



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ**

**TEK DOZ KARDİYOPELJİ (DEL NİDO) VE MULTİDOZ
KARDİYOPELJİNİN (ST.THOMAS II) ENDOTEL
DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Erman Süreyya KİRİŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA TÜRKİYE YÜKSEK İHTİSAS EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

TEK DOZ KARDİYOPLEJİ (DEL NİDO) VE MULTİDOZ
KARDİYOPLEJİNİN (ST.THOMAS II) ENDOTEL
DİSFONKSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Erman Süreyya KİRİŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Ertekin Utku ÜNAL

Ankara 2018

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
KISALTMALAR	iii
TABLO LİSTESİ.....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	v
ÖZET.....	vi
ABSTRACT	vii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 TARİHÇE.....	3
2.2 MİYOKARD	4
2.2.1 Miyokardiyal Metabolizma	4
2.2.2 Cerrahi Strasında Miyokardiyal Metabolizma	5
2.2.3 Miyokardiyal İskeminin Sonuçları	6
2.2.4 Reperfüzyon hasarı	8
2.3 MİYOKARDİYAL KORUMA TEKNİKLERİ	9
2.3.1 Hipotermi	9
2.3.2 Fibrilasyon ve İskemik Arrest	10
2.3.3 Farmakolojik arrest	10
2.4 KARDİYOPLEJİ	11
2.4.1 Kardiyopleji Çeşitleri.....	14
2.5 ENDOTELİYAL DİSFONKSİYON.....	16
2.5.1 Endotelial Fonksiyon ve Önemi	16
2.5.2 Endotelial Disfonksiyon	16
2.5.3 Glikokaliks.....	17
2.5.4 OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	24
3.1 HASTALAR VE VERİ TOPLAMA	24

3.1.1 Veriler	25
3.1.2 Örneklem Büyüklüğü.....	26
3.2 CERRAHİ PROSEDÜR.....	27
3.2.1 Anestezi	27
3.2.2 Cerrahi.....	27
3.3 KAN GAZI ANALİZİ.....	29
3.4 BİYOKİMYASAL ANALİZ	29
<i>Sindekan-1</i>	29
<i>Malondialdehid (MDA)</i>	29
<i>İskemi modifiye Albümin (IMA)</i>	29
<i>Laktat</i>	29
3.5 OKSİJEN SUNUM VE TÜKETİM VERİLERİNİN HESAPLANMASI.....	30
3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	30
4. BULGULAR.....	32
4.1 DEMOGRAFİK VE PERİOPERATİF VERİLER.....	32
4.2 KORONER SİNÜS KAN GAZI PARAMETRELERİ.....	35
4.3 MİYOKARDİYAL OKSİJEN TÜKETİM VERİLERİ.....	37
4.4 OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VERİLERİ	39
4.5 POSTOPERATİF VERİLER	42
5. TARTIŞMA	44
5.1 MİYOKARDİYAL OKSİJEN METABOLİZMASI	47
5.2 ENDOTELİYAL FONKSİYONLAR	48
5.3 KLİNİK SONUÇLAR.....	51
5.4 KISITLILIKLAR	51
6. SONUÇ.....	53
7. KAYNAKLAR	54
EKLER.....	61
EK-1: ETİK KURUL ONAYI.....	61
EK-2 ÖZGEÇMİŞ.....	62

ÖNSÖZ

Benim için iş değil bir okul olan, uzman olarak ayrılacağım günlere yaklaşırken doktorluğumun cerrahlığa evrilmesinin zemini Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nin hayatımdaki yerinden gurur ve mutluluk duyuyorum.

Hastanemizin eğitim ve çalışma ortamı olarak kalitesinin devamını sağlayan sayın Prof.Dr. Mustafa Paç'a,

Kliniğinde yer bulmuş olmaktan gurur duyduğum, cerrahi bilgisi ve tecrübesiyle öğretici ve müşfikliği ile örnek bir idari sorumlu olarak kliniğimizin huzurunun sorumlusu Prof.Dr. Levent Birincioğlu'na,

Uğruna adadığı hayatı ile aort sevgimi filizlendiren, verdiği destek ve sorumluluklarla cerrahi özgüvenimin oluşmasında büyük payı olan, düzen ve uyumun cerrahideki rolünü öğreten klinik şefim, büyük cerrah ve öğretmenim Prof.Dr. Ahmet Sarıtaş'a,

Kalp cerrahisi için de insan olarak da her açıdan örnek aldığım, her teşekkürün eksik kalacağı, hayatına dokunacağım her hastada pay sahibi, bugünlere gelmemde çok büyük emeği olan öğretmenim, aort sevdalısı ağabeyim Doç.Dr.E.Utku Ünal'a,

Kalp cerrahisini yaşarken hayatı da lezzetli yaşamanın mümkün olduğunu gösteren Doç.Dr.Zafer İşcan'a, Doç.Ayşen Aksöyek, Doç.Dr.Anıl Özen'e, özellikle damar cerrahisi eğitimiyle Prof.Dr.Ufuk Tütün'e,

Tez çalışması dönemindeki katkıları için Doç.Dr. Gökhan Lafçı'ya

Aynı klinikte çalışmasak da İhtisashlı olmayı, hiçbir konuda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, tebessümsüz anılmayacak Doç.Dr. Garip Altıntaş, azim ve disipliniyle Doç.Dr.Ümit Kervan, renkli kişiliği ile Op.Dr.Sabit Kocabeyoğlu, neşesiyle Op.Dr.Tuğba Avcı, titizliği ve dünya ilgisiyle Op.Dr.Doğan Sert'e,

Kalp cerrahisinde ekip olmanın önemini yaşatan başta Doç.Dr.Aslı Demir ile tüm anestezi ekibine, Esin Akgül ile tüm hemşirelere, Seralp Güner ile tüm perfüzyonistlere,

Kıdemliliğin öğrenciyken de öğretmek olduğunu gösteren, temel cerrahi ve hasta takibini öğrendiğim Op.Dr.Emre Kubat'a, Op.Dr.Bahadır Aytakin, ablam Op.Dr.Başak Soran'a; İhtisas hayatımın yoldaşı kardeşim Bo-Dr.Boğaçhan Akkaya'ya, ekibimize bir bir katıldıklarında iş yükümü paylaşan ve bana güzel bir kıdemlilik yaşatan kardeşlerim Dr.Görkem Yiğit, Dr.Mehmet Özbek, Civo-Dr. İsa Civelek'e,

İhtisasın başta kıdemli olarak tanıştığı sonrasında hayat boyu dostluklarını kazandığım dert süngerlerim Op.Dr.Aytaç Çalışkan ve Op.Dr.Eren Günertem'e,

Hayatım boyunca en büyük sevgi, ilgi ve emekleri için ailem Fatma Kiriş, Salih Zeki Kiriş, Sencer Kiriş ve can dostlarıma,

çok teşekkür ederim.

Dr.Erman Süreyya Kiriş, Ankara 2018

KISALTMALAR

ACT	: Activated clotting time
AF	: Atrial fibrilasyon
ATP	: Adenozin trifosfat
Ark.	: Arkadaşları
DN	: Del nido kardiyopleji solüsyonu
DM	: Diabetes mellitus
FDA	: US Food and Drug Administration
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	: Transtorasik ekokardiyografi
ET-1	: Endotelin 1
HT	: Hipertansiyon
IMA	: İskemi modifiye albümin
KABG	: Koroner arter baypas greftlemesi
KBH	: Kronik böbrek hastalığı
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
KPB	: Kardiyopulmoner baypas
MDA	: Malondialdehid
NO	: Nitrik oksit
PGI₂	: Prostaglandin
PvCO₂	: Parsiyel venöz karbondioksit basıncı
PvO₂	: Parsiyel venöz oksijen basıncı
SOD	: Superoksit dismutaz
ST	: St. Thomas no II kardiyopleji solüsyonu
SVO	: Serebrovasküler olay
SvO₂	: Venöz saturasyon
TNF	: Tümör nekroz faktör
TxA₂	: Tromboksan A ₂
VF	: Ventriküler fibrilasyon
VT	: Ventriküler taşikardi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Kardiyopleji çeşitleri	15
Tablo 2: Demografik veriler.....	32
Tablo 3: Preoperatif laboratuvar verileri.....	33
Tablo 4: İntraoperatif veriler.....	34
Tablo 5: Koroner sinüs örneklerinde bazal kan gazı verileri (t0)	35
Tablo 6: Koroner sinüs örneklerinde reperfüzyon sonrası kan gazı verileri (t1)	36
Tablo 7: Miyokardiyal oksijen, sunum ve tüketim ölçümleri.....	37
Tablo 8: Oksidatif stres belirteçleri.....	39
Tablo 9: Postoperatif takip verileri	42

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Oksijen ekstraksiyon oranı (O_2ER) (%).....	38
Şekil 2: Sindekan-1 seviyeleri.....	40
Şekil 3: Malondialdehid seviyeleri	40
Şekil 4: IMA seviyeleri	41
Şekil 5: Laktat seviyeleri.....	41
Şekil 6: Preoperatif-postoperatif EF karşılaştırılması.....	43

ÖZET

Amaç: Modern kalp cerrahisinin en önemli konularından biri olan miyokardiyal korumanın önemli bir bileşeni kardiyopleji solüsyonlarıdır. Çeşitli solüsyonlar zaman içinde geliştirilmiş yaygın kullanım bulmuştur. Kliniğimizde uzun zamandır kullanımda olan St.Thomas II solüsyonu (ST) ve son yıllarda kullanımı yaygınlaşan Del Nido solüsyonu (DN) arasında klinik çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmanın amacı moleküler ve metabolik seviyede iki kardiyopleji solüsyonu arasında endotelial disfonksiyon farkını ve oksijen metabolizmasını araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Mitral kapak cerrahisi sebebiyle operasyona alınan iki grup (ST n:33, DN n:30) hastada koroner sinüsten, iskemi öncesi (t0) ve reperfüzyon sonrası (t1) alınan örneklerde kan gazı çalışıldı ve sindekan-1, malondialdehid, iskemi modifiye albümin, laktat seviyeleri ölçüldü. Ayrıca hastalar postoperatif dönemde komplikasyonlar, mortalite, yoğun bakım ve hastanede yatış süreleri açısından değerlendirildi.

Bulgular: Her iki grubun kros klemp ve perfüzyon süreleri benzerdi (sırasıyla p=0.186 ve p=0.126). Total kardiyopleji volümünün ST grubunda daha fazla olduğu görüldü (p<0.001). Reperfüzyon sonrası DN grubunda kan gazı daha asidotik (p=0.036) buna karşın venöz oksijenasyon bulguları (PvO₂ p=0.019, SvO₂ p=0.087) daha yüksek bulundu. Reperfüzyon döneminde oksijen tüketim seviyesi ST grubunda daha erkenden normale dönmeye başladı (O₂ER sırasıyla %30 ve %21; p=0.035). Sindekan-1 seviyeleri iki grupta da reperfüzyon döneminde azalmış idi, ancak ST grubunda anlamlı olarak daha düşük saptandı (p=0.016).

Sonuç: Çalışmamızda tek doz kardiyoplejinin tek üstünlüğü volüm yükü yaratmaması olmuştur. Diğer taraftan kardiyoplejik arrest sonrası reperfüzyonda, ST grubunda oksijen tüketiminin normale dönüşünün ve endotelial disfonksiyonda düzelmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Endotelial disfonksiyon, kardiyopleji, iskemi-reperfüzyon, malondialdehid, miyokardiyal koruma, miyokardiyal oksijen tüketimi, sindekan-1

ABSTRACT

Aim: Cardioplegic solutions play a key role on myocardial protection which is a major issue in modern cardiac surgery. Different cardioplegic solutions have been generated throughout history of cardiac surgery. There are several clinical studies on comparison of St. Thomas II cardioplegic solution -which has been used for decades in our clinic- and Del Nido cardioplegic solution, which is also in use for a couple of years in our clinic. The aim of this study is to compare the difference of their effects on cardiac endothelial dysfunction and cardiac oxygen metabolism.

Patients and Methods: Patients who undergone mitral valve surgery were enrolled in two groups according to cardioplegic solution (ST n:33, DN n:30). Syndecan-1, malondialdehyde, ischemia modified albumin and lactate levels and blood gas analyses are measured from the samples taken from coronary sinus at times of pre-ischemia (t0) and post-reperfusion (t1). Postoperative complications, mortality, intensive care unit and hospital stay were recorded.

Results: Cross clamp and cardiopulmonary bypass times were similar in both groups (respectively $p=0.186$ and $p=0.126$). Total amount of cardioplegic volume was significantly higher in ST group ($p<0.001$). In blood gas analyses, DN group was more acidotic ($p=0.036$) and venous oxygen parameters were higher in DN group (PvO_2 , $p=0.019$, SvO_2 $p=0.087$) at the reperfusion period. Oxygen extraction ratio of ST group was increased earlier than DN group (respectively 30% and 21%, $p=0.035$). Syndecan-1 levels was decreased after reperfusion at both groups, however the decrease was significant in ST group ($p=0.016$).

Conclusion: In our study, the only advantage of single dose cardioplegia was the lesser volume. On the other hand, normalization of oxygen consumption and endothelial dysfunction at reperfusion following cardioplegic arrest was more faster at the ST group.

Keywords: Endothelial dysfunction, cardioplegia, ischemia-reperfusion, malondialdehyde, myocardial oxygen consumption, myocardial protection, syndecan-1

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisinde operatif ve postoperatif mortalitenin en önemli nedenlerinden biri miyokardiyal korumanın yetersizliğidir. Miyokardiyal korumada; sistemik ve miyokardiyal hipotermi, kalbin durdurularak metabolik ihtiyacının azaltılması temel rol oynar ve postoperatif kardiyak fonksiyonlar açısından büyük önem taşır. Miyokardiyal aktivitenin azaltılması için ventriküler fibrilasyon, iskemik arrest, farmakolojik arrest (kardiyopleji) kullanılan yöntemlerdendir.

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

Kullanılan kardiyoplejik solüsyon bazı temel özelliklere sahip olmalıdır. Bunlardan başlıcaları; hızlı diyastolik arrest sağlanması, hipotermik olması, metabolizma için gerekli substratları içermesi, hafif alkalotik olması, membran stabilizasyonuna katkıda bulunması ve miyokardiyal ödemi engellemesidir. Kardiyoplejik solüsyonlar kristalloid halde, ya da uygun oranda kan eklenerek kan kardiyoplejisi halinde kullanılabilir. Rutin olarak kullanılan farklı kardiyoplejik solüsyonlar vardır ve hangi solüsyonunun kullanılacağı, hastaya ve operasyona uygun olacak şekilde cerrah tarafından belirlenir. Kliniğimizde uzun yıllardır rutin kullanımda olan St.Thomas II solüsyonu başta olmak üzere, son dönemde artan şekilde Del Nido kardiyoplejisi kullanılmaktadır. Bu iki tip kardiyopleji arasında

miyokardiyal koruma üzerine üstünlük belirten çalışma şimdiye kadar bulunamamıştır.

Sağlıklı vasküler endotelin luminal yüzeyinde glikokaliks adı verilen önemli bir fonksiyonel tabaka vardır. Bu tabaka damar çapı ve çeşidine göre farklı kalınlıklarda bulunur ve vasküler permeabilite için bariyer ve antiadhesiv yüzey oluşturur. Endotelial glikokaliks, proteoglikan ve glikoprotein yapılarla endotele tutunur. Plazma ya da endotel kaynaklı maddelerle endotelial yüzey tabakasını oluşturur [2].

Vasküler endotelin luminal yüzeyinde bulunan glikokaliksin iskemi-reperfüzyon hasarı ile döküldüğüne dair yazılar mevcuttur [3, 4]. İskemi-reperfüzyon hasarı sonucu yapısının bozulmasıyla kapiller permeabilite artışı ve ödeme, lökosit ve trombosit göçüne ve aktivasyonuna sebep olmaktadır. İskemi-reperfüzyon hasarının göstergelerinden biri de glikokaliksin yıkıma uğraması sonucu dolaşıma katılan moleküllerdir [5, 6]. Bu moleküllerden heparan sülfat ve sindekan-1 üzerinde en çok çalışılan proteoglikanlardır. Kros klemp uygulandığında ortaya çıkan iskeminin, bu moleküllerin kandaki değerlerinin oldukça fazla artışına neden olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur [3-5, 7]. Ayrıca malondialdehid seviyeleri ile yapılan çalışmalarda da özellikle iskemi periyodu sonrası, reperfüzyon sırasında hasara bağlı olarak malondialdehid seviyelerinde artış saptanmıştır [8]. Her ne kadar kalp cerrahisinde iskemi reperfüzyon hasarının dereceleri ve sonuçları literatürde gösterilmiş olsa da, farklı kardiyopleji tipleri ile kardiyopulmoner baypas sırasında ortaya çıkan miyokardiyal iskemi derecesi arasında bir ilişkinin varlığı literatürde henüz yer almamıştır.

Literatürde iskemi-reperfüzyon hasarının sonuçları çeşitli yöntemlerle gösterilmiştir. Çalışmanın primer amacı St. Thomas II ve Del Nido kardiyoplejik solüsyonlarının iskemi-reperfüzyon hasarı ile ortaya çıkan, kardiyak endotelial glikokaliks üzerine etkilerinin karşılaştırılmasıdır. Sekonder olarak koroner sinüsten alınan örneklerde oksijenasyon değerlerinin kıyası ile bu iki kardiyoplejinin oksidatif metabolizma üzerine etkileri kıyaslanacaktır. Kardiyoplejiler arası farkların ortaya konması, bunun dökümanite edilmesi ve kardiyak cerrahi sırasında cerrah tercihlerini etkileyebilecek olması yönünden literatüre katkısı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 TARİHÇE

Kalp cerrahisinin evrimi kardiyopulmoner baypas (KPB) devresi ve miyokardiyal koruma yöntemlerinin gelişimine paralel olmuştur. 1953 yılında Gibbon'un, genç bir hastada KPB devresini kullanarak başarılı şekilde atriyal septal defekt kapatması, modern kalp cerrahisinin ivmelenmesinin başlangıcı olarak kabul edilebilir [9]. Takiben 1954'te Lillehei ve ark., 1955'te Kirklin ve ekibinin KPB kullanılarak başarılı vaka serileri yayınlamalarıyla ivmelenme hız kazanmıştır [10, 11]. Bu dönemlerde gelişmeler sürerken, kalp boşluklarının açılması embolik komplikasyonlara sebep olduğundan , kalbi durdurmak için aortik akımı durdurma akla gelmiş ve kalbin durdurulma yöntemleri üzerinde çalışılmıştır.

Miyokardiyal korumanın tarihinin başlama noktasını saptamak oldukça güçtür. Bunun sebebi; günümüzde miyokardiyal korumanın başlıca komponenti olarak kabul edilen diastolik kardiyak arrestin, 1953'te Swan ve 1955'te Melrose tarafından ortaya konan hipotermik ve kimyasal yöntemlerle gerçekleştirilmesinin amacı miyokardiyal koruma değil, cerrahiye daha rahat kılmak olması idi [12, 13]. Sealey, kalbin durdurulmasını sağlayan, potasyum, magnezyum, neostigmin içeren solüsyonları için ilk kez 1958'de "kardiyopleji" terimini kullanmıştır [14]. Yüksek potasyum içeriğinin oluşturduğu miyokardiyal hasar, cerrahları korkutmuş, basit aortik klempaj ve soğuk salin yıkama yönteminin uygulanması sonrası iskemik kontraktür gelişiminin gözlenmesi üzerine Cooley, 1972'de "stone heart" terimini kullanmıştır [15]. İskemi-reperfüzyon hasarının patofizyolojisi ve peroperatif inflamatuvar olaylar gibi süreçlerin giderek daha anlaşılır olması, hasarı önlemek veya azaltmak için çeşitli yöntemlerin doğmasını sağlamıştır. Çalışmalar sonucunda Holscher, Bretschneider, Kirsh çeşitli eklentiler deneyerek, farklı kardiyoplejiler tanımlamış ve Bretschneider solüsyonu birçok merkezde yaygın kullanıma ulaşmıştır [16-18]. 1970'lerin ikinci yarısında Hearse ve ekibinin çalışmaları ile St. Thomas no:I olarak bilinen solüsyon ortaya çıkmış [19] daha sonrasında optimal hipotermi,

potasyum, kalsiyum, glukoz ve osmolarite seviyeleri üzerine çalışmalar devam etmiştir.

1978'de Buckberg ve ekibinin çalışmaları sonucu kardiyoplejik bir araç olarak solüsyona kan eklenmesi ile post iskemik hasarın azaldığı görülmüştür [20]. 1980'lerin ilk yıllarında yapılan modifikasyonlar sonrası St. Thomas II solüsyonu yaygın kullanılmaya başlanmıştır. Takip eden yıllarda ise kardiyopleji kullanımının gerekliliği değil, solüsyonun içeriği konusunda çalışmalar devam etmiştir.

1994'te Del Nido solüsyonu olarak bilinen, ikinci doz gerekliliğini 90dk'ya kadar uzatan kristalloid - kan karışımı solüsyon tanımlanmıştır [21]. İlk dönemde konjenital kalp cerrahisinde yaygınlaşan kullanımı, ilerleyen yıllarda erişkin kalp cerrahisine de sıçramıştır. Yapılan klinik çalışmalarda miyokardiyal koruma üzerine etkin olduğu görülmüştür [22-30].

Kliniğimizde yaygın olarak uzun yıllar St. Thomas II solüsyonu kullanımda olmuş ve son yıllarda artan sıklıkla Del Nido solüsyonu kullanılmaya başlanmıştır.

2.2 MİYOKARD

2.2.1 Miyokardiyal Metabolizma

Kalp vücut ağırlığının %0,5'ini oluşturmasına rağmen ısı üretiminin %12'sinden, enerji kaynağı olarak tamamen aerobik metabolizma kullanımı sebebiyle de yüksek oksijen tüketiminden sorumludur. İstirahat halinde miyokard oksijen tüketimi 6-8 mL/dk/100 gr doku'dur. 8 ml tüketiminin 1,3 ml'si hücre canlılığı için ve kalanını kontraksiyon için enerji üretiminde kullanır. Bu oksijen ihtiyacını karşılamak için de fizyolojik şartlarda kardiyak kan akımı 60-90 mL/dk/100 gr doku kadardır. Kardiyak kan akımının modülasyonunun yanında, iskeminin önlenmesi için bir başka mekanizma da miyokard oksijen ekstraksiyonun diğer dokulara göre yüksek, %50 oranında olmasıdır [31].

Normotermik çalışan bir kalpte yüksek enerjili fosfat bağlarının sağlanması büyük oranda serbest yağ asitlerinin β -oksidasyonu ile sağlanır. Aerobik metabolizma sırasında enerji kaynağı olarak glukoz ancak total metabolizmanın üçte biri kadar kullanılır. Yeterli glukoz ve yağ asidi varlığında intraselüler olarak depolanan kardiyak glukojen ise kardiyak metabolizmanın çok küçük bir kısmını karşılayabilir. Anaerobik koşullarda ise enerji kaynağı olarak başta yağ asitleri, sonrasında glukojen kullanılır ancak 120 saniyeyi aşan akut iskemide glukolitik metabolik yollar anaerobik yolda pirüvattan laktat oluşturma yönünde kararlı aşamaya geçerler [32].

2.2.2 Cerrahi Sırasında Miyokardial Metabolizma

Miyokard dokusunun yüksek metabolik aktivitesi ve buna bağlı olarak yüksek oksijen tüketimi onu iskemiye hassas kılar. Normal koşullarda miyokard, sol ventrikülden çıkan kanla, sağ ve sol koroner arterler vasıtasıyla beslenmekte ve koroner kan akımı sürekli miyokardiyal oksijen ihtiyacına göre düzenlenmektedir. KPB sırasında ise otoregülatuar sistemlerin çoğundan mahrum kalan miyokardın beslenmesi, asendan aortun distalinden olan arteriyel kanülden çıkan kanın retrograd olarak koroner ostiumlara ulaşması ile olur. Akım non pulsatildir ya da pulsatil olduğunda arteriyel nabız basıncı düşüktür. Kalp boşaltılır ve bu transmural intramiyokardiyal gerilimi, transmural ve subendokardiyal tabakadaki vasküler rezistansı artırır, subendokardiyal kan akımı azalır. KPB sırasında dolaşımdaki kanda mikroemboliler ve KPB'a verilen sistemik yanıt, mekanik ve humoral olarak koroner kan akımını etkiler [1].

Kardiyak cerrahi geçirecek hastaların çoğunda koroner kan akımı ve miyokardiyal oksijen ihtiyacı normal değildir ve bu durum miyokardı iskemiye daha hassas kılar. Hipertrofik ventriküllerde bu hassasiyet daha belirgindir [33]. Miyokard transmural geriliminin yüksekliği ve enerji-substrat kullanımının fazla olması özellikle subendokardiyal tabakayı iskemiye hassas hale getirmektedir [34]. Hipertrofik kalpte ksantin oksidaz artmış, süperoksit dismutaz azalmıştır [35]. Miyokardın içine doğru dik olarak giren koroner damar dalları üzerindeki basınç, subendokardiyal tabakanın perfüzyonunu güçleştirmektedir.

Kalp cerrahisi atan kalpte, aralıklı ya da sürekli fibrilasyonda veya yüksek oranda diyastolik arrest altında gerçekleştirilir. Özellikle intrakardiyak cerrahinin çok büyük kısmı, hava ve partikül embolisini engellemek, hareketsiz ve kansız bir cerrahi görüş alanı sağlamak amacıyla aortaya klemp konarak ve miyokardın global olarak iskemik kaldığı koşullarda yapılır. Miyokardın bu iskemik süreden hasar görmesini mümkün olan en düşük seviyede tutmak amacıyla çeşitli uygulamalar yapılır ve bu uygulamalar “miyokardiyal koruma yöntemleri” olarak isimlendirilir.

2.2.3 Miyokardiyal İskeminin Sonuçları

İskemi, enerji sunumu ve talebi üzerindeki dengesizliktir. Oksijen sunumu azaldığında miyokard buna 8-10 kalp atımı kadar kısa sürede yanıt verir. Bu akut değişiklik subselüler organellerin irreverzibl hasar görmesinden önce reperfüzyon sağlandığında reverzibldir. İskemik hasarın etkisi doku içinde heterojendir. İskeminin çeşitli aşamaları aynı dokuda aynı anda görülebilir [36]. Global miyokardiyal iskemi, aortanın klempli olduğu süreyi ifade etmek için kullanılan bir terim olmasına rağmen aortun klempli olduğu bu süre içinde mediastinal non koroner kollateral akım devam edebilir. Bu akım normal koroner akımın %3'ünden az bir miktar olsa da bazı durumlarda (siyanotik konjenital kalp hastalıkları, ileri kronik iskemik kalp hastalığı, ileri perikardit gibi) elektromekanik sessizliği bozacak akımlara sebep olabilir. İskemik hasar myositleri, vasküler endoteli, özelleşmiş ileti yollarını etkiler [37]. İskeminin ve sonrasında gerçekleşen reperfüzyonun etkisi beraber incelenir. Bu değişikliklere miyokardın yanıtı “stunning”, “hibernasyon”, “nekroz” gibi çeşitlilik gösterir.

2.2.3.1 Stunning

Miyokardiyal kan akımının tekrar sağlanmasına rağmen, iskemi-reperfüzyonun miyokardın fonksiyonunu deprese etmesi dakikalar içinde geçebileceği gibi fonksiyon bozukluğu günler de sürebilir. Kan akımının sağlanmasına rağmen devam eden bu fonksiyon bozukluğunun altında mikrovasküler dolaşımda düzelmeyen faktörlerin rol aldığı düşüncesi vardır. Bu olaya miyokardiyal stunning denir [1]. Bir başka ifadeyle miyokardın nekroz görülmezsizin, iskemi sonrası sistolik ya da diyastolik fonksiyon bozukluğu göstermesidir [38]. İskemi nedeniyle

salınan serbest oksijen radikallerinin etkisi ve lökosit göçü [39]; iskemi ile artan hücre içine kalsiyum akışı [40] gibi teoriler sebebiyle kardiyak cerrahide optimal sonucu almak için miyokard korumasının önemi görülmektedir.

2.2.3.2 Hibernasyon

Kronik hipoperfüzyon ve oksijen sunumunun azalması, miyokardın canlılığında azalma ve düşük kontraktileyle seyreden, “hibernasyon” adı verilen klinik tabloya yol açar. Akım azalması uzun sürede gerçekleşmesine adaptif bir mekanizma olduğu düşünülmektedir. Reperfüzyon sağlandıktan bir süre sonra hiberne miyokard normal efektif fonksiyonuna ulaşır. Bu durum düşük ventrikül fonksiyonu ve canlı miyokard dokusuna sahip olan hastalar için önemlidir [41]. Hibernasyon için Rahimtoola üç temel kriter tanımlamıştır. Bunlar; kronik duvar hareket bozuklukları, kronik hipoperfüzyon ve reperfüzyon sonrası iyileşmenin saptanması olarak sıralanabilir [42].

2.2.3.3 Nekroz

Kardiyak cerrahi sonrası iskeminin sonuçları kompleks bir süreç içinde ortaya çıkar ve reperfüzyon sonrası artar. İskemi süresi “aşırı” olmadıkça reperfüzyon sonrası miyokard hasarı, nekrozu engellemek için modifiye edilebilir ancak söz konusu “aşırı” sürenin henüz tanımlanması mümkün olmamıştır [43].

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

ATP tükenmeye devam ettikçe sonunda kritik bir seviyeye ulaşılır ve bu aşamada miyokarda kontraktür görülmeye başlar [44]. ATP depolarının boşaldığı ve nekrozun geliştiği bu kritik eşik noktayı kontraktür görünümünün saptanması belirler. Kontraktür önce subendokardiyum tabakasından başlar. Hipertrofiye

kontraktür daha erken gelişirken, hipotermi uygulaması ile gecikir [34]. Süreç gittikçe geri dönüşümsüz hale gelir ve hücre ölümü engellenemez duruma gelir ve bu duruma nekroz adı verilir.

2.2.4 Reperfüzyon hasarı

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

Kardiyak cerrahide iskemi sonrası reperfüzyon geliştiğinde yanıt miyokardiyal stunning olabilir. Daha ciddi bir yanıt ise reperfüzyon aritmileri (daha çok VT ve VF) ve daha büyük sonuç olarak sert ve fibrile kalp “stone heart” olabilir [15]. “Stone heart” fenomeni kalbin hasarında geri dönülmez noktaya gelindiğini gösterebilir ancak bazı durumlarda iyileştiği gözlenmiştir. *Stone heart*, histolojik incelemelerde regüler miyofibriler yapının bozulması, kontrakte bandlar, myositlerin içine belirgin kalsiyum akışı saptanmıştır [47]. Subselüler seviyede endotel hücrelerinden aktifleşen komplemanlar ve sitokinler salınır. Bu da dolaşımdaki nötrofil aktivasyonu ve göçü sonrası reperfüzyon hasarında önemli rol oynar [48]. Aktive nötrofiller reperfüzyonun ilerleyen dönemlerinde miyokardiyal kapillerleri tıkar ve iskemik endotele yapışır, araşidonik asit metabolitlerinin ve serbest oksijen radikallerinin salınımına yol açar [49]. Endotel hasarı artar, vazokonstrüksiyon ve trombosit agregatları oluşur.

Hücre sel süperoksit dismutaz seviyesinin azalması ve ATP katabolizmasının ürünleri, hipoksantin ve ksantin, serbest oksijen radikallerinin üretimine ve hücre membranındaki yağ asitlerinin yıkımına sebep olur. Membran lipidlerinin peroksidasyonunun sonucu olarak da membran permeabilitesinde artma, sarkoplazmik retikulumda Ca^{+2} transportunun azalma, mitokondriyal fonksiyonun azalması ve son aşamada da miyokardiyal stunning ve nekroz görülür [50].

Reperfüzyon hasarı miyositlerle sınırlı kalmaz. Koroner mikrovasküler yapı da ileri derecede etkilenir ve reperfüzyon sonrası erken dönemde endotelial disfonksiyon başlar. Endotel kaynaklı faktörler nötrofil ve trombositleri aktive eder, trombin, asetil kolin ve bradikinin üzerine etkileri ile koroner vasküler rezistansta artışa yol açar [51].

2.3 MİYOKARDİYAL KORUMA TEKNİKLERİ

Kardiyak cerrahi öncesi, sırası ve sonrasında miyokardiyal fonksiyonları korumak ve geliştirmek için uygulanan tüm yöntemler “miyokardiyal koruma yöntemleri” olarak isimlendirilir. KPB sırasında uygulanan hipotermi, elektromekanik arrest, hipoksi ve substrat eksikliğini giderme gibi yöntemler mevcuttur. Bilinen çeşitli yöntemler arasında tek bir ideal yöntem yoktur. Miyokardiyal koruma yöntemlerini cerrah her hasta özelinde değerlendirmelidir ve cerrahın tercihini etkileyecek faktörler olarak;

- uygulanacak cerrahi prosedürün özellikleri
- kansız ve hareketsiz cerrahi saha ihtiyacı
- kliniğin olanakları
- maliyet

sayılabilir.

2.3.1 Hipotermi

Günümüzde kardiyak cerrahide en çok kullanılan miyokardiyal koruma stratejilerinin komponentlerinden biri hipotermidir. Hipotermi kalbin ve tüm vücudun metabolik ihtiyaçlarını azaltır. Oksijen tüketimi ve ihtiyacı azalır. KPB sırasında pompa debisinin azaltılmasına imkan sağlar ve böylece tüm KPB yan etkilerinin azalmasına yardımcı olur. Vital organların korunmasını sağlar. Reperfüzyon hasarını, apoptozisi azaltır. Hücresel seviyede enzimatik reaksiyon hızını ve metabolizmayı azaltır ve membran bütünlüğünün korunmasına katkıda bulunur [52].

Normal çalışan kalpte miyokardiyal oksijen tüketimi 8-10 ml/dk/100 gr doku iken normotermik KPB sırasında vent edilmiş kalpte tüketim yaklaşık 5,2 ml/dk/100 gr doku'ya düşer. Normotermik asistol gerçekleştiğinde %65 azalarak ~1,85 ml/dk/100 gr doku, bu arrest 32°C'de gerçekleştirildiğinde yaklaşık %55 daha azalarak 0,9 ml/dk/100 gr doku ve daha ileri hipotermide (15°C) 0,33 ml/dk/100 gr doku seviyelerine düşmektedir [31, 53].

Hipotermimin de diğer koruma yöntemleri gibi hasta özelliklerine göre ayarlanmasının önemi büyüktür. Hipotermimin zararlı etkileri de vardır. Bunlar genel olarak karbondioksit çözünürlüğünün artması, oksihemoglobin disosiasyon eğrisi sola kayarak hemoglobinin oksijene afinitesinin artması, kan viskozitesinin artması, pulmoner komplikasyonların artması, hiperglisemiye eğilim, koagülasyon faktörlerinin azalması olarak sayılabilir.

Sistemik hipoterminin yanında kardiyak topikal hipotermi de sıkça uygulanan bir koruma yöntemidir. Perikard içinde epikardiyal buz (slush) ya da sürekli soğuk su dökülerek (shumway) uygulanabilir. Kardiyopleji ile internal olarak soğutulan kalbin eksternal olarak da soğutulmasının sınırlı da olsa metabolizmayı azaltmada faydası vardır. Bu yöntemin de negatif yönleri frenik sinir felci oluşabilmesi ve tamamen homojen bir soğumanın olmamasıdır.

2.3.2 Fibrilasyon ve İskemik Arrest

Fibrilasyon ve iskemik arrest, tarihi birer yöntem olarak sayılabilir. Eskiden sıkça kullanılmış olmakla birlikte günümüzde kullanımı oldukça sınırlıdır. Kısa sürecek operasyonlarda kullanımına reastlanmaktadır. Normotermik fibrilasyonun miyokardiyal enerji tüketimini arttırdığı görülmüştür. Aortun basit klempajı ile iskemik arrest de 1970'lerde sıkça uygulanmış, ancak miyokardın iskemik hasarının geri dönüşümsüz sonuçları fark edildiğinden kullanımı bırakılmıştır.

2.3.3 Farmakolojik arrest

Beta adrenerjik reseptör blokörü ilaçlar ve kalsiyum kanal blokerleri miyokardın enerji ihtiyacını azaltmaları nedeniyle kullanılmış ancak negatif

inotropik özellikleri ve postoperatif dönemde kardiyak performansa kötü etkileri sebebiyle kullanımını bırakılmıştır.

2.4 KARDİYOPLEJİ

Günümüz kalp cerrahi uygulamalarında kalbin güvenli şekilde durdurulması ve cerrahi sonrasında miyokard fonksiyonlarının korunmuş olarak çalışmasını sağlayan solüsyonlar “kardiyoplejik solüsyonlar” olarak gruplandırılır. Tarihsel süreçte birçok farklı solüsyon tanımlanmıştır ve bu konudaki araştırmalar günümüzde de devam etmektedir. Bu amaçla ideal solüsyonun bulunması için farklı maddeler eklenmekte, içerikler değiştirilmektedir. Süreç içinde kardiyoplejik miyokardiyal koruma oldukça tatmin edici sonuçlar vermektedir. Günümüzde kardiyopleji gerekliliği artık bir tartışma konusu değildir, bu konudaki araştırmalar solüsyonun içeriğine yoğunlaşmıştır. Bir kardiyopleji solüsyonunda aranan özellikler kabaca şöyle sıralanabilir [54, 55];

- Hızlı diyastolik arrest oluşturmali
- Hipotermik ve alkalotik olmalı
- Membran stabilitesine katkıda bulunmalı
- Metabolik substratları içermeli
- Miyokardiyal ödemi engellemeli
- Etkisi geri dönüşlü olmalı
- Sistemik dolaşıma katıldığında toksik olmamalı

Kalbin hızlı diyastolik arresti için en çok kullanılan kardiyoplejik içerik elektroliti potasyumdur. Magnezyumlu ve hipokalsemik solüsyonlar gibi denenmiş ancak arrest hızı ve elektromekanik sessizliğin sağlanamaması nedeniyle bırakılmıştır. Günümüzde bu amaçla kullanılan tek ajan potasyumdur. Özellikle reperfüzyon hasarını önlemede kalsiyumun hücre içine geçişini geciktirdiği için ve ayrıca ATP üretimi ile hücresel enzim sistemlerinin kofaktörü olduğu için magnezyum kardiyoplejik solüsyonlarla birlikte verilmektedir [55].

Hipotermi kardiyoplejik solüsyonların soğutulması ile sağlanmaktadır. Kardiyoplejik solüsyon koroner arterlerden ya da koroner sinüs yoluyla +4°C'de verildiğinde, 2-3 dk içinde miyokardı 12-14°C'ye soğutabilmek mümkündür. Böylece hücrel metabolizma yavaşlatılırken aerobik ve anaerobik enerji üretiminin devamı için oksijen, glukoz, glutamat, aspartat gibi maddelerin eklenmesi daha iyi miyokardiyal koruma sağlamaktadır. Hafif alkalotik pH için bikarbonat kullanılmaktadır. Membran stabilizasyonu için steroidler, procaine, kalsiyum antagonistleri kullanılmaktadır. Miyokardiyal ödemi engellemek için hafif hiperosmolar kardiyoplejik solüsyonlar tercih edilmelidir. Bunun için albumin ve mannitol gibi onkotik ajanlar kardiyoplejik solüsyonlara eklenmektedir [55].

Sealey'in, 1958'de kardiyopleji terimini kullanarak başlattığı solüsyon araştırmaları, kristalloid yapıda kullanılmaya başlanmış [14], içerikleri değişerek geliştirilmiştir. 1978'de Buckberg ve ekibinin çalışmaları sonucu kardiyoplejik solüsyona kan eklenmesinin ve bunun postiskemik hasarı azalttığı görüldü [20]. Miyokardın diyastolik arrest sırasında da enerji ihtiyacı olması ve dokuya oksijen ve diğer substratların ulaştırılması için en fizyolojik, en kolay yol olan kan böylece kardiyoplejik solüsyonlarda yeri aldı. Kan kardiyoplejisinin farklı kan/kristalloid solüsyon karışım oranlarıyla (2:1, 4:1, 1:4) kullanımı mümkündür. Daha yaygın olarak 4 birim kan ve 1 birim solüsyon (4:1) kullanılmaktadır. Kan kardiyoplejisinin kristalloid kardiyoplejiye üstünlükleri sıralanacak olursa:

- Miyokardın oksijen ihtiyacı karşılanabilir
- Miyokard aşırı hemodilüsyondan korunur
- İskemi-reperfüzyon hasarı azalır
- ATP depoları yenilenir ve korunur
- Mikrodolaşım seviyesinde daha iyi perfüzyon sağlanır
- Daha az endotelial hasar görülür
- Kan proteinleri sayesinde asit-baz dengesi için tampon proteinler sağlanır
- Anaerobik metabolizma azalır ve laktat yapımı azalır
- Postoperatif miyokardiyal sistolik ve diyastolik fonksiyonları daha kısa zamanda iyileşir

Kardiyopleji solüsyonu, kardiyopleji çeşidine, yapılan cerrahinin özelliklerine göre aralıklı, sürekli ya da tek doz olarak kullanılabilir. St.Thomas solüsyonu, arrest indüksiyonu sonrası 20-30 dk'da bir idame dozu verilerek uygulanırken; Del Nido solüsyonu indüksiyon sonrası 90 dk'yı aşacağı düşünülen miyokardiyal iskemik periyodun 60.dk'sında ikinci bir doz dışında tekrarı gerektirmez. İdame dozlarının, miyokardiyal soğumanın korunması, metabolitlerin miyositlerden uzaklaştırılması gibi avantajları varken, tek doz kardiyopleji uygulamalarının ise cerrahinin, ara verilmeden devam etmesine ve dolayısıyla global miyokardiyal iskemi süresinin daha kısa tutulmasına yardımcı olması gibi avantajları vardır.

Kardiyoplejinin kalbe ulaşması antegrad ve retrograd olarak iki yol ile sağlanır. Antegrad yol aortun klempenmesinden sonra önceden hazırlanmış bir aortik kök kanülü vasıtasıyla aortik kökten çıkan koronerler üzerinden miyokarda kardiyoplejinin ulaşmasını sağlar. Bir başka antegrad akım ile kardiyopleji verilme yolu da aortotomi yapılan hastalarda selektif koroner kanüller ile koroner ostiumlardan kardiyoplejinin verilmesidir. Retrograd yöntem, sağ atriumdan koroner sinüs ostiumundan geçirilerek koroner sinüse konan retrograd kardiyopleji kanülü ile solüsyonun ulaştırılmasıdır.

İdeal bir miyokard koruması için kardiyopleji solüsyonunun tüm dokuya eşit şekilde ulaşması gereklidir. Antegrad ya da retrograd yolların ikisinin de bu konuda avantajları ve dezavantajları vardır. Antegrad yoldaki avantaj akımın fizyolojik, her iki koronerden de akım oranlarına uygun ulaşım sağlamak teorik olarak mümkün olsa da aort kapak koaptasyonunun bozulduğu hallerde (aort yetmezliği, mitral kapak cerrahisi sırasında sol atriyum ekartasyonu vb.) ve ciddi proksimal koroner arter aterosklerozunda ve çoklu koroner lezyonlarında kardiyoplejinin ulaşım ve dağılımında kusurlar oluşabilir. Koroner ateroskleroz ve aort kapak koaptasyon kusuru varlığında retrograd yol daha avantajlı olsa da, sağ ventrikül venöz kanının büyük oranda koroner sinüse dönmemesi, sağ ventrikül miyokardının retrograd kardiyopleji ile korunmasında yetersizliklere neden olabilmektedir [56-58]. Ancak kombine yöntemler kullanılarak dezavantajlardan uzaklaşmak mümkündür [57, 58].

2.4.1 Kardiyopleji Çeşitleri

Kalp cerrahisinde miyokardiyal korumanın öneminin görülmesi [12, 13], “kardiyopleji” kavramının ortaya çıkması [14], kardiyoplejinin içeriğinin tartışılır duruma gelmesiyle çeşitli solüsyonlar ortaya çıkmış [16-21], kabul görmüş ve araştırılır olmuştur. 1980’lerden beri yaygın olarak kullanılan St.Thomas II solüsyonu (ST) ve 1995’ten sonra, başta konjenital kalp cerrahisinde kullanıma giren, günümüzde erişkin hastalarda da kullanımı yaygınlaşan Del Nido (DN) solüsyonu, temel olarak potasyum ile hızlı diyastolik arrest ve içerdikleri sodyum bikarbonatla miyokardiyal asidozu engellemeyi hedefler.

2.4.1.1 St. Thomas II Solüsyonu

1976’da St.Thomas No:1 kardiyopleji protokolü olarak tanınan kardiyoplejik solüsyonun içeriğindeki prokainin membran stabilizasyon etkisinin klinik öneminin oldukça az olmasının görülmesi, prokainin kullanılmasının Amerikan FDA onayı alamaması, miyokardın istenen pH seviyesinde (7,4-7,8) kalmasının sağlanamaması ve yüksek kalsiyum konsantrasyonu (2,4 mmol/l) sebebiyle klinik kullanımının yaygınlaşmasını engellemiştir. Yapılan araştırmalar sonucu 1986’da, ilk solüsyonun temel karakteristiği korunsa da içeriğin bileşenlerinin konsantrasyonları optimize edilerek St.Thomas II solüsyonu ortaya çıkmıştır [59].

Hastanemizde on yıllardır kullanımda olan St. Thomas II’nin, St.Thomas No:1’den temel farkı prokain içermemesi, potasyum içeriği 16 mmol/l, kalsiyum içeriği 1,2 mmol/l olmasıdır. 110 mmol/l sodyum, 16 mmol/l magnezyum içeren St. Thomas II’ye kullanım öncesi 10mmol/l sodyum bikarbonat eklenir. Kan kardiyoplejisi olarak kullanımı için her doz için 3 birim kan, 1 birim kristalloid karıştırılır (1:4) ve indüksiyon sonrası idame dozları 20-25 dk’da bir uygulanır. Anterograd, retrograd ve kombine kullanımı vardır.

2.4.1.2 Del Nido Solüsyonu

Del Nido solüsyonu, magnezyum ve lidokain içeriğiyle miyosit içinde kalsiyum akümülyasyonunu, iskemi-reperfüzyon hasarını azaltırken; içerdği mannitol ile serbest oksijen radikallerini, miyokardiyal ödemi ve hücreiçi asidozu azaltır [60].

Cleveland Klinik Del Nido protokolünde bir doz solüsyon 26 mEq/L potasyum klorür, 13 mL'lik %1 lidokain, 3.2 g/L %20'lik mannitol, 2g %50'lik magnezyum sülfat, 13 mEq/L sodyum bikarbonat ve 1000 mL Plasmalyte A ile oluşturulur ve 1:4 oranında oksijenize kan/kristalloid oranıyla tamamlanır [26]. Erişkin hastalar için 20 mL/kg dozunda, 50 kg üzeri hastalar için maksimum 1000 L olarak uygulanır. Aortik kros klemp zamanı 30 dk'dan kısa olacağı öngörülen hastalar için yarı doz kullanılmaktadır. Solüsyon 4°C'de, 1-4dk içinde, 250-450 ml/dk hızında antegrad uygulanır ve miyokardiyal sıcaklığın 15°C altında kalması hedeflenir. Kros klemp süresi 90 dk olduğunda cerrahi ekip ilave solüsyon gerekliliğine ve miktarına karar verir. Solüsyonun retrograd kullanımı için bir kontraendikasyon yoktur [29].

Tablo 1: Kardiyopleji çeşitleri

St. Thomas II kardiyopleji solüsyonu

Na⁺	110 mmol/lt
K⁺	16 mmol/lt
Mg⁺²	16 mmol/lt
Ca⁺²	1.2 mmol/lt
NaHCO₃⁻	10 mmol/lt

Del Nido kardiyopleji solüsyonu

Mannitol	%20, 16.3 ml, 3.26 g
Magnezyum Sülfat	%50, 4 ml, 2 g
Sodyum Bikarbonat	%8.4, 13 ml, 13 mEq
Lidokain	% 1, 13ml, 13 mEq
Potasyum Klorid (2 mEq/ml)	13ml, 26mEq

2.5 ENDOTELİYAL DİSFONKSİYON

2.5.1 Endoteliyal Fonksiyon ve Önemi

Normal vasküler endotel, kalp boşlukları ve vasküler yapıların luminal yüzünde yer alan, mezodermden gelişen, tek katlı hücrelerden oluşan bir tabakadır. Başta yalnızca kardiyovasküler sistemin non-trombojenitesi görevi olduğu düşünülen bu dokunun artık çok kompleks yapıda bir organ olduğu görülmüş ve fonksiyonel açıdan homeostaz ve normal dolaşımın sağlanmasında büyük rol aldığı saptanmıştır. Endotel, sentetik ve metabolik birçok fonksiyonun yanında vasküler permeabilitenin düzenlenmesinde, vasküler tonusun sağlanmasında, koagülasyon ve fibrinolizde, inflamatuvar süreçlerde büyük önem taşır [61].

Endotel, vasküler homeostazın devamı için vasküler duvar ve lümen arasında kompleks etkileşimleri yürüten tabakadır [62]. Vasküler tonus üzerine nitrik oksit, prostoglandinler (PGI_2 , TxA_2), endotelin-1, anjiyotensin-2, C tipi natriüretik peptid; damar akışkanlığı ve tromboz üzerine nitrik oksit, doku plazminojen faktörü, heparin, trombomodülin, doku faktörü, Von Willebrand faktörü; vasküler inflamatuvar süreç üzerine monosit kemotaktik faktör (MCP-1), adhezyon molekül salımı (VCAM-1, ICAM-1, selektinler), interlökinler 1-6-18, tümör nekroz faktörü (TNF) molekülleriyle fonksiyonu regülasyon için önemi büyüktür [63].

Normal koşullarda endotel normal vasküler tonusu, kan akışkanlığını sağlar ve pro-inflamatuvar faktör salınımı olmaz. Inflamatuvar süreçler sırasında ise vazodilatatör ve antitrombotik faktörlerin salınımı azalır ve vazokonstrüktör, trombotik faktörlerin salınımı artar. Sigara içimi, yaşlanma, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, hiperglisemi, genetik yatkınlığın yanı sıra son zamanlarda obezite, artmış C reaktif protein seviyeleri, kronik sistemik enfeksiyonlar da endotel kaynaklı olumlu etkilerin azalmasına yol açtığı görülmüştür [64].

2.5.2 Endoteliyal Disfonksiyon

Endotelin hasarı ve disfonksiyonu, birçok vasküler bozukluğun altında yatan metabolik ve sentetik mekanizmaları aktive eder. Ateroskleroz, tromboz, inme, hipertansiyon, ve hipotansiyon, altında endotelyal disfonksiyonun rol aldığı bilinen

bozuklukların birkaçıdır. Endotelinde hasar olan arterlerde trombosit ve lökosit agregasyonu görülmüştür. Endotel disfonksiyon görülen arterlerde vasküler makromoleküler permeabilitenin arttığı, endotel hücresel bağlantıların değişkenlik gösterdiği, vasküler tonusun bozulduğu ve adhezyon moleküllerinin açığa çıktığı saptanmıştır. İntersitisyel hücrelerle doğrudan mekanik bağlantının yanında sitokinler, matriks içeriği, büyüme faktörleri ekspresyonuyla da etkileşim içindedir.

Vazoaktif moleküllerin salınımı hem kardiyak kontraktilite hem vasküler tonusu etkiler. Endotel hücrelerinin hemodinamik etkilere sensitivitesi ve etkilerinin, lokal aberan akımların görüldüğü, damarların bifurkasyon, dallanma ve açılma bölgelerindeki ateroskleroz lezyonlarının oluşmasında rol oynadığı düşünülmüştür [65].

2.5.3 Glikokaliks

İlk kez 1940'ta Danielli tarafından gösterilen, vasküler endotelin luminal yüzeyinde glikoprotein ve proteoglikan yapıda olan glikokaliks tabakası bulunur [66]. Bu tabakanın vasküler koruma, modülasyon ve homeostaz üzerine etkileri olduğu kanıtlanmıştır. Plazma proteinleri ve lipidlerle etkileşime giren bu jel yapının kalınlığı ve yapısal içeriği damar çapına, maruz kalınan shear strese göre 0,1 µm ile 1µm arasında çeşitlilik gösterir [67]. Sahip olduğu net negatif elektrik yüküyle vasküler permeabilite ve kan vizkozitesine etki eder.

Endotelial glikokaliksin başlıca yapıtaşları sindekanlar (1-4), hyalüranik asit, kondroitinsülfat, ve heparan sülfattır. Glikokaliksin temel fonksiyonları;

- Protein ve sıvı transportunda bariyer olması
- Basınç ve shear stres ile bir mekanotransdüser olması
- İnflamatuar hücreler adhezyon ve infiltrasyon regülatörü olması

dışında antitrombin III, doku faktörü yolu inhibitörü, vasküler endotelial büyüme faktörü için spesifik bağlantı bölgesi olduğu da görülmüştür [2, 68].

2.5.3.1 Yapısı

Proteoglikanlar, glikokaliksin omurgası olarak fonksiyon görecek protein bir çekirdek yapı ve ona bağlı glikozaminoglikan zincirlerinden oluşur. Çekirdek proteinler; sindekanlar (1-4), glipikanlar (1-6), perlekan, versikan, dekorin, biglikan, mimekan ve bunlara bağlı glikozaminoglikan zincirleri; heparan sülfat, konroitin sülfat, dermatan sülfat, keratan sülfat ve hyalüronan olmak üzere beş çeşittir [2]. Vasküler yapıda %90'a varan oranda heparan sülfat gözlenir [69].

Proteoglikanlar glikokaliks yapısına omurga oluşturur yani glikokaliksin endotele tutunmasını sağlar. Glikoproteinler ise tabakanın adhezyon molekülleri olarak bulunarak, koagülasyon ve fibrinolitik sistemde önem taşırlar. Üç ana grupta selektinler, integrinler ve immunglobülinler olarak incelenirler.

2.5.3.2 Fonksiyonel Önemi

Endoteliyal geçiş kontrolü

Glikokaliks, kan akımı ile endotel arasında bulunur ve vasküler permeabilitede önemli rol oynar. Molekül ağırlığı yüksek olan moleküllerin permeabilitesinin, düşük olan moleküllere kıyasla daha az olmasının; glikozaminoglikanlar sebebiyle sahip olduğu net negatif yük ile moleküllerin elektriksel yüküne göre permeabilitelerinin değişmesinin; hasarı sonrası vasküler permeabilitede görülen artışın sorumlusu, endoteliyal glikokaliks tabakasıdır [70-72]. Glikokaliks tabakasının daha çok öğrenilmesiyle birlikte, uzun süre Starling yasalarıyla açıklanan, ozmotik ve hidrostatik basınçlar ilişkisi ile meydana geldiği düşünülen permeabilite kuramı yeni bir boyut kazanmıştır.

Moleküllerin endotele temasını engellemesinin yanında glikokaliks, kan-damar duvarı ilişkisini de etkiler. Eritrositleri, trombositleri ve lökositleri sağlıklı endotelden uzaklaştırır. Lökositlerle etkileşimi dualdır. P-selektin, ICAM-1 ve VCAM-1 ile lökositlerin adhezyonunda fonksiyonu vardır [2]. Normal koşullarda, glikokaliksin glikozaminoglikan zincirleri ve çözünebilir komponentleri adhezyon moleküllerine karşı bir kalkan görevi görür ve etkileşimi engeller. Glikokalikse gelen enzim, sitokin, iskemi veya reperfüzyon gibi uyaran ya da hasar sonucu adhezyon

moleküllerine karşı etkisi azalır ve kan içeriğinin endotel ile etkileşimi ortaya çıkar [6, 73, 74].

Mekanotransduser

Endotel ve glikokaliks kan akımının mekanik güçlerine de maruz kalır. Bu kuvvetlerin, özellikle shear stresin endotel morfolojisi ve fonksiyonuna etkili olduğu uzun zamandır bilinmektedir [75]. Endotel hücreleri shear strese maruz kaldığında nitrik oksit (NO) üretir ve bu vasküler tonus üzerine endotelial fonksiyonun başlıca belirleyicisidir. Bulgular göstermektedir ki endotelin maruz kaldığı mekanik etkilerin belirleyicileri arasında glikokaliksin önemi büyüktür. Glikokaliksin özellikle heparan sülfat ve hyaluronan içeriğinin harabiyeti sonrası, akım ile uyarılan endotelial yanıt üzerinde etkisi amplifiye olur [76].

Mikro çevrenin homeostazi

Glikokaliksin yapısında bulunan glikozaminoglikan zincirleri oldukça çeşitlilik gösterirler ve bu sebeple plazma kaynaklı birçok moleküle de bağlanma noktası olurlar. Bu etkileşimler de lokal çevrenin düzenlenmesine yardım eder. İnterlökinler, antitrombin III, heparin kofaktör II, doku faktör yolu inhibitörü, lipoproteinler, VEGF, TGF β 1-2 gibi moleküllere reseptör olarak, kemotaksis, proliferasyon, anjiyogenez, lipoprotein metabolizması, koagülasyon ve antikoagülasyon yollarında görev alır [2].

Glikokaliks, inflamasyon süreçlerinde, sitokinlerin bağlanması ve yüzey reseptörlerine bağlanmanın zayıflaması için önemlidir. Heparan sülfatın tabakadan ayrılması, endotel hücrelerin aktivasyona sensitivitesi artar. Glikokaliksin bir başka vasküler koruma rolü de oksijen radikallerinin etkisini azaltmaktır. Bu rolde en önemli etken ekstraselüler süperoksit dismutaz (SOD) içeriğidir. Bu enzim, oksidatif stresin etkisinin azaltılmasında NO etkisinin uzamasında ve endotel disfonksiyonun engellenmesinde etkindir [77].

2.5.3.3 İskemi reperfüzyon hasarı

Dokuların iskemiden sonra yeniden perfüzyonu, paradoksik şekilde iskemi ile olan hasarın artmasına sebep olur. Dokuların iskemi-reperfüzyon hasarına hassasiyeti çeşitlilik gösterse de tüm organlarda ortak bir patolojik süreç olarak mikrovasküler seviyede disfonksiyon görülür [78]. Endotelial hücreler iskemi reperfüzyon hasarında hücre şişmesi ve bazal membrandan ayrılmada kilit rol alırlar. Özellikle postkapiller venüllerde, endotel hücreleri ve endotelial glikokaliks, inflamasyon kaskadları, vasküler permeabilite artışı ve bu süreçteki lökosit adhezyon ve transmigrasyonunda oldukça önemli yeri vardır [6, 68]. Yapılan çalışmalarda iskemi-reperfüzyonun glikokaliks tabakasında -muhtemelen glikozaminoglikanların dolaşıma dökülmesi sebebiyle- belirgin incelmeye sebep olduğu gösterilmiştir [6]. İskemi-reperfüzyonun etkisi, endojen reaktif oksijen metaboliti üreten enzimlerden olan ksantin oksidazın blokajı ile zayıflatılabilmiş ve reaktif oksijen metabolitlerinin glikokaliks dökülmesindeki rolünü gösterilmiştir [79].

Glikokaliksin yapısal ve fonksiyonel bozuklukları ile çeşitli patofizyolojik süreçler ilişkili bulunmuştur. Çalışmalarda iskemik organ hasarı [3-6, 61, 64, 71], sepsis ve inflamasyon [6, 64, 74], renal yetmezlik [80, 81], diyabetik vaskülopati ve ateroskleroz [2, 3, 7, 46, 51, 65] ile ilişkilendirilmiştir.. Glikokaliksin hasarı ve dökülmesi çeşitli viral enfeksiyonlar, hemolitik üremik sendromla da ilişkilendirilmiştir.

Uyaran ne olursa olsun glikokaliksin dökülüp incelmeye inflamasyon süreçleri içinde önemli rol oynar. Glikokaliks restorasyonu amacıyla eksojen hyaluronan infüzyonu ya da glikozaminoglikan dökülmesini G protein aracılığıyla engelleyen pertusis toksini verilmesinin, ksantin oksidaz blokajında olduğu gibi iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı görülmüştür [6]. İskemi-reperfüzyon hasarı sürecinde glikokaliksin bu yönünün görülmesi, muhtemel terapötik girişimlerin olabileceği konusunda umut olmuştur [82, 83].

2.5.4 OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ

2.5.4.1 Sindekan

Sindekan, ekstraselüler yüzeyine heparan sülfat ve kondroidin sülfatın bağlanarak proteoglikanları oluşturduğu, tip1 integral protein kompleksidir. 4 subtipinden en yaygın olanı sindekan-1 olup intraselüler, transmembran ve ekstraselüler kısmı vardır [84]. Sindekan-1 (33kDa), üç adet heparan sülfat ve üç adet kondroitin sülfat bağlayabilir ve bu varyasyon dokunun fizyolojik durumuna göre değişim gösterir [6]. İskemi-reperfüzyon ve inflamasyon süreçlerinde sinyal transdüksiyonunda rol oynadığı konusunda in-vitro kanıtlar vardır. Sindekanın trombin ve epidermal büyüme faktörlerine maruz kaldığında döküldüğü, dökülmesinin protein tirozin kinaz, G protein aracılı reseptörler üzerinden modifikasyonu gösterilmiş, hayvan deneylerinde sindekan-1 ve glikozaminoglikan bağlarının kopması ile lökosit adhezyon ve transmigrasyonu ilişkilendirilmiştir [85, 86].

2.5.4.2 Malondialdehid

Serbest oksijen radikallerine bağlı doku hasarında selüler ve subselüler seviyede lipid peroksidasyonun rolü olduğu düşünülür. Lipid peroksidasyonu kendini arttıran bir zincir reaksiyonu sonucu lipid peroksitlerini oluştururarak –glutasyon peroksidaz tarafından alkole dönüştürülür- glutasyonu oksitler. Poliansatüre yağ asitleri peroksidede olarak malondialdehid oluşturur. Malondialdehidin ölçümü lipid peroksidasyonun indikatörü haline gelmiştir. Miyokardın iskemisi ve reperfüzyonu sonrasında hücre membranı yapısı bozulur, artmış permeabilite ile hücre içine kalsiyum ve diğer iyonların akışı hızlanarak fonksiyonu bozarlar. Hücre şişmesi ve daha sonrasında geri dönüşümsüz değişikliklere zemin hazırlar [87]. Ancak miyokardın iskemi reperfüzyon hasarını asıl belirleyen, yalnızca serbest oksijen radikallerinin üretilmesi değil, buna karşı çalışan antioksidan savunma sisteminin etkinliğidir. Kalpte, membran lipidlerinin peroksidasyonunun engellenmesinde, protein ve enzimlerin oksitlenmesinde glutasyon major antioksidan defans sistemi olarak görev alır [88].

Çalışmalarda malondialdehid sonuçlarında çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Seviyelerde 4-7 kat artma [89, 90] ya da değişiklik olmaması [91, 92] gibi sonuçlar görülmüştür. Bunun muhtemel sebebi ise ölçüm yöntemleri arasında çeşitlilik olmasıdır [93].

2.5.4.3 İskemi Modifiye Albümin

İskemi modifiye albümin, serum albümin molekülünün N-terminalinin kimyasal olarak modifiye olmuş halidir. Reaktif oksijen radikalleri tarafından oluşturulduğu düşünülmektedir. Geçici miyokardiyal iskeminin saptanması için kullanılan bir biyobelirteç olarak kullanımı vardır [94]. Dolaşımda perkütan koroner girişimlerden sonra ve akut koroner sendrom sırasında arttığı saptanmış [95] ve Amerikan FDA tarafından miyokardiyal iskemi tanısında kullanılması için onay almıştır. Diagnostik olarak albümin-kobalt bağlama testi ile ölçülür. Perkütan koroner işlemlerin bir iskemi-reperfüzyon modeli oluşturması sebebiyle oksidatif strese, protein ve lipid peroksidasyonunda miyokardiyal ortamda arttığı düşünülmüştür [96].

2.5.4.4 Laktat

1970'lere kadar yalnızca anaerobik metabolizmanın bir son ürünü ve atık olarak görünen laktat, daha sonra yapılan araştırmalar sonucunda hem aerobik hem anaerobik metabolizmada üretilip tüketildiğinin görülmesi üzerine statü değiştirmiştir. Günümüzde laktatın daha çok hücreler ve dokular arası bir mekik fonksiyonu gördüğü düşünülmektedir. Normal fonksiyon gören miyokardın sürekli oksijene bağımlı üretilen yüksek enerjili fosfat bileşiklerine ihtiyacı vardır. Oksijen sunumu azaldığında metabolik yollar anaerobik glikolize yönelir ve sonucunda denge dokuda ve dolaşımda laktat seviyelerinin artışı yönüne kayar [97].

Hiperlaktatemi, katekolamin artışı gibi glikolizin arttığı aerobik koşullarda da gözlenir. Doku oksijen talebinin artmadığı ancak sunumunun azalması sonucu oluşan hiperlaktatemi negatif postoperatif sonuçlarla ilişkilendirilmiştir [98]. Anaerobik miyokardiyal metabolizma ve bunun oluşturduğu asidozun sonucu görülen miyokardiyal laktat artışı, bölgesel ve global iskemide heterojenite gösterir. Subendokardiyal bölgenin iskemiye hassasiyetinin en fazla olması, bu

heterojenitenin sebeplerindedir. Aortik kros klemple başlayan global iskemi klemple kaldırıldığında oluşan reperfüzyonun, miyokardiyal fonksiyonlar üzerine etkisinin araştırmasında laktat seviyeleri uzun süre çalışılmıştır [99]. Rejyonel iskemiye takiben reperfüzyonun görülebildiği bir başka işlem de perkütan koroner işlemlerdir [100]. Bu işlemlerde de görüldüğü üzere iskemi-reperfüzyon sonrası koroner sinüsten alınan örneklerde laktat artışı görülmüştür.

KPB süreci de sistemik hiperlaktatemiye yol açtığından izole miyokardiyal laktat ölçümü için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Bunlar özellikle intersitisyumdaki laktat seviyesini ölçen mikrodiyaliz yöntemi ve koroner venöz akımın çoğunun toplandığı koroner sinüsten kan örneklenmesidir [101].

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1 HASTALAR VE VERİ TOPLAMA

Araştırma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde yapılmış ve Haziran 2017 - Temmuz 2018 arası toplamda 63 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma prospektif klinik bir çalışmadır. Çalışmaya 18 yaş üzeri edinsel mitral kapak hastalığı sebebiyle cerrahiye alınacak olan hastalar dahil edilmiş, çalışma dışı bırakma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir; çalışmaya katılmak istemeyen hastalar, 18 yaş altı hastalar, aterosklerotik damar hastalığı bulunan hastalar, acil şartlarda ameliyata alınan hastalar. Hastalardan operasyon öncesi bilgilendirme sürecinde, çalışma hakkında bilgi verilerek, bilgilendirilmiş onamları alındı.

Çalışma için Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.06.2017 tarih ve E-171389 sayılı etik kurul onayı alındı. Çalışma için TÜBİTAK "3001- Başlangıç Ar-Ge Projeleri Destekleme Programı" kapsamında 218S284 numarasıyla başvuruldu.

Verilecek olan kardiyopleji tipi cerrahın tercihine göre yapılmış olup, her iki kardiyopleji türünde ardışık olarak hastalar toplanmıştır. Cerrahi sırasında rutin olarak yapılan kanülyasyon işlemleri dışında ek bir işlem yapılmamıştır. Kros-klemp konulmadan önce, rutin koroner sinüse yerleştirilmiş kanülden 5 cc kan örneği alınmıştır (t0). Sonrasında ise kros-klemp alındıktan ve yeterli kardiyak kontraksiyonların sağlandığı dönemde (2-3 dk sonra) tekrar aynı kanülden 5cc kan örneği alınmıştır (t1). Kan örneklerinden öncelikle ameliyathanede bulunan kan gazı cihazında oksijenasyon parametreleri ve laktat değerleri çalışılmış, kan örnekleri alındıktan hemen sonra 5 dakika süreyle 4000 devirde santrifuj edilerek plazması ayrılarak epandorflara konarak -80°C'de saklanması ardından hedef hasta sayısına ulaşıldığında bütün olarak çözülüp usulüne uygun olarak çalışılmıştır.

3.1.1 Veriler

Çalışmaya dahil edilen hastaların işlem öncesindeki;

- Demografik bilgileri
- Tıbbi hikayeleri
- Kardiyovasküler hikayeleri
- Vital bulguları
- Hemodinamik ölçümleri
- Laboratuar bulguları
- Ekokardiyografik bulguları
- Kullandığı ve kullanmakta olduğu ilaçları

İşlem sırasında KPB başlatılmadan önce ve daha sonra kros klemp kaldırıldıktan sonra kardiyak kontraksiyonlar başladığında koroner sinüsten alınan kardiyak venöz kandan ve eş zamanlı radial arterden alınan kandan;

- Kan gazı sonuçları (Ph, PO₂, SO₂, PCO₂, Laktat seviyesi, glukoz seviyesi)

Koroner sinüs kan örneklerinden

- 4000 devirde 5 dk santrifüj edilerek -80°C'de saklanan plazmadan yeterli hasta sayısında ulaşıldığında;
 - Sindekan-1
 - Malondialdehid
 - İskemi modifiye albümin seviyeleri çalışılmıştır.

Yoğun bakım sürecinde;

- Yoğun bakımda kalış süresi
- Pozitif inotrop ilaç ve kalp destek cihazı gerekliliği
- Gözlenen aritmiler
- Ekstübasyon süreleri

Taburculuk öncesi;

- Ekokardiyografik bulgular
- Hastane yatış süreleri ile ilgili kayıtlar tutulmuştur

3.1.2 Örneklem Büyüklüğü

Örneklem büyüklüğü “GPower ver3.1.” programı ile hesaplanmış, I. Tip hata ($\alpha=0.05$) olarak kabul edilmiş ve çalışmanın gücünün en az %80 olması planlanmıştır ve buna göre en az örneklem büyüklüğü hesaplanmıştır.

Güç analizi sonuçları:

Literatür taraması yapıldığında glikokaliks yıkım ürünlerinin KPB sırasında yüksek oranlarda artmış olduğunu saptayan yayınların mevcut olduğu görülmüştür. Bu yayınlarda heparan sulfat için en az 9-10 kat artış olduğu, sindekan için ise en az 40 kat kadar artış olduğu görülmektedir.

Bu artış oranları dikkate alındığında yalnızca 1 katlık artışın (%100 artış) dahi anlamlı olacağı düşünülerek ve “eşleştirilmiş t testi” yapılacağı varsayılarak;

- Normal sağlıklı bireylerde bulunan 34 ± 8 ng/ml sindekan değeri baz alındığında 6 ng/ml’lik bir farkın anlamlı olduğu düşünüldüğünde ($d=0.75$) yalnız grup-içi bir karşılaştırma yapmak için *16 hasta* yeterli olacaktır.

Bu pilot çalışma sonrası, daha sonradan yapılabilecek olan kontrollü kayıt çalışmaları da göz önüne alınarak yapılan güç analizinde ise;

- Normal sağlıklı bireylerde bulunan 34 ± 8 ng/ml sindekan değeri baz alındığında 6 ng/ml’lik bir farkın anlamlı olduğu düşünüldüğünde ($d=0.75$) her iki grupta *29’şar hastadan toplam 58 hasta* yeterli olacaktır.

Sonuç olarak çalışmaya her iki grupta *ardışık en az 30 hasta* alınmasına karar verilmiştir.

3.2 CERRAHİ PROSEDÜR

3.2.1 Anestezi

Premedikasyon amacıyla hastalara ameliyattan bir gece önce oral 5-10 mg Diazepam verildi. Ameliyathaneye alındıktan sonra rutin monitörizasyonu takiben 2 adet periferik venöz yol ile radial arter kanülasyonu yapıldı. Fentanil, midazolam ve rokuronyum ile anestezi indüksiyonu uygulandı. Entübasyonu takiben 2 lt taze gaz akımı içinde %50 hava/O₂ karışımı ile hastalar solutuldu. İdeal kilo üzerinden hesaplama yapıldıktan sonra 7-8 ml/kg tidal volüm, 12-15 soluk/dk frekans ve 5-8 cmH₂O PEEP uygulandı. Sevofluran-midazolam-fentanil-rokuronyum ile anestezi idamesi sağlandı. Vücut ısısı rektal ve nazofaringeal problemlerle izlendi. Kan gazı yönetiminde alfa stat stratejisi kullanıldı. Kan glukoz seviyesi 100-200 mg/dl arasında tutuldu

3.2.2 Cerrahi

3.2.2.1 Hazırlık

Median sternotomiye takiben perikard açılarak kanülasyon öncesi 400 IU/kg heparin ile antikoagülasyon oluşturuldu. ACT değeri 480'in üzerinde olduğu görüldüğünde asendan aort üzerine standart aortik arter kanülü ve bikaval venöz kanüller yerleştirildi. Tüm hastalara transatriyal, kendinden şişen balonlu koroner sinüs kanülü yerleştirildi. Kanül, dışarıdan posterior interventriküler ven hizasında balonun distansiyonun görülmesiyle, kanüle sabit basınç hattından monitörize edilen basınç trasesinden kontrol edildi. Kanülün yerinden emin olunduktan sonra ilk koroner sinüs kan örneği alındı. KPB 2,2-2,6 lt/m² akımla ortalama kan basıncı 50-80 mmHg olacak şekilde başlatıldı. Operasyon boyunca minimum hematokrit seviyesi %25, sistemik soğuma 29-31°C olarak belirlendi.

3.2.2.2 Kardiyopleji

KPB ile tam debiye ulaşıldığında kros klemp konarak her iki çalışma grubunda da antegrad-retrograd karma kardiyopleji ile kardiyak arrest sağlanarak planlanan cerrahi uygulandı.

St.Thomas grubunda St.Thomas II solüsyonuna bikarbonat eklenerek, 15-20 ml/kg dozunda verilerek elektromekanik sessizlik sağlandı. İdame dozlar için, 3:1 oranında kan/kristalloid karışımı sağlanarak yaklaşık 4°C’de uygulandı. Kros klemp süresince elektromekanik sessizlik devam etmesi halinde, her 20-25 dk’da birer idame dozu olarak 400 ml kan kardiyoplejisi verildi. Son doz, reperfüzyon öncesi 37°C’de “hot shot” olarak retrograd yoldan kros klemp kaldırılmadan hemen önce verildi.

Del Nido grubunda hazırlanan solüsyon 1:4 oranında kan/kristalloid karışımı sağlanarak yaklaşık 4°C’de, 1200 ml indüksiyon dozu ile kardiyak arrest sağlandı. Elektromekanik sessizlik bozulmadıkça 60 dk’ya kadar tekrar doz verilmedi. Kros klemp süresi 90 dk’yı aşacağı düşünülen hastalarda 60.dk’da 600-800 ml ikinci doz olarak verildi. Reperfüzyon kros klempin kaldırılmasıyla sağlandı.

3.2.2.3 Operasyonun bitirilmesi

Cerrahi tamamlanıp kros klemp kaldırıldıktan sonra elektromekanik sessizliğin bozulmasını takip eden kontraksiyonların başladığı 2-3.dk’da koroner sinüs kanülünden ikinci kan örneği alındı ve kanül çekildi. Vücut sıcaklığı 36,5°C’yi bulduğunda, kardiyak boşluklardan hava çıkarılması tekrarlandı. Yeterli kardiyak fonksiyon sağlandığında KPB sonlandırılarak dekanülasyon sonrası heparin, protaminle 1:1 oranında nötralize edilerek antikoagülasyon gerçekleştirildi. Kanama kontrolü sonrası mediasten dreni ve epikardiyal pacemaker teli yerleştirilerek sternum 4 adet telle birleştirildi. Ciltaltı ve cilt kapatılarak operasyon sonlandırıldı ve hastalar yoğun bakım takibi için transfer edildi.

3.3 KAN GAZI ANALİZİ

Koroner sinüsten iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası alınan kan örneklerinden çalışılan kan gazı verileri, ameliyathanede bulunan ABL800 Flex kan gazı analiz cihazında çalışıldı.

3.4 BİYOKİMYASAL ANALİZ

Sindekan-1

Plazma sindekan-1 seviyeleri ölçümü için ticari olarak kullanıma sunulan Elabscience Human SDC-1 kiti kullanılmıştır

Malondialdehid (MDA)

Plazma örneklerinde MDA seviyesinin ölçümü Buege ve Aust tekniği ile ölçüldü. MDA ve diğer aldehidler tiobarbitürik asid (TBA) ile etkileşime girerler ve renkli ürünler oluştururlar. Bu ürünler ışığı 535nm dalga boyuna kadar ışığı absorbe eder. TBA reaktif ürünlerin oluşturduğu rengi temsil eder [102].

İskemi modifiye Albümin (IMA)

Plazma örneklerinde IMA seviyelerinin ölçümü için Bar-Or ve ark. metodunun bir modifikasyonu kullanıldı. Seruma %0.1'lik $\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ içeren su eklenip, yeterince kobalt-albümin bağlanması için yavaşça karıştırılarak 10dk kadar beklendi. Karışıma diklorodifeniltrikloroetan (1.5 g/L'lik solüsyondan 50ml) eklenerek karıştırıldı. 2 dk'lık inkübasyon süresi sonrası %0.9 NaCl eklendi. Karışımın ışık absorpsiyonu 470 nm dalga boyunda gözlemlendi [103].

Laktat

Kan gazı ölçümlerinde elde edilen sonuçlar kullanıldı

3.5 OKSİJEN SUNUM VE TÜKETİM VERİLERİNİN HESAPLANMASI

Arteriyel ve koroner sinüs kan örneklerinden elde edilen Hgb (ml/dL), oksijen satürasyonu (%) ve parsiyel oksijen basıncı (mmHg) kayıt altına alındı.

Kan oksijen içeriği değerleri;

$$O_2 \text{ içeriği (mlO}_2\text{/dL)} = (1.34 \times \text{Hgb} \times \text{SO}_2) + (0.0031 \times \text{PaO}_2)$$

formülü ile elde edildi.

Miyokardiyal oksijen tüketimi ise;

$$\text{Arteriyel oksijen içeriği (CaO}_2\text{)} - \text{Venöz oksijen içeriği (CvO}_2\text{)}$$

formülü ile hesaplandı.

Miyokardiyal oksijen ekstraksiyon oranı ise;

$$\text{Oksijen tüketimi} / \text{arteriyel oksijen içeriği}$$

formülü ile yüzdelik olarak hesaplandı.

3.6 İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov / Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler, normal dağılım gösteren değişkenler için ortalama \pm standart sapma, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyreklerarası aralık kullanılarak, kategorik değişkenler için ise sayı ve yüzde şeklinde verildi. Demografik özellikler ve perioperatif değişkenler arasında devamlı değişkenler için “Mann-Whitney-U testi”, kategorik değişkenler için ise “ki-kare testi” veya “Fisher testi” uygulandı. Kan-gazı değerleri (laktat, pH, pO₂, vb.), sindekan, MDA, IMA ve ejeksiyon fraksiyonu gibi grup-içi farklı zamanlarda yapılan ölçümler ise Wilcoxon testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel analizler “Statistical Package for Social

Science (SPSS INC. Chicago, Illinois, USA) versiyon 15 yazılımı kullanılarak yapıldı. p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar olarak değerlendirildi.



4. BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK VE PERİOPERATİF VERİLER

Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşları ST grubunda 52.97±9.75 (46-60) yıl, DN grubunda 51.53±12.81 (43-61) yıl olarak saptandı. Kadın hasta oranı ST grubunda %63.6, DN grubunda %56.7 idi. Her iki grup demografik ve diğer preoperatif veriler açısından karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Hastaların demografik verileri tablo 2’de, preoperatif laboratuvar verileri tablo 3’te görülmektedir.

Tablo 2: Demografik veriler

	St.Thomas II n=33		Del Nido n=30		p değeri
	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	
Yaş (yıl)	52.97±9.75	54 (46-60)	51.53±12.81	55 (43-61)	0.815
Cinsiyet					0.572
Erkek	12 (%36.4)		13 (%43.3)		
Kadın	21 (%63.6)		17 (%56.7)		
BMI (kg/m²)	27.23±5.28	27.2 (23.5-30.1)	26.92±4.48	25.6 (23.5-29.0)	0.767
Sigara	8 (%24.2)		10 (%33.3)		0.425
DM	6 (%18.2)		2 (%6.7)		0.261
HT	4 (%12.1)		7 (%23.3)		0.242
SVO	3 (%9.1)		3 (%10)		1.000
KOAH	4 (%12.1)		3 (%10)		1.000
KBY	0 (%0)		1 (%3.3)		0.476
EF (%)	51.42±8.30	52 (45-58)	53.13±6.44	54 (50-60)	0.493
Ritm					0.182
AF	23 (%69.7)		16 (%53.3)		
NSR	10 (%30.3)		14 (%46.7)		

AF: Atrial fibrilasyon, BMI: Vücut kitle endeksi, ÇA: Çeyrekler arası aralık, DM: Diabetes mellitus, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu, HT: Hipertansiyon, KBY: Kronik böbrek yetmezliği, KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı, NSR: Normal sinüs ritm, SS: Standart sapma

Tablo 3: Preoperatif laboratuvar verileri

	St.Thomas II n=33		Del Nido n=30		p değeri
	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	
Hgb, (g/dl)	13.15±2.09	13 (12-14)	13.13±1.96	13 (12-15)	0.878
Hct, (%)	40.73±5.59	40 (36-44)	41.37±5.04	42 (38-46)	0.495
WBC (x10 ³ /μL)	7.52±2.1	7.12 (5.58-8.80)	7.57±1.87	7.05 (6.68-8.20)	0.967
Plt, (x10 ³ /μL)	237.39±75.32	234 (195-275)	241.60±82.23	229 (195-269)	0.891
Nötrofil, (x10 ³ /μL)	4.77±1.55	4.50 (3.56-5.80)	4.79±1.17	4.56 (3.94-5.59)	0.757
Lenfosit, (x10 ³ /μL)	1.98±0.72	1.83 (1.52-2.30)	1.97±0.94	1.75 (1.21-2.60)	0.767
Üre, (mg/dl)	35.24±10.30	33 (29-41)	35.07±10.99	34 (26-42)	0.885
Kreatin, (mg/dl)	0.82±0.16	0.83 (0.68-0.94)	0.82±0.17	0.80 (0.69-0.88)	0.756
AST, (U/L)	21.33±7.39	20 (17-24)	21.03±8.45	18 (16-25)	0.634
ALT, (U/L)	20.48±10.37	18 (14-29)	18.83±7.5	16.5 (14-21)	0.601
Albümin, (g/dL)	4.1±0.4	4.2 (3.9-4.4)	4.2±0.5	4.2 (3.9-4.6)	0.737
APTT, (sn)	38.22±16.06	35.9 (30-39)	40.08±10.36	37.2 (32.7-43)	0.106
INR	1.54±0.60	1.24 (1.13-1.62)	1.92±0.87	1.84 (1.20-2.20)	0.121

AST: Aspartat Transaminaz, ALT: Alanin Transaminaz, APTT:Aktive parsiyel tromboplastin zamanı, ÇA:Çeyrekler arası aralık, Hct: Hematokrit, Hgb:Hemoglobin, INR: International Normalized Ratio, Plt:Trombosit, SS: Standart sapma, WBC:Lökosit

Hastaların intraoperatif verileri tablo 4’te verilmiştir. Ek girişim olarak, DN grubunda aort kapak girişimlerinin ST grubuna göre daha yüksek oranda uygulanmış olduğu görülmüş ancak istatistiksel anlam içeren fark yoktur (p=0.153). Her iki grupta kros klemp ve KPB süreleri benzer olarak bulunmuştur. Verilen total kardiyoplejik solüsyon miktarları kıyaslandığında, ST grubunda istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p<0.001). DN grubunda yüksek doz inotrop ihtiyacı olan hasta oranı %23.3 ve ST grubunda %9.1 saptanmasına rağmen istatistiksel anlamlı fark yoktur (p=0.122).

Tablo 4: İntraoperatif veriler

	St.Thomas II n=33		Del Nido n=30		p değeri
	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	
Mitral±Triküspit Ek girişim	26 (%78.8)		17 (%56,7)		0.153
Aort kapak	6 (%18.2)		12 (%40)		
KABG	1 (%3)		1 (%3,3)		
KK süresi, (dk)	82.03±31.85	78 (54-106)	93.97±36.15	102.5 (57-120)	0.186
KPB süresi, (dk)	123.94±49.88	120 (85-139)	137.53±46.18	144 (102-156)	0.126
Sistemik Soğuma (°C)	30.45±0.97	30 (30-31)	30.17±0.79	30 (30-31)	0.194
Kardiyopleji miktarı (ml)	2328.13±775.53	2200 (1800-2850)	1380±302.18	1200 (1200-1500)	<0.001
İnotrop					0.122
0-5 mcg/kg/dk	30 (%91.6)		23 (%76.7)		
>5 mcg/kg/dk	3 (%9.1)		7 (%23.3)		

ÇA: Çeyrekler arası aralık, KABG: Koroner arter baypas girişimi, KK: Kros klemp, KPB:Kardiyopulmoner baypas, SS: Standart sapma

4.2 KORONER SİNÜS KAN GAZI PARAMETRELERİ

İskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası koroner sinüsten alınan kan gazlarının kıyasında, bazal değerlerde önemli bir fark saptanmazken; reperfüzyon sonrası, iskemi öncesi göre DN grubunda ST grubuna göre pH'ın daha düşüklüğünün, PvO₂ ve PvCO₂ yüksekliğinin istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu saptandı (sırasıyla p=0.036, p=0.019, p=0.003). Reperfüzyon sonrası potasyum seviyelerinde ST grubunda istatistiksel anlam içeren yükseklik görülmüştür (p<0.001). Koroner sinüsten alınan kan gazı verileri tablo 5 ve tablo 6'da görülmektedir.

Tablo 5: Koroner sinüs örneklerinde bazal kan gazı verileri (t0)

	St.Thomas II		Del Nido		p değeri
	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA) n=33	Ortalama±SS n(%)	Medyan(ÇA) n=30	
pH	7.39±0.07	7.40 (7.35-7.43)	7.40±0.06	7.39 (7.36-7.44)	0.799
PvO ₂ , (mmHg)	28.45±6.08	27.1 (25.0-32.6)	31.37±20.27	27.4 (23.0-31.1)	0.705
PvCO ₂ , (mmHg)	40.60±6.08	39.5 (36.9-45.6)	41.33±6.82	38.1 (36.4-46.4)	0.733
SvO ₂ , (%)	38.32±10.70	39.4 (32.5-42.5)	42.39±15.15	38.5 (32.9-46.8)	0.531
Hgb, (g/dl)	10.67±1.85	10.9 (9.5-11.6)	10.91±2.56	10.6 (9.4-11.8)	0.847
Laktat, (mmol/L)	1.97±0.96	1.7 (1.3-2.5)	1.84±0.71	1.8 (1.3-1.2)	0.912
BE, (mmol/L)	0.06±3.08	0.4 (-1.8-1.9)	0.25±2.80	0.5 (-1.8-1.8)	0.910
HCO ₃ , (mmol/L)	24.40±2.66	24.7 (22.8-25.9)	24.61±2.46	25 (22.6-26.6)	0.636
Glukoz, (mg/dL)	136.15±35.14	129 (106-160)	128.93±18.84	125.5 (116-140)	0.496
K ⁺ , (mmol/L)	4.0±0.7	3.8 (3.6-4.1)	3.9±0.5	4.0 (3.6-4.2)	0.923
Na ⁺ , (mmol/L)	135.45±3.34	136 (133-138)	133.67±4.88	133 (132-135)	0.041
Ca ²⁺ , (mmol/L)	1.1±0.1	1.1 (1.1-1.2)	1.1±0.1	1.1 (1.0-1.2)	0.874

BE: Base excess, Ca²⁺: Kalsiyum, ÇA:Çeyrekler arası aralık, HCO₃:Bikarbonat, Hgb: Hemoglobin, K⁺:Potasyum, Na⁺:Sodyum, PvCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PvO₂:Parsiyel oksijen basıncı, SvO₂: Oksijen satürasyonu, SS: Standart sapma

Tablo 6: Koroner sinüs örneklerinde reperfüzyon sonrası kan gazı verileri (t1)

	St.Thomas II n=33		Del Nido n=30		p değeri
	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	
pH	7.33±0.06	7.33 (7.29-7.39)	7.26±0.14	7.29 (7.18-7.36)	0.036
PvO₂, (mmHg)	51.87±15.74	49.9 (40.1-58.3)	63.41±20.93	59.8 (47.9-73.6)	0.019
PvCO₂, (mmHg)	36.71±5.23	37.2 (32.7-40.3)	46.04±15.03	42.7 (37-47.3)	0.003
SvO₂, (%)	73.36±15.98	72.4 (59.2-88.5)	80.39±14.20	83.3 (73.9-91.1)	0.087
Hgb, (g/dl)	8.05±1.07	8.3 (7.5-8.7)	8.55±1.45	8.4 (7.4-9.8)	0.198
Laktat, (mmol/L)	4.56±2.12	4.9 (2.8-6.1)	4.63±1.62	4.3 (3.3-5.9)	0.698
BE, (mmol/L)	-6.84±6.15	-6.2 (-7.4- -4.5)	-6.89±3.96	-6.9 (-9.6- -3.9)	0.554
HCO₃, (mmol/L)	18.98±2.22	18.7 (17.9-20.2)	19.18±2.82	19.6 (17.6-21)	0.332
Glukoz, (mg/dL)	167.73±35.44	162 (142-188)	152.27±35.04	149 (126-171)	0.107
K⁺, (mmol/L)	10.2±13.2	7.6 (6.3-9.4)	6.2±1.7	5.7 (5.1-7.3)	<0.001
Na⁺, (mmol/L)	131.48±2.72	132 (130-133)	134.03±4.94	134 (132-137)	0.002
Ca²⁺, (mmol/L)	1.0±0.1	1.0 (1.0-1.1)	1.0±0.1	1.0 (1.0-1.0)	0.081

BE: Base excess, Ca²⁺: Kalsiyum, ÇA:Çeyrekler arası aralık, HCO₃:Bikarbonat, Hgb: Hemoglobin, K⁺:Potasyum, Na⁺:Sodyum, PvCO₂: Parsiyel karbondioksit basıncı, PvO₂:Parsiyel oksijen basıncı, SvO₂: Oksijen saturasyonu, SS: Standart sapma

4.3 MİYOKARDİYAL OKSİJEN TÜKETİM VERİLERİ

Hastalardan eş zamanlı olarak alınan arter kan gazı verileri, koroner sintüs örneklerinden alınan kangazı verileri ve hesaplanan oksijen tüketim düzeyleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Miyokardiyal oksijen, sunum ve tüketim ölçümleri

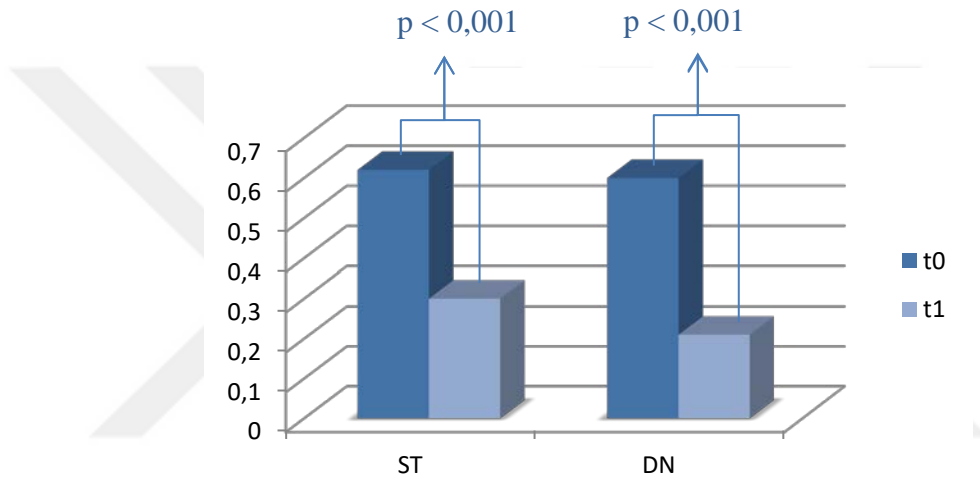
	Bazal (t0)		p değeri	Reperfüzyon (t1)		p değeri
	ST	DN		ST	DN	
SaO ₂ , %	98.1±1.1	98.1±1.2	0.994	97.5±1.1	97.5±1.1	0.972
PaO ₂ , mmHg	278.9±40.2	284.0±25.4	0.831	264.3±32.0	256.6±29.6	0.345
SvO ₂ , %	38.3±10.7	42.4±15.2	0.531	73.4±16.0	80.4±14.2	0.087
PvO ₂ , mmHg	28.5±6.1	31.4±20.3	0.705	51.9±15.7	63.4±20.9	0.019
Hb, gr/dL	10.7±1.9	10.9±2.6	0.847	8.1±1.1	8.6±1.5	0.198
CaO ₂ , mlO ₂ /dL	14.9±2.4	15.2±3.4	0.891	11.3±1.4	12.0±1.9	0.186
CvO ₂ , mlO ₂ /dL	5.8±1.7	6.1±2.2	0.910	8.0±2.3	9.6±2.3	0.011
O ₂ ER, %	62±1	60±2	0.835	30±2	21±1	0.035

CaO₂:Arteriyel oksijen kontenti, CvO₂:Venöz oksijen kontenti,Hb:Hemoglobin, O₂ER:Oksijen atılım oranı, PaO₂:Arteriyel parsiyel oksijen basıncı, PvO₂:Venöz parsiyel oksijen basıncı, SaO₂:Arteriyel oksijen satürasyonu, SvO₂: Venöz oksijen satürasyonu.

Veriler ortalama ± standart sapma olarak verilmiştir

Oksijen saturasyonu, parsiyel oksijen basınçları ve hemoglobin değerleri ile oksijen kontentleri hesaplandıktan sonra oksijen ekstraksiyon oranları ortaya çıkarılmıştır. Tablo 7’de de görüleceği üzere kardiopleji öncesi her iki grupta da O₂ER benzer değerlerdedir (ST:%62 ve DN:%60; p=0,835). Reperfüzyon sonrasında alınan kan örneklerinden hesaplanan O₂ER değerlerinin ise grup içi

değerlendirmelerinde bazale göre her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (her iki grup için $p < 0.001$). Reperfüzyon sırasındaki ölçümlerde gruplar birbiri ile karşılaştırıldığında ise, DN grubunda belirgin olarak daha düşük olduğu görülmüştür (ST:%30, DN:%21; $p=0.035$) (Şekil 1).



Şekil 1: Oksijen ekstraksiyon oranı (O₂ER) (%)

4.4 OKSİDATİF STRES BELİRTEÇLERİ VERİLERİ

İskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası laktat seviyelerine bakıldığında her iki grupta da anlamlı laktat artışı gözlenmesine karşın (ST $p<0.001$, DN $p<0.001$); gruplar arası her iki zaman diliminde de istatistiksel anlam bulunmamıştır (t0 $p=0.912$, t1 $p=0.698$).

t0 ve t1 örneklerinde araştırılan oksidatif stres belirteçlerinin verileri Tablo 8’de gösterilmiştir.

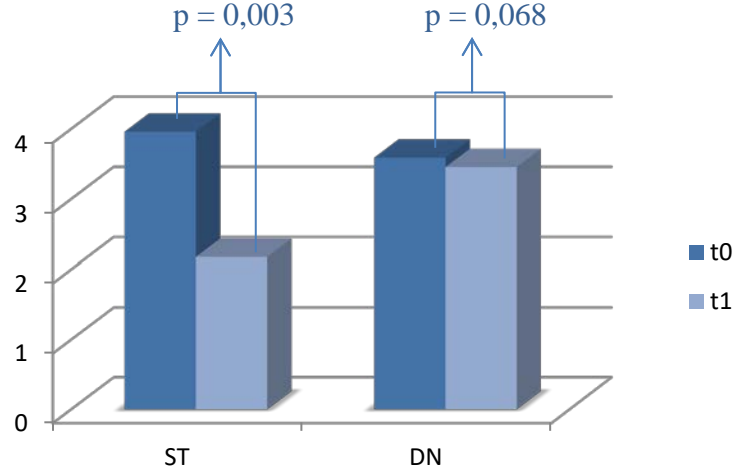
Tablo 8: Oksidatif stres belirteçleri

	St.Thomas II n=33 Ortalama±SS	Del Nido n=30 Ortalama±SS	p değeri
Sindekan-1			
t0	3.9602±1.7339	3.5900±1.8955	0.755
t1	2.1763±1.6913	3.4551±2.0455	0.016
MDA			
t0	0.5703±0.4233	0.5472±0.5120	0.051
t1	0.3472±0.1013	0.4252±0.2244	0.564
IMA			
t0	0.1230±0.0704	0.1215±0.0665	0.923
t1	0.1444±0.0829	0.1504±0.0726	0.888
Laktat			
t0	1.9700±0.9600	1.8400±0.7100	0.912
t1	4.5600±2.1200	4.6300±1.6200	0.698

ÇA:Çeyrekler arası aralık, MDA: Malondialdehid, IMA: İskemi modifiye albümin, SS: Standart sapma

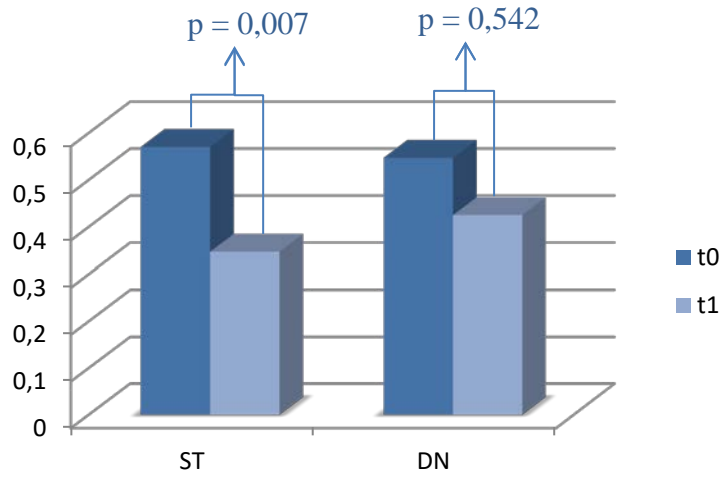
Tablo 8’de görüldüğü üzere reperfüzyon sonrası alınan örneklerde sindekan-1 düzeyinin ST grubunda DN grubuna kıyasla daha düşük olduğu görülmektedir ($p=0.016$).

Şekil 2’de koroner sinüs örneklerinden çalışılan sindekan-1 seviyelerinin t0-t1 seviyelerinin her iki grupta kıyası görülmektedir. Her iki grupta da kan sindekan seviyelerinin azalması gözlenmekte ancak ST grubundaki düşüşün daha fazla olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür ($p=0.003$).



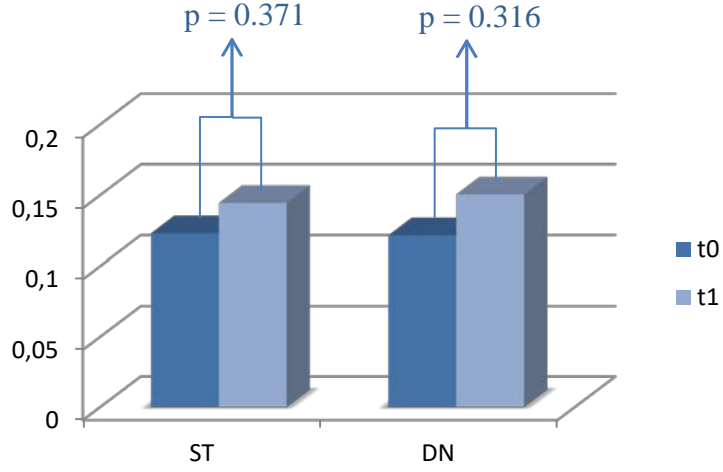
Şekil 2: Sindekan-1 seviyeleri

Şekil 3’de t0-t1’de, malondialdehid seviyelerinde her iki grupta düşüş olduğu, ST grubunda düşüşün daha fazla olduğu görülmektedir ($p=0.007$)

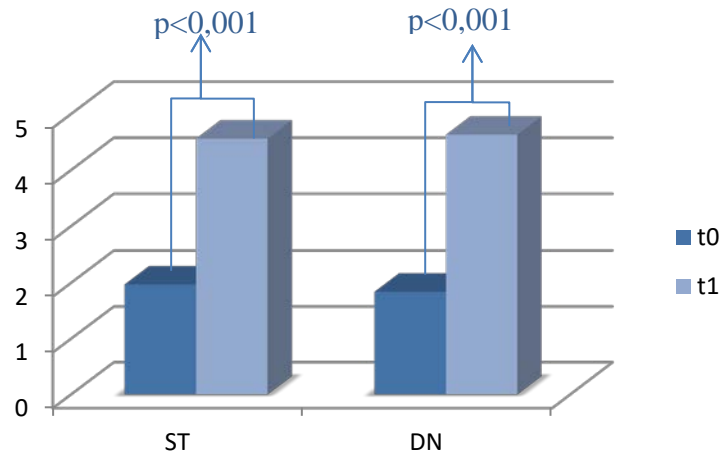


Şekil 3: Malondialdehid seviyeleri

Kan örneklerinde IMA seviyelerinde her iki grupta artış gözlenmiş olup gruplar arasında istatistiki önemi olan fark görülmemiştir (Şekil 4). t1 laktat seviyelerinin, t0 seviyelerinin 2 katından fazla olduğu, artışın, her iki grupta da anlamlı seviyelerde olduğu görülmektedir ($p < 0.001$) (Şekil 5).



Şekil 4: IMA seviyeleri



Şekil 5: Laktat seviyeleri

4.5 POSTOPERATİF VERİLER

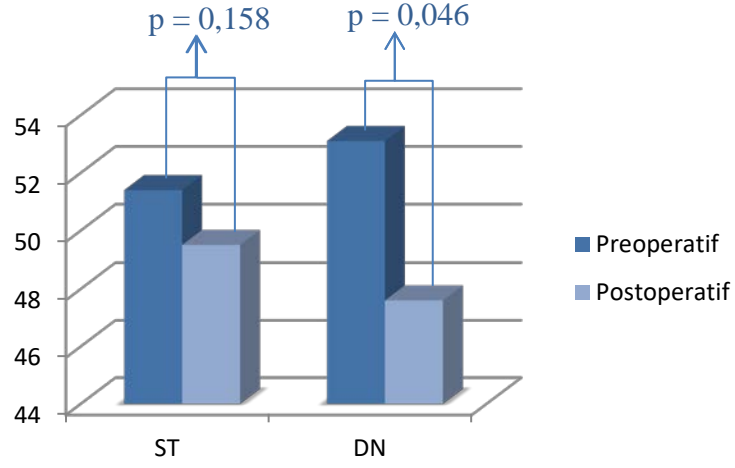
Hastaların postoperatif takiplerine ilişkin veriler tablo 9’da verilmiştir. Her iki grup arasında yoğun bakım yatış süresi, postoperatif komplikasyonlar ve hastane yatış süreleri arasında fark yoktur.

Tablo 9: Postoperatif takip verileri

	St.Thomas II n=33		Del Nido n=30		p değeri
	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	Ortalama±SS n(%)	Medyan (ÇA)	
Yoğun Bakım					
Yatış (gün)	1.2±0.7	1 (1-1)	3.9±11.1	1 (1-2)	0.127
Ekstübasyon (saat)	12.0±11.6	9 (7-14)	14.6±19.5	9.5 (8-11)	0.618
Aritmi	6 (%18.2)		11 (%36.7)		0.099
Mortalite	2 (%6.1)		2 (%6.7)		1.000
Nörolojik olay	1 (%3)		0 (%0)		1.000
Enfeksiyon	1 (%3)		3 (%10)		0.340
Kanama/Tamponad	2 (%6.1)		2 (%6.7)		1.000
Düşük debi sendromu	2 (%6.1)		2 (%6.7)		1.000
Toplam yatış (gün)	8.7±9.6	6 (6-8)	11.2±21.0	6.5 (5-10)	0.790
Kontrol EF (%)	49.5±9.0	51 (44.5-55)	47.6±7.5	50 (40-55)	0.341

ÇA:Çeyrekler arası aralık, EF: Ejeksiyon fraksiyonu, SS: Standart sapma

Postoperatif EF değerlerinde, preoperatif değerlerle kıyaslandığında her iki grupta da düşüş görülmüştür. DN grubunda preoperatif-postoperatif EF’de düşüş %53’ten %48’e olmak üzere anlamlı olarak farklı saptanmıştır ($p=0.046$) (Şekil 6).



Şekil 6: Preoperatif-postoperatif EF karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Kalp cerrahisinin tarihsel değişimi ve gelişimi içinde KPB devresinin kullanılmaya başlaması ve kalbin hareketsiz ve kansız halde defektlerinin onarılması imkanını sağlamasıyla başarı oranlarının yükselmesini sağlamıştır. Hava ve partikül embolisinin engellenmesi, intrakardiyak problemlerin düzeltilmesi için en iyi koşulların sağlanması amacıyla da aortun klemplenerek kalbin durdurulması günümüz kalp cerrahisi uygulamalarının rutinidir. Kalbin durdurulmasının çeşitli yolları denenmiş, araştırılmış ve geliştirilerek günümüze gelmiş ve araştırma geliştirmeler devam etmektedir.

Aortun klemplenmesi ve kalbin durdurulması süreci boyunca miyokardiyal kan akımının kesilmesinin –kalbin iskemik kalmasının- sonuçlarının kalbin postoperatif fonksiyonları üzerine etkisinin görülmesi üzerine iskeminin etkileri, kalp cerrahisinin üstesinden gelinmesi gereken bir problemi olarak tanımlanmasına sebep olmuştur [15]. Kalbin kalp cerrahisi uygulamalarından fonksiyonel zarar görmemesi için kullanılan yöntemler de miyokardiyal koruma yöntemleri olarak gruplandırılmışlardır. Günümüzde bütün dünyada en yaygın kullanılan miyokardiyal koruma yöntemi olan hipotermik kardiyoplejik arrest için çalışmalar kardiyopleji yöntem ve içerikleri üzerine yoğunlaşmıştır [22-25, 27, 28, 30, 59].

1980'lerin ilk yarısından beri dünyada en yaygın kullanılan kardiyoplejilerden biri olmuş St.Thomas II solüsyonu hastanemiz kalp cerrahisi uygulanmasında da dekadlardır yaygın kullanılmıştır. 1994'te konjenital kalp cerrahisinde kullanılmaya başlanan Del Nido kardiyoplejisinin, ilerleyen yıllarda erişkinlerde kullanılması ve yaygınlaşması sonrası, hastanemiz erişkin kalp ameliyatlarında da son 3-4 yıldır kullanım bulmuş ve bu iki kardiyopleji standart uygulamada yerini korumaktadır.

Kalbin iskemisi süresince; fizyolojik yollardan almakta olduğu oksijen, enerji kaynağı olarak kullanacağı substratlar ve antioksidan mekanizmalardan mahrum kalmasıyla oluşacak yıkıcı etkilerle mücadele için kullanılan kardiyopleji, hem miyokardın ihtiyacını/talebini azaltmak, hem de kalbin elektromekanik sessizliğini

sağlayıp uygulanacak cerrahiye uygun ortam hazırlamanın yanı sıra azalmış olsa da bu ihtiyaçları karşılamak için vardır. Kardiyoplejik içeriği taşıyan solüsyonun, hipotermik olarak kalbe ulaştırılması, miyokardın enerji tüketiminin düşmesinde kardinal rol oynayan hipoterminin sağlanmasında büyük rol oynar. Hipotermik kardiyoplejik arrest miyokardın oksijen ve enerji ihtiyacını %95-97'ye varan ölçüde azaltabilir [104].

Kalbin oksijen tüketimi ağırlığına kıyasla diğer organlara göre oldukça yüksektir. Enerji kaynağı olarak tamamen aerobik metabolizma kullanımı sebebiyle yüksek oksijen tüketiminden sorumludur. İstirahat halinde miyokard oksijen tüketimi 6-8 mL/dk/100 gr doku'dur. Bu tüketimin yaklaşık %84'ü kontraktıl fonksiyonlar için %16'sı hücre canlılığı için kullanır. Bu oksijen ihtiyacını karşılamak için de fizyolojik şartlarda kardiyak kan akımı 60-90 mL/dk/100 gr doku kadardır. Bu yüksek kan akımı koroner kan akımının modülasyonu ile sağlanır. Kardiyak kan akımının modülasyonunun yanında, iskeminin önlenmesi için bir başka mekanizma da miyokard oksijen ekstraksiyonun diğer dokulara göre yüksek, yaklaşık %50 oranında olmasıdır [31].

Çalışmamızda hasta popülasyonunu koroner arter hastalığı olmayan mitral kapak hastalarından oluşmasının sebebi; aterosklerozun heterojen iskemiye, heterojen kardiyopleji dağılımına ve heterojen reperfüzyona sebep olarak iskemi-reperfüzyon hasarının global olarak değerlendirilmesine gölge yaratma ihtimalidir. Ciddi aort kapak darlığı da ventrikül hipertrofisine bağlı sunum-talep uyumsuzluğu, endotelial disfonksiyonun belirteçlerinde bazal yükseklik olacağı düşünüldüğünden çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışmamızda hasta popülasyonlarının demografik özellikleri ve preoperatif laboratuvar bulguları benzerdir.

Del Nido kardiyoplejik solüsyonunun konjenital operasyonlarda kullanılmaya başlanması ve ardından gelen başarılı miyokardiyal koruma sonuçlarının gözlenmesi üzerine erişkin kalp cerrahisinde de kullanılmaya başlanmış ve başarılı sonuçlar yayınlanmıştır [22, 24, 27, 28]. Erişkin konjenital cerrahisi alanında alınan tatminkar sonuçlar sonrası aort kapak cerrahisinde, koroner arter baypas greftleme (KABG) operasyonlarında da farklı kardiyoplejik solüsyonlarla da kıyaslanan çalışmalar yayınlanmıştır [23, 25, 30]. Mishra ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada KABG

ve çift kapak replasmanı yapılan hastalarda DN grubunda ST grubuna kıyasla kros klemp süresinin daha kısa olduğunu, postoperatif EF'nin DN grubunda daha iyi korunduğunu yayınladılar [23]. Kim ve ark. yayınladıkları retrospektif çalışmada sol ventrikül kitlesinden bağımsız DN grubunda kan kardiyoplejisine kıyasla daha az defibrilasyon ihtiyacı gözlenmesi ve daha az volüm yükü yaratmasına karşın etkin miyokardiyal koruma sağladığını saptadılar [28]. Yerebakan ve ark. akut miyokard enfarktı geçiren hastalarda kan kardiyoplejisi ile DN kıyaslamış, kros klemp süresinin DN grubunda daha kısa olduğunu gözlemlemiş klinik sonuçlar arasında fark saptamamışlardır [24].

Mevcut çalışmamızda ise, kros klemp ve KPB süreleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmamıştır. ST grubunda kros klemp ve KPB süreleri sırasıyla 82 dk ve 124 dk iken, DN grubunda 94 dk ve 138 dk olarak görüldü. Daha önce yapılan çalışmalarda Del Nido kardiyoplejisi uygulanan hasta gruplarında intermittan kardiyopleji dozları uygulanan hasta gruplarına kıyasla kros klemp ve KPB sürelerinin daha kısa olduğu yayınlanmış ve bu farkın kardiyopleji dozlarının verilmesi ile geçen süreye bağlı olduğu yorumu yapılmıştır [22, 24, 27, 28]. Çalışma grubumuzdaki bulguların eski bulgularla örtüşmemesinin sebebi; istatistiki anlam içeren fark göstermese de oransal olarak DN grubunda %40, ST grubunda %18 olan ek aort kapak girişimine harcanan zamanın kros klemp ve KPB sürelerini DN grubunda uzatabiliyor olabileceği gibi; ST grubunda idame kardiyopleji dozlarının retrograd yoldan verilmesi ve bu dozların uygulanmasının zaman kaybına yol açmaması olarak da açıklanabilir.

Uygulanan kardiyopleji miktarı, ST grubunda yaklaşık 2300 ml, DN grubunda yaklaşık 1400 ml olup bu fark istatistiki olarak anlamlı saptandı. Del nido solüsyonunun kullanılmasının bir başka avantajı olarak görülen daha az kristalloid sıvı yükü oluşturması, çalışmamızda da benzer sonuçlarla uyumlu görünmektedir [23, 28]. İntraoperatif inotrop ihtiyacı açısından gruplar arasında istatistiki anlam içeren fark saptanmadı.

5.1 MİYOKARDİYAL OKSİJEN METABOLİZMASI

İskemi sonrası reperfüzyonun, iskemik miyokarda etkileri morfolojik olarak gösterilmiştir. Hücre şişmesi, kontraktür gelişmesi, mitokondriye Ca^{+2} akışı, erken dönem kreatin kinaz yıkanması, subendokardiyumun hasarı kompleks bir süreç halinde görülmektedir [45]. Öncesinde iskemi olmayan reperfüzyonun hasar yaratmadığı görülmüş, iskemik “hasar” olması durumunda reperfüzyonun da hasar yarattığı saptanmıştır [46]. İskeminin yönetilmesi ve dolayısıyla reperfüzyon hasarının yönetilmesinin önemi de tartışılmaz durumdadır. Dolayısıyla kalp cerrahisinde klinik sonuçlar açısından iskeminin ve takip eden reperfüzyonun oluşturacağı hasarın kümülatif olarak değerlendirilmesi yanlış olmayacaktır.

Oksijen ihtiyacının azaltılması, aerobik glikolizin mümkün olduğunca devam ettirilip anaerobik metabolizmayı ve dolayısıyla hücresel seviyede iskeminin sonucu olarak asidozun, hücre şişmesinin ve doku ödeminin engellenmesi kardiyopleji uygulamalarının temel amaçları arasındadır. Bu sayede iskemi-reperfüzyon sürecinin sonunda irreverzibl doku hasarı ve fonksiyon kaybının önüne geçmek hedeflenir. Çalışmada iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası koroner venöz sinüsten alınan örneklerin amacı da bu kıyası yapmak idi. Yapılan kan gazı incelemelerinde iskemi öncesi kan gazı değerleri gruplar arasında benzer olduğu görüldü.

Carrier ve ark. yaptıkları çalışmada koroner venöz sinüs örneklerinin iskemi öncesi ve reperfüzyon sonrası kıyasında pH düşüşü, PaO_2 ve SaO_2 yükselişi ve oksijen tüketiminde azalma saptamışlardır [105]. Çalışmamızda da benzer şekilde iki grupta da anlamlı şekilde reperfüzyon sonrası kan gazı verilerinde pH düşüşü, PaO_2 artışı, SaO_2 yükselişi gözlemlendi. Bu verilerden kardiyopleji ile oksijen sunumunun miyokardiyal kullanımının üzerinde olduğu sonucu çıkarılabilir.

Hayashida ve ark. çalışmasında farklı sıcaklıklarda kardiyoplejilerin oksijen tüketimi üzerine etkisi araştırılmış ve soğuk kardiyoplejinin oksijen tüketimini azalttığı benzer sonuçlarla saptanmıştır [104]. Oksijen-hemoglobin disosiyasyon eğrisi hatırlanacak olursa hipotermimin, alkalozun eğriyi sola kaydıracağı yani hemoglobinin oksijene afinitesinin arttığı, dokuya oksijen sunumunun azaldığı; hipertermimin ve asidozun eğriyi sağa kaydırarak hemoglobinin oksijene afinitesi azaltarak dokuya

oksijen sunumunu arttırdığı göze çarpar. Kardiyoplejinin hipotermik ve alkalotik olarak uygulanması dokunun oksijen kullanımını azaltıp venöz kanda saturasyonun artmasına sebep olacağı düşünülür. Oksidatif fosforilasyonun azalması ve anaerobik metabolizmanın artması durumunda gelişecek asidozun ise dokuya sunumu arttıracığı akla gelmelidir. Dolayısıyla venöz kanda daha alkalotik, daha hipoksik sonuçlar görmek doku tarafından aerobik metabolizmanın daha ağırlıkta olduğu sonucunu düşündürür.

Her iki grupta da benzer şekilde reperfüzyon sırasında asidoz ve laktat artışı saptandı. Bu sebeple global miyokard düşünüldüğünde, pür aerobik metabolizmanın olduğunu düşünmek güç olacaktır. Anaerobik metabolizma sonucu oluşan bu göstergelerin aksine oksijen sunumunun kullanımından fazla olduğunu gösterir şekilde, PvO₂ ve SvO₂ değerlerinde artış gözlemlendi. Carrier ve ark. Çalışmasında hipotermik arrest sırasında oksijen tüketiminin neredeyse hiç olmadığı gösterilmiştir [105]. Aerobik-anaerobik metabolizmanın etkilerinin bir arada görülmesi, reperfüzyon sonrası normale dönmekte olan miyokarda, oksijen tüketiminin artması beklenir. İki grup arası reperfüzyon sonrası kan gazı analizinde ST grubunda aerobik metabolizmanın ağırlık kazandığını, bununla birlikte DN grubuna göre pH'ın daha yüksek PvO₂ ve SvO₂ değerlerinin daha düşük olduğu saptandı. Oksijen ekstraksiyon oranı (O₂ER) kıyasında da her iki grupta da bazal değerlere göre anlamlı fark gösteren düşüklük olmasına karşın ST grubunda DN grubuna göre daha yüksek O₂ER tespit edildi (t1 O₂ER sırasıyla %30 ve %21). Bu verilere dayanarak ST grubunda DN grubuna göre aerobik metabolizmanın normale dönüşünün daha hızlı olduğu yorumuna ulaşılabilir.

5.2 ENDOTELİYAL FONKSİYONLAR

Dokuların parsiyel ya da tamamen akımdan uzak kalmasını takip eden kan akımının tekrar sağlanması paradoksik şekilde hasarın artmasına sebep olur. Dokuların iskemi-reperfüzyona hasarının ciddiyeti çeşitlilik gösterse de tüm organlarda ortak bir patolojik süreç olarak mikrovasküler seviyede disfonksiyon görülmesi vardır [78]. Endotelial hücreler iskemi reperfüzyon hasarında hücre şişmesi ve bazal membrandan ayrılmada kilit rol alırlar. Özellikle postkapiller venüllerde bulunan endotel hücreleri ve endotelial glikokaliksin inflamasyon

kaskadları, vasküler permeabilite artışı ve bu süreçteki lökosit adhezyonu ve transmigrasyonu fonksiyonlarında oldukça önemli yeri vardır [6, 68]. Yapılan çalışmalarda iskemi-reperfüzyonun glikokaliks tabakasında, muhtemelen glikozaminoglikanların dolaşıma dökülmesi sebebiyle belirgin incelmeye saptanmıştır [6]. İskemi-reperfüzyonun etkisi, bir endojen reaktif oksijen metaboliti üreten enzimlerden olan ksantin oksidazın blokajı ile zayıflatılabilmiş ve bu reaktif oksijen metabolitlerinin glikokaliks dökülmesindeki rolünü göstermiştir [79].

Vasküler endotelin luminal yüzünde bulunan endotelial glikokaliks tabakasının iskemi reperfüzyon hasarı sonucu dolaşıma döküldüğüne dair yayınlar mevcuttur [6, 82, 83, 106]. Major vasküler cerrahi, KPB altında kalp cerrahisi, KPB kullanılmayan KABG operasyonlarında da sistemik kanda arttığı görülmüştür [3-5, 7]. Hayvan çalışmalarında iskemi reperfüzyon sonrası koroner sinüs örneklerinde seviyesinin arttığı kanıtlanmıştır [107]. Kardiyopleji uygulamasıyla miyokardiyal iskemiyi ve dolayısıyla iskemi reperfüzyon hasarını minimuma indirme amaçlansa da glikokaliks yıkım ürünlerinin seviyeleri bilinmemektedir.

Çalışma sonuçlarımızda koroner sinüs sindekan-1 seviyeleri analiz edildiğinde her iki grupta da sindekan-1 seviyelerinde düşüş görüldü. Bu düşüş ST grubunda istatistiksel anlam içeren fark gösterirken DN grubunda düşüş sınırlı kaldı. Glikokaliks yıkım ürünlerinden olan sindekan-1'in seviyelerinde artış gözlenmemesi iskemi-reperfüzyon hasarının kardiyopleji uygulamaları ile glikokaliks hasarı oluşturmayacak seviyede kaldığı düşünülebilir. Glikokaliks yıkım ürünlerinin iskemi-reperfüzyon sonrası artması beklenirken düşüş gözlenmesi, ST grubunda tekrarlayan kardiyopleji dozlarıyla metabolitlerin uzaklaştırılması açıklanabileceği gibi yine ST grubunda kros klemp kaldırılmadan önce uygulanan sıcak kan kardiyoplejisinin glikokaliks tamirini hızlandırmış olabileceği ile ve dolayısıyla endotelial fonksiyonların bu grupta daha iyi korunabileceğini gösterebilir.

İskemi reperfüzyon hasarı sonucu oluşan serbest oksijen radikallerine bağlı doku hasarında, selüler ve subselüler seviyede lipid peroksidasyonu görülür. Poliansatüre yağ asitleri perokside olarak oluşturduğu malondialdehidin ölçümü lipid peroksidasyonun indikatörü haline gelmiştir. Miyokardın iskemisi ve reperfüzyonu sonrasında hücre membranı yapısı bozulur, artmış permeabilite ile hücre içine

kalsiyum ve diğ er iyonların akışı hızlanarak fonksiyonunu bozarlar. [87]. Ancak miyokardiyal iskemi reperfüzyonda hasarı asıl belirleyen yalnızca serbest oksijen radikallerinin üretilmesi değil buna karş ın ç alış an antioksidan savunma sisteminin etkinliğ idir [88].

Ç alışmamızda koroner sinüs örneklerinde malondialdehidin, her iki grupta da reperfüzyon sonrası seviyelerinde bazal değ ere göre düşük olduğu görüldü. Düşüş ST grubunda daha belirgindi. Uygulanan her iki yöntemin de lipid peroksidasyonu ve dolayısıyla hücre membranlarında hasarın geri dönüşümsüz seviyeye gelmediğini düşündürüyor. ST grubundaki düşüşün daha fazla olması sindekan-1 seviyelerinde olduğu gibi sıcak kan kardiyoplejisinin yıkama etkisi olduğunu düşünüyöruz.

Yapılan hayvan deneylerinde reperfüzyon süresi ilerledikçe sindekan-1 düzeyinin de giderek azaldığı gösterilmiştir [107]. Bu durumda ST grubunda daha düşük seviyelerdeki sindekan-1 ve MDA seviyeleri, endotelial dökülmenin ST kardiyoplejisinde daha erken normale geldiğini gösterebilir.

İskemi reperfüzyon hasarında artan serbest oksijen radikallerinin oksidatif stres ürünlerinde artış meydana getireceği beklenir. IMA'nın , akut koroner sendromun erken dönemlerinde ya da geçici iskemik olaylarda serumda seviyesinin artması saptanarak bir biyobelirteç olarak kullanılabilceğine dair yazılar mevcuttur [94-96]. Araştırmamızda ölçülen koroner venöz örneklerin IMA seviyeleri her iki grupta da düşük oranda artmış saptanmış ancak bu artışın istatistiki anlam içeren farka ulaşmamıştır. Araştırmamızın kısıtlılıklarından biri olarak tekrarlayan örneklemin olmaması, iskemi süresince ve reperfüzyonun ilerleyen zamanlarında kan örneği alınamaması, sebebiyle IMA seviyelerinin seyri hakkında veri elde edilememiştir. Perkütan koroner girişimlerde Rothman ve ark. çalışmasında iskemik dokunun reoksijenasyonu sonrası, protein peroksidasyon ürünlerinin reperfüzyonun ilk 1-5dk'sında arttığı ve sonrasında hızla azaldığı belirtilmişti [108]. Tekrarlayan örneklemlenin mümkün olduğu çalışmalarda koroner sinüs IMA seviyeleri hakkında daha güvenilir sonuçlar alınabilmesi ve yorumlanması mümkün olacaktır.

5.3 KLİNİK SONUÇLAR

Hastaların yoğun bakım süreçlerinde, yatış ve ekstübasyon süresi, mortalite ve morbidite oranları arasında fark görülmedi. Taburculuk öncesi yapılan kontrol ekokardiyografide ölçülen EF değerlerinde her iki grupta da düşüş saptanmasına karşın gruplar arası istatistiksel anlam içeren fark gözlenmedi. Buna karşın grup içi preoperatif-postoperatif fark analizinde ST grubunda %51'den %49'a düşüş görülürken, DN grubunda %53'ten %47'ye olmak üzere daha anlamlı bir düşüş saptandı. Postoperatif EF korunumunda çalışmamızda ST, DN'a göre üstün olabileceği söylenebilir. Bu bulgu daha önce yayınlanan Mishra ve ark. çalışmasında DN grubunda postoperatif EF korunmada DN'nın üstün bulunduğu verisiyle uyuşmamaktadır [23]. Ek prosedür girişiminin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da DN grubunda oransal olarak fazla olması da bu duruma sebep olmuş olabilir.

5.4 KISITLILIKLAR

Hasta gruplarına verilen kardiyopleji çeşidinin randomizasyon ile değil, cerrahın tercihinin bırakılmış olması bir kısıtlılıktır. Konu hakkında randomize oluşturulan gruplarla yapılacak çalışmalar daha net ve tarafsız sonuçlar alınmasını sağlayabilecektir.

Kardiyoplejik arrest sonrası reperfüzyonda endotelial ürünlerin gösterilmesine yönelik ilk çalışma olmasına rağmen sınırlı zaman dilimlerinde alınan kan örnekleri nedeniyle hipotermik arrest sırasındaki değerleri ve bununla beraber değerlerin nasıl bir seyir gösterdiği tam olarak anlaşılabilmiştir. Daha sık bir zamanlamayla, örneğin bazal, boş çalışan kalp, hipotermik arrest ve reperfüzyonun birkaç anında alınabilecek kan örnekleriyle yıkım ürünlerinin ve endotelial fonksiyonların normale dönüş seyri daha iyi anlaşılabilir. Ayrıca bu belirteçlerin seviyelerinin, KPB sonrası ve postoperatif dönemde -koroner sinüsten örneklemin mümkün olmaması sebebiyle- değerlendirilememesi de ayrı bir kısıtlılık olarak düşünülebilir.

Moleküler seviyede kan gazı verilerinde de DN grubunda metabolik normalizasyonun ST grubuna kıyasla daha uzun sürede olduğu yorumuna dönecek olursak olarak taburculuk öncesi EF kıyasının yanında orta-uzun dönem sonuçları

edinilmesi halinde ve daha büyük hasta gruplarında birçok faktörden etkilenen subjektif yorum olan EF için daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir. Hasta gruplarının küçüklüğü ve daha uzun takip verilerinin olmaması çalışmamızın diğer kısıtlılıklarındandır.

Klinik sonuçlarda anlamlı fark olmaması ancak moleküler seviyede çeşitli değişikliklerin gözlenmesi daha büyük hasta gruplarında daha çok zamanlamalarda intraoperatif kan örneklerinin alınması ve analizi, postoperatif takip için daha büyük hasta gruplarında çalışmanın çeşitlendirilmesi bu iki yaygın kardiyoplejinin birbirine kıyası konusunda daha verimli sonuçlar alınmasını sağlayacaktır.



6. SONUÇ

Günümüzde erişkin kalp cerrahisinde de yaygın olarak kullanılmaya başlayan Del Nido kardiyopleji solüsyonunun, standart olarak kullanılmakta olan St. Thomas solüsyonu üzerine moleküler ve metabolik düzeyde üstünlük sağlamadığı gösterilmiştir. Çalışmamızda, tek doz kardiyoplejinin çalışılan parametreler arasındaki multidoz kardiyoplejiye göre tek üstünlüğünü daha az volüm yükü oluşturmasıdır. Ayrıca multidoz kardiyoplejide reperfüzyon sırasında oksijen tüketiminin daha hızlı normale dönebildiği ve endotelial disfonksiyonun daha hızlı düzelebildiğini gösteren bulgulara ulaşılmıştır. Bunun sebebinin ise; daha yüksek miktarlarda veriliyor olmasına rağmen multidoz kardiyoplejide, aralıklı olarak verilmesinin ve son doz olarak verilen sıcak kardiyopleji dozunun koroner damar yatağındaki metabolitleri yıkaması açısından yararlı olabileceği gösterilmiştir. Bu moleküler ve metabolik bulgular ışığında; tek doz kardiyoplejinin volüm yükü yaratmaması ve daha kısa kros-klemp gibi avantajları olsa dahi, rutin kullanımda multi doz kardiyoplejinin yerini alabileceğini söylemek için daha fazla kanıtı ihtiyaç olduğu söylenebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Kouchoukos, N., et al., *Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery. Philadelphia, PA: Elsevier, 2012: p. 150-2.
2. Reitsma, S., et al., *The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization*. Pflügers Archiv-European Journal of Physiology, 2007. **454**(3): p. 345-359.
3. Rehm, M., et al., *Shedding of the endothelial glycocalyx in patients undergoing major vascular surgery with global and regional ischemia*. Circulation, 2007. **116**(17): p. 1896-1906.
4. Bruegger, D., et al., *Shedding of the endothelial glycocalyx during cardiac surgery: on-pump versus off-pump coronary artery bypass graft surgery*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2009. **138**(6): p. 1445-1447.
5. Bruegger, D., et al., *Acute degradation of the endothelial glycocalyx in infants undergoing cardiac surgical procedures*. The Annals of thoracic surgery, 2015. **99**(3): p. 926-931.
6. Mulivor, A.W. and H.H. Lipowsky, *Inflammation-and ischemia-induced shedding of venular glycocalyx*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2004. **286**(5): p. H1672-H1680.
7. Svennevig, K., et al., *Syndecan-1 plasma levels during coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass*. Perfusion, 2008. **23**(3): p. 165-171.
8. Gonenc, A., et al., *Oxidative stress is decreased in off-pump versus on-pump coronary artery surgery*. BMB Reports, 2006. **39**(4): p. 377-382.
9. Gibbon Ja, J.A., *Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery*. Minnesota Med, 1954. **37**: p. 171.
10. 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.
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. Swan, H., et al., *Surgery by direct vision in the open heart during hypothermia*. Journal of the American Medical Association, 1953. **153**(12): p. 1081-1085.
13. Melrose, D., et al., *Elective cardiac arrest*. The Lancet, 1955. **266**(6879): p. 21-23.
14. Sealy, W.C., et al., *Potassium, Magnesium, and Neostigmine for Controlled Cardioplegia: Studies on the Dog Using Extracorporeal Circulation and Hypothermia*. AMA archives of surgery, 1958. **77**(1): p. 33-38.
15. 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.

16. Hoelscher, B., O. Just, and H. Merker, *Studies by electron microscope on various forms of induced cardiac arrest in dog and rabbit*. Surgery, 1961. **49**(4): p. 492-499.
17. Bretschneider, H., *Überlebenszeit und Wiederbelebungszeit des Herzens bei Normo-und Hypothermie*. Verh Dtsch Ges Kreislaufforsch, 1964. **30**(11).
18. Kirsch, U., G. Rodewald, and P. Kalmar, *Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1972. **63**(1): p. 121.
19. Hearse, D., *Cardioplegia: the protection of the myocardium during open heart surgery: a review*. Journal de physiologie, 1980. **76**(7): p. 751-768.
20. Follette, D. *Reducing reperfusion injury with hypothermic, hyperkalemic, alkalotic blood during reoxygenation*. in Surg Forum. 1978.
21. Ohkado, A., et al., *Evaluation of highly buffered low-calcium solution for long-term preservation of the heart: comparison with University of Wisconsin solution*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1994. **108**(4): p. 762-771.
22. Smigla, G., et al., *Assessing the safety of del Nido cardioplegia solution in adult congenital cases*. Perfusion, 2014. **29**(6): p. 554-558.
23. Mishra, P., et al., *Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution—two types of cardioplegia in adult cardiac surgery*. Kardiochirurgia i torakochirurgia polska= Polish journal of cardio-thoracic surgery, 2016. **13**(4): p. 295.
24. Yerebakan, H., et al., *Del Nido Cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison*. Journal of cardiothoracic surgery, 2014. **9**(1): p. 141.
25. Mick, S.L., et al., *del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2015. **149**(2): p. 626-636. e5.
26. Matte, G.S. and J. Pedro, *History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children's Hospital*. The Journal of extra-corporeal technology, 2012. **44**(3): p. 98.
27. Sorabella, R.A., et al., *Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery*. Journal of Cardiac Surgery: Including Mechanical and Biological Support for the Heart and Lungs, 2014. **29**(4): p. 445-449.
28. Kim, J.S., et al., *Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients*. Journal of thoracic disease, 2016. **8**(8): p. 2004.
29. Kim, K., et al., *Use of del Nido cardioplegia for adult cardiac surgery at the Cleveland Clinic: perfusion implications*. The journal of extra-corporeal technology, 2014. **46**(4): p. 317.
30. Ramanathan, R., et al., *Use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery*. The Thoracic and cardiovascular surgeon, 2015. **63**(07): p. 624-627.
31. Buckberg, G., et al., *Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. I. The adequately perfused beating,*

- fibrillating, and arrested heart.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1977. **73**(1): p. 87-94.
32. Siouffi, S.Y., E.M. Kwasnik, and S.F. Khuri, *Methods for the metabolic quantification of regional myocardial ischemia.* Journal of Surgical Research, 1987. **43**(4): p. 360-378.
 33. Schaper, J., et al., *Ultrastructural study comparing the efficacy of five different methods of intraoperative myocardial protection in the human heart.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1986. **92**(1): p. 47-55.
 34. Bladergroen, M., et al., *Accelerated transmural gradients of energy compound metabolism resulting from left ventricular hypertrophy.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1990. **100**(4): p. 506-516.
 35. Batist, G., et al., *Response to ischemia-reperfusion injury in hypertrophic heart. Role of free-radical metabolic pathways.* Circulation, 1989. **80**(5 Pt 2): p. III10-3.
 36. Jennings, R., et al., *Ischemic injury of the myocardium.* Ann. NY Acad. Sci, 1969. **1565**: p. 61-78.
 37. Brazier, J., C. Hottenrott, and G. Buckberg, *Noncoronary collateral myocardial blood flow.* The Annals of thoracic surgery, 1975. **19**(4): p. 426-435.
 38. Braunwald, E. and R.A. Kloner, *The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction.* Circulation, 1982. **66**(6): p. 1146-1149.
 39. Bolli, R., et al., *Marked reduction of free radical generation and contractile dysfunction by antioxidant therapy begun at the time of reperfusion. Evidence that myocardial "stunning" is a manifestation of reperfusion injury.* Circulation Research, 1989. **65**(3): p. 607-622.
 40. Marban, E., et al., *Calcium and its role in myocardial cell injury during ischemia and reperfusion.* Circulation, 1989. **80**(6 Suppl): p. IV17-22.
 41. Wijns, W., S.F. Vatner, and P.G. Camici, *Hibernating myocardium.* New England Journal of Medicine, 1998. **339**(3): p. 173-181.
 42. Rahimtoola, S.H., *The hibernating myocardium.* 1989, Elsevier.
 43. Braunwald, E., *Myocardial reperfusion, limitation of infarct size, reduction of left ventricular dysfunction, and improved survival. Should the paradigm be expanded?* Circulation, 1989. **79**(2): p. 441-444.
 44. Gott, V.L. *Myocardial rigor mortis as an indicator of cardiac metabolic function.* in *Surg Forum.* 1962.
 45. Jarmakani, J., et al., *Effect of hypoxia on myocardial high-energy phosphates in the neonatal mammalian heart.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1978. **235**(5): p. H475-H481.
 46. Robicsek, F. and J. Schaper, *Reperfusion injury: fact or myth?* Journal of cardiac surgery, 1997. **12**(3): p. 133-137.
 47. Opie, L., *Proposed role of calcium in reperfusion injury.* International journal of cardiology, 1989. **23**(2): p. 159-164.

48. Breda, M., et al., *Prevention of reperfusion injury in the neonatal heart with leukocyte-depleted blood*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1989. **97**(5): p. 654-665.
49. 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.
50. LWeisfeldt, M., W. EJacobus, and J. TFlaherty, *Evidence for a reversible oxygen radical-mediated component of reperfusion injury: reduction by recombinant human superoxide dismutase administered at the time of reflow*. Circulation, 1987.
51. Ku, D.D., *Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia*. Science, 1982. **218**(4572): p. 576-578.
52. Kurth, C.D., et al., *Regional patterns of neuronal death after deep hypothermic circulatory arrest in newborn pigs*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1999. **118**(6): p. 1068-1077.
53. Chitwood Jr, W.R., et al., *The effects of hypothermia on myocardial oxygen consumption and transmural coronary blood flow in the potassium-arrested heart*. Annals of surgery, 1979. **190**(1): p. 106.
54. Buckberg, G. and B. Allen, *Myocardial protection management during adult cardiac operations*, in *Glenn's thoracic and cardiovascular surgery*. 1995, Appleton & Lange, New York. p. 1653-1687.
55. Atay Y., O.F., Ayık MF, *Kalp Cerrahisinde Miyokard Koruması*, in *Kalp ve Damar Cerrahisi*, P. M, Editor. 2013, Akademisyen Kitabevi. p. 181-203.
56. Kalmbach, T. and J.N. Bhayana, *Cardioplegia delivery by combined aortic root and coronary sinus perfusion*. The Annals of thoracic surgery, 1989. **47**(2): p. 316-317.
57. Bhayana, J., et al., *Combined antegrade/retrograde cardioplegia for myocardial protection: a clinical trial*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1989. **98**(5 Pt 2): p. 956-960.
58. Drinkwater, D., H. Laks, and G. Buckberg, *A new simplified method of optimizing cardioplegic delivery without right heart isolation. Antegrade/retrograde blood cardioplegia*. The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1990. **100**(1): p. 56-63; discussion 63-4.
59. Chambers, D., et al., *Clinical validation of St. Thomas' hospital cardioplegic solution No. 2 (Plegisol)*. European journal of cardio-thoracic surgery, 1989. **3**(4): p. 346-352.
60. Kotani, Y., et al., *Current cardioplegia practice in pediatric cardiac surgery: a North American multiinstitutional survey*. The Annals of thoracic surgery, 2013. **96**(3): p. 923-929.
61. Leask, R.L., N. Jain, and J. Butany, *Endothelium and valvular diseases of the heart*. Microscopy research and technique, 2003. **60**(2): p. 129-137.
62. Gokce, N., J. Keaney Jr, and J. Vita, *Endotheliopathies: clinical manifestations of endothelial dysfunction*. Thrombosis and hemorrhage, 1998: p. 901-924.
63. Libby, P, *Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis*. Circulation, 2002. **105**(9): p. 1135.

64. Widlansky, M.E., et al., *The clinical implications of endothelial dysfunction*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. **42**(7): p. 1149-1160.
65. Kinlay, S., P. Libby, and P. Ganz, *Endothelial function and coronary artery disease*. Current opinion in lipidology, 2001. **12**(4): p. 383-389.
66. Danielli, J., *Capillary permeability and oedema in the perfused frog*. The Journal of physiology, 1940. **98**(1): p. 109-129.
67. Becker, B.F., et al., *Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential*. Cardiovascular research, 2010. **87**(2): p. 300-310.
68. Weinbaum, S., J.M. Tarbell, and E.R. Damiano, *The structure and function of the endothelial glycocalyx layer*. Annu. Rev. Biomed. Eng., 2007. **9**: p. 121-167.
69. Ihrcke, N.S., et al., *Role of heparan sulfate in immune system-blood vessel interactions*. Immunology today, 1993. **14**(10): p. 500-505.
70. van Haaren, P.M., et al., *Localization of the permeability barrier to solutes in isolated arteries by confocal microscopy*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2003. **285**(6): p. H2848-H2856.
71. van den Berg, B.M., H. Vink, and J.A. Spaan, *The endothelial glycocalyx protects against myocardial edema*. Circulation research, 2003. **92**(6): p. 592-594.
72. Ueda, A., et al., *Effect of glycocalyx on shear-dependent albumin uptake in endothelial cells*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2004. **287**(5): p. H2287-H2294.
73. Vink, H., A.A. Constantinescu, and J.A. Spaan, *Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion*. Circulation, 2000. **101**(13): p. 1500-1502.
74. Constantinescu, A.A., H. Vink, and J.A. Spaan, *Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2003. **23**(9): p. 1541-1547.
75. Davies, P.F., *Flow-mediated endothelial mechanotransduction*. Physiological reviews, 1995. **75**(3): p. 519-560.
76. Mochizuki, S., et al., *Role of hyaluronic acid glycosaminoglycans in shear-induced endothelium-derived nitric oxide release*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2003. **285**(2): p. H722-H726.
77. Li, Q., et al., *Gene therapy with extracellular superoxide dismutase attenuates myocardial stunning in conscious rabbits*. Circulation, 1998. **98**(14): p. 1438-1448.
78. Granger, D.N., *Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease*. Microcirculation, 1999. **6**(3): p. 167-178.
79. Rubio-Gayosso, I., S.H. Platts, and B.R. Duling, *Reactive oxygen species mediate modification of glycocalyx during ischemia-reperfusion injury*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2006. **290**(6): p. H2247-H2256.

80. Salmon, A.H. and S.C. Satchell, *Endothelial glycocalyx dysfunction in disease: albuminuria and increased microvascular permeability*. The Journal of pathology, 2012. **226**(4): p. 562-574.
81. Salmon, A.H., et al., *Loss of the endothelial glycocalyx links albuminuria and vascular dysfunction*. Journal of the American Society of Nephrology, 2012. **23**(8): p. 1339-1350.
82. van den Berg, B. and H. Vink, *Glycocalyx perturbation: cause or consequence of damage to the vasculature?* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 2006. **290**(6): p. H2174-H2175.
83. Beręsewicz, A., E. Czarnowska, and M. Mączewski, *Ischemic preconditioning and superoxide dismutase protect against endothelial dysfunction and endothelium glycocalyx disruption in the postischemic guinea-pig hearts*, in *Myocardial Ischemia and Reperfusion*. 1998, Springer. p. 87-97.
84. Saunders, S., et al., *Molecular cloning of syndecan, an integral membrane proteoglycan*. The Journal of cell biology, 1989. **108**(4): p. 1547-1556.
85. Fitzgerald, M.L., et al., *Shedding of syndecan-1 and-4 ectodomains is regulated by multiple signaling pathways and mediated by a TIMP-3-sensitive metalloproteinase*. The Journal of cell biology, 2000. **148**(4): p. 811-824.
86. Subramanian, S.V., M.L. Fitzgerald, and M. Bernfield, *Regulated shedding of syndecan-1 and-4 ectodomains by thrombin and growth factor receptor activation*. Journal of Biological Chemistry, 1997. **272**(23): p. 14713-14720.
87. Burton, K.P., J. McCord, and G. Ghai, *Myocardial alterations due to free-radical generation*. American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1984. **246**(6): p. H776-H783.
88. Meister, A. and M.E. Anderson, *Glutathione*. Annu Rev Biochem, 1983. **52**: p. 711-60.
89. Tavazzi, B., et al., *Oxygen radical injury and loss of high-energy compounds in anoxic and reperfused rat heart: prevention by exogenous fructose-1, 6-bisphosphate*. Free radical research communications, 1990. **10**(3): p. 167-176.
90. Romaschin, A., et al., *Conjugated dienes in ischemic and reperfused myocardium: an in vivo chemical signature of oxygen free radical mediated injury*. Journal of molecular and cellular cardiology, 1987. **19**(3): p. 289-302.
91. Brasch, H., M. Schoenberg, and M. Younes, *No evidence for an increased lipid peroxidation during reoxygenation in Langendorff hearts and isolated atria of rats*. Journal of molecular and cellular cardiology, 1989. **21**(7): p. 697-707.
92. Maupoil, V. and L. Rochette, *Evaluation of free radical and lipid peroxide formation during global ischemia and reperfusion in isolated perfused rat heart*. Cardiovascular drugs and therapy, 1988. **2**(5): p. 615-621.
93. Tavazzi, B., et al., *Malondialdehyde production and ascorbate decrease are associated to the reperfusion of the isolated postischemic rat heart*. Free Radical Biology and Medicine, 1992. **13**(1): p. 75-78.

94. Morrow, D.A., et al., *The search for a biomarker of cardiac ischemia*. 2003, Clinical Chemistry.
95. Cannon, C.P., *Evidence-based risk stratification to target therapies in acute coronary syndromes*. 2002, Am Heart Assoc.
96. Roy, D., et al., *Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin*. Heart, 2006. **92**(1): p. 113-114.
97. Gladden, L., *Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium*. The Journal of physiology, 2004. **558**(1): p. 5-30.
98. Raper, R.F., et al., *Type B lactic acidosis following cardiopulmonary bypass*. Critical care medicine, 1997. **25**(1): p. 46-51.
99. Kapoor, P., et al., *Changes in myocardial lactate, pyruvate and lactate-pyruvate ratio during cardiopulmonary bypass for elective adult cardiac surgery: Early indicator of morbidity*. Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology, 2011. **27**(2): p. 225.
100. Sinha, M., et al., *Effects of balloon occlusion during percutaneous coronary intervention on circulating ischemia modified albumin and transmyocardial lactate extraction*. Heart, 2006. **92**(12): p. 1852-1853.
101. Bäckström, T. and A. Franco-Cereceda, *Intravasal microdialysis is superior to intramyocardial microdialysis in detecting local ischaemia in experimental porcine myocardial infarction*. Acta physiologica scandinavica, 2004. **180**(1): p. 5-12.
102. Buege, J.A. and S.D. Aust, [30] *Microsomal lipid peroxidation*, in *Methods in enzymology*. 1978, Elsevier. p. 302-310.
103. Bar-Or, D., E. Lau, and J.V. Winkler, *A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report1*. The Journal of emergency medicine, 2000. **19**(4): p. 311-315.
104. Hayashida, N., et al., *The optimal cardioplegic temperature*. The Annals of thoracic surgery, 1994. **58**(4): p. 961-971.
105. Carrier, M., et al., *Metabolic monitoring during continuous warm-and cold-blood cardioplegia by means of myocardial tissue pH and PO₂*. Canadian journal of surgery, 1998. **41**(2): p. 142.
106. Becker, B.F., et al., *Degradation of the endothelial glycocalyx in clinical settings: searching for the sheddases*. British journal of clinical pharmacology, 2015. **80**(3): p. 389-402.
107. Chappell, D., et al., *Antithrombin reduces shedding of the endothelial glycocalyx following ischaemia/reperfusion*. Cardiovascular research, 2009. **83**(2): p. 388-396.
108. Rothman, M.T., et al., *Coronary hemodynamics during percutaneous transluminal coronary angioplasty*. The American journal of cardiology, 1982. **49**(7): p. 1615-1622.

EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI



EK-2 ÖZGEÇMİŞ

I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Erman Süreyya KİRİŞ
Doğum yeri ve tarihi : Eskişehir – 01.08.1988
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi ve telefonu : ermankiris@gmail.com - +90 555 390 37 07
Yabancı dili : İngilizce

II- Eğitimi (tarih sırasına göre yeniden eskiye doğru)

Türkiye Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi – Kalp Damar Cerrahisi
Ege Üniversitesi Tıp fakültesi – Tıp Fakültesi
Bursa Anadolu Lisesi
Dilek Özer İlköğretim Okulu
Elbasbahçeler İlköğretim Okulu

III- Ünvanları (tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru)

Doktor

IV- Mesleki Deneyimi

Türkiye Ankara Yüksek İhtisas Hastanesi
Manisa Demirci Devlet Hastanesi

V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türkiye Kalp Damar Cerrahisi Derneği
Vasküler Cerrahi Derneği

VI- Bilimsel İlgi Alanları

Yayınları:

1. Ünal, s.U., et al., Visceral oxidative stress during antegrade cerebral perfusion and lower body circulatory arrest. Acta Chirurgica Belgica, 2018: p. 1-7.
2. İşcan, H.Z., et al., Short-term results of endovascular intervention with bifurcation graft in elective infrarenal abdominal aortic aneurysm. Turkish Journal of Vascular Surgery. 27(2).
3. Özen, A., et al., Glasgow aneurysm score in predicting outcome after ruptured abdominal aortic aneurysm. Vascular, 2015. 23(2): p. 120-123.

4. Ozen, A., et al., Surgical procedures in subclavian steal syndrome: A retrospective analysis. *Cardiovascular Surgery*, 2015. 3(1): p. 4-7.
5. Özen, A., et al., Coexistence of pulmonary stenosis and pulmonary artery aneurysm in a young patient: a case report. *Cardiovascular Surgery and Interventions*, 2015. 2(1): p. 003-005.
6. Özen, A., et al., Surgical Repair of A Ruptured Aneurysm of Sinus of Valsalva Complicated by a Ventricular Septal Defect and Aortic Valve Insufficiency.
7. Anıl, Ö., et al., Koroner arter bypass cerrahisi sonrası pituiter apopleksi 'ye bağlı gelişen unilateral 3. Kranyal sinir paralizi. *AJCI*, 2015. 9(1): p. 35-36.
8. Anıl, Ö., et al., Aort Cerrahisinde Sağ Proksimal Brakiyal Arter Kanülasyonuna Bağlı Lokal Komplikasyonlar. *Turkish Journal of Vascular Surgery*. 24(2).
9. Ozen, A., et al., Diagnosis and Surgical Treatment of Carotid Body Tumors. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, 2014. 6(100): p. 490-492.