153. Ras, R.T., et al., Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *International journal of cardiology*, 2013. 168(1): p. 344-351.
154. Bots, M.L., et al., Assessment of flow-mediated vasodilatation (FMD) of the brachial artery: effects of technical aspects of the FMD measurement on the FMD response. *European heart journal*, 2004. 26(4): p. 363-368.
155. BUĞDAYCI, G. and E. SERİN, Asimetrik Dimetilarginin (ADMA).
156. Sela, B., ADMA (asymmetric dimethylarginine)--the inhibitor of nitric oxide (NO) synthesis: a new marker for vascular pathology. *Harefuah*, 2005. 144(9): p. 655-9, 675, 674.
157. Wagner, D.D., Cell biology of von Willebrand factor. *Annual review of cell biology*, 1990. 6(1): p. 217-242.
158. Ruggeri, Z., Von Willebrand factor, platelets and endothelial cell interactions. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2003. 1(7): p. 1335-1342.
159. Kohriyama, T., et al., Coagulation and fibrinolytic parameters in patients with various angiopathies--analysis in cerebral thrombosis, diabetic and vasculitic neuropathies. *Rinsho shinkeigaku= Clinical neurology*, 1993. 33(6): p. 606-611.
160. Lip, G.Y. and A. Blann, von Willebrand factor: a marker of endothelial dysfunction in vascular disorders? *Cardiovascular research*, 1997. 34(2): p. 255-265.
161. Lerman, A., et al., Endothelin in coronary endothelial dysfunction and early atherosclerosis in humans. *Circulation*, 1995. 92(9): p. 2426-2431.
162. Ishikawa, S., et al., Elevated levels of plasma endothelin-1 in young patients with pulmonary hypertension caused by congenital heart disease are decreased after successful surgical repair. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 1995. 110(1): p. 271-273.
163. Erdogan, H., E. Fadilloğlu, and M.H. Emre, Endotelinler: Vazoaktif Peptidler. *International Journal of Basic and Clinical Medicine*, 2013. 1(2).
164. Yoon, Y., et al., Plasma nitric oxide concentrations and nitric oxide synthase gene polymorphisms in coronary artery disease. *Clinical chemistry*, 2000. 46(10): p. 1626-1630.
165. Deanfield, J.E., J.P. Halcox, and T.J. Rabelink, Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation*, 2007. 115(10): p. 1285-1295.
166. Harris, R.A., et al., Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*, 2010. 55(5): p. 1075-1085.

167. Viana, F.F., et al., Custodiol versus blood cardioplegia in complex cardiac operations: an Australian experience. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 2012. 43(3): p. 526-531.
168. Bretschneider, H., et al., Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis. *The Journal of cardiovascular surgery*, 1975. 16(3): p. 241-260.
169. Edelman, J.J.B., et al., Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. *Annals of cardiothoracic surgery*, 2013. 2(6): p. 717.
170. Holscher, M., Current status of HTK solution of Bretschneider in organ preservation. *Transplant Proc*, 1991. 23: p. 2334-2337.
171. Demmy, T.L., et al., Organ Preservation Solutions In Heart Transplantation-patterns Of Usage And Related Survival1. *Transplantation*, 1997. 63(2): p. 262-269.
172. Saitoh, Y., et al., Heart preservation in HTK solution: role of coronary vasculature in recovery of cardiac function. *The Annals of thoracic surgery*, 2000. 69(1): p. 107-112.
173. Yang, Q., et al., Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution maximally preserves endothelium-derived hyperpolarizing factor-mediated function during heart preservation: comparison with University of Wisconsin solution. *The Journal of heart and lung transplantation*, 2004. 23(3): p. 352-359.
174. von Oppell, U.O., et al., Endothelial cell toxicity of solid-organ preservation solutions. *The Annals of thoracic surgery*, 1990. 50(6): p. 902-910.
175. Li, J., et al., Protective effect of HTK solution on postoperative pulmonary function in infants with CHD and PAH. *Bioscience reports*, 2017. 37(6): p. BSR20170984.
176. Schmid, F.-X., et al., Direct evidence of endothelial injury during cardiopulmonary bypass by demonstration of circulating endothelial cells. *Perfusion*, 2006. 21(3): p. 133-137.
177. Kuhn, E.W., et al., Endothelial injury associated with cold or warm blood cardioplegia during coronary artery bypass graft surgery. *BioMed research international*, 2015. 2015.
178. Skrabal, C.A., et al., Circulating endothelial cells demonstrate an attenuation of endothelial damage by minimizing the extracorporeal circulation. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2006. 132(2): p. 291-296.
179. Nakanishi, K., et al., Coronary artery endothelial dysfunction after global ischemia, blood cardioplegia, and reperfusion. *The Annals of thoracic surgery*, 1994. 58(1): p. 191-199.

180. Braathen, B., et al., One single dose of histidine–tryptophan–ketoglutarate solution gives equally good myocardial protection in elective mitral valve surgery as repetitive cold blood cardioplegia: A prospective randomized study. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*, 2011. 141(4): p. 995-1001.
181. Scrascia, G., et al., Myocardial protection during aortic surgery: comparison between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia. *Perfusion*, 2011. 26(5): p. 427-433.
182. Demmy, T.L., et al., Custodiol versus Plegisol: A phase 3 multicentre myocardial protection study. *The International journal of angiology: official publication of the International College of Angiology, Inc*, 2008. 17(3): p. 149.
184. Takeuchi, K., et al., Myocardial protection of the pressure overload hypertrophied heart in human cardiac surgery by acceleration of anaerobic glycolysis. *Journal of Cardiovascular Surgery*, 2002. 43(1): p. 37.
185. Chen, Y., et al., Which is the better option during neonatal cardiopulmonary bypass: HTK solution or cold blood cardioplegia? *ASAIO Journal*, 2013. 59(1): p. 69-74.
186. Wiesenack, C., et al., Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artificial organs*, 2004. 28(12): p. 1082-1088.
187. Kammerer, I., et al., Myocardial Protection in Minimally Invasive Mitral Valve Surgery: Comparison of the Cold-Blood Cardioplegia of the Bretschneider Solution and the Warm-Blood Cardioplegia of the Calafiore Protocol. *Arch Clin Exp Surg*, 2012. 1(1): p. 14-21.
188. Gaudino, M., et al., Randomized trial of HTK versus warm blood cardioplegia for right ventricular protection in mitral surgery. *Scandinavian Cardiovascular Journal*, 2013. 47(6): p. 359-367.
189. Li, X., et al., Histidine-tryptophan-ketoglutarate solution decreases mortality and morbidity in high-risk patients with severe pulmonary arterial hypertension associated with complex congenital heart disease: an 11-year experience from a single institution. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 2016. 49(6).