

T. C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Prof. Dr. Ali SARIGÜL
Anabilim Dalı Başkanı

KORONER BAYPAS CERRAHİSİNDE ANTEGRAD KARDİYOPELJİ
YÖNTEMİNİN, ANTEGRAD-RETROGRAD KARDİYOPELJİ YÖNTEMİ İLE
EKOKARDİYOGRAFI, İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN, BEYİN NATRİÜRETİK
PEPTİT VE İNTERSELÜLER ADEZYON MOLEKÜL PARAMETRELERİ İLE
KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa Cüneyt ÇİÇEK
UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Niyazi GÖRMÜŞ
Tez Danışmanı

KONYA □ 2012

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLO DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER	
2.1.MİYOKARD KORUNMASI.....	3
2.1.1.Tarihçe.....	3
2.1.2.Kardiyak Fizyoloji.....	4
2.1.3.İskemik Miyokard Hasarı.....	5
2.1.4.Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarı.....	7
2.1.5.Miyokardiyal Koruma Yöntemleri.....	8
2.1.5.1.Hipotermi.....	9
2.1.5.2.Kardiyopleji.....	11
2.2.MİYOKARDİYAL HASARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE	
KULLANILAN PARAMETRELER.....	22
2.2.1.Miyokardiyal İskeminin Belirteçleri.....	22
2.2.1.1.Troponin I (TnI/TropI).....	22
2.2.1.2.Kreatinin Kinaz-MB (CKMB).....	23
2.2.1.3.İskemi Modifiye Albumin (IMA).....	23
2.2.1.4.Brain Natriüretik Peptid (BNP).....	26

2.2.1.5.İntrasellüler Adhezyon Molekülü-1 (ICAM-1).....	32
2.2.1.6.İnterlökin-1 (IL-1).....	34
Tümör Nekrozis Faktör α (TNF α).....	34
2.2.2.Hemodinamik Monitorizasyon.....	35
2.2.2.1.Doku Dopler Ekokardiyografi.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	
3.1.Hasta Seçimi.....	36
3.2.Hastaların Hazırlanması ve Anestezi Protokolü.....	36
3.3.Cerrahi Prosedür.....	37
3.4.Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuar Analizi.....	38
3.5.Parametrelerin Çalışma Yöntemleri.....	38
3.6.İstatistiksel Analiz.....	40
4.BULGULAR.....	41
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	55
6.ÖZET.....	62
7.ABSTRACT.....	64
8.KAYNAKLAR.....	66

KISALTMALAR

ACT	: Pıhtılaşma Zamanı
ALT	: Alanin Aminotransferaz
ANP	: Atrial Natriuretik Peptid
AST	: Aspartat Aminotransferaz
ATP	: Glikolitik Adenozin Trifosfat
AVR	: Aort Kapak Replasmanı
BNP	: Brain Natriüretik Peptid
CK-MB	: Kreatinin Kinaz MB
CNP	: C-Tipi Natriuretik Peptid
DM	: Diyabetes Mellitus
EF	: Ejeksiyon Fraksiyonu
EKO	: Ekokardiyografi
Em	: Early Diastolic Myocardial Velocity
ET	: Ejection Time
FDA	: Food and Drug Administration
ICT	: İzovolumik Kontraksiyon Zamanı
IL-1	: Interlökin-1
IRT	: İzovolumik Relaksasyon Zamanı
İMA	: Serum İskemi Modifiye Albumin
İSA	: İnsan Serum Albumini
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KABG	: Koroner Arter Baypas Greft
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
KPB	: Kardiyo pulmoner Baypas

LAD	: Sol Anterior Desending Arter
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LIMA	: Sol İnternal Mammarian Arter
LMCA	: Sol Ana Koroner Arter
MVR	: Mitral Kapak Replasmanı
NT-proBNP	: N-Terminal Brain Natriüretik Peptid
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PECAM	: Platelet – Endotelial Hücre Adezyon Belirteci
PNL	: Polimorfonükleer Lokositler
RIMA	: Sağ İnternal Mammarian Arter
SGOT	: Serum Glutamik Oksaloasetik Transferaz
SICAM-1	: Solübl İnterselüler Hücre Adezyon Molekülü-1
Sm	: Systolic Myocardial Velocity
SVCAM-1	:Solübl Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
TNF-α	: Tümör Nekrozis Faktör Alfa
TnI, TropI	: Troponin I
VCAM	: Vasküler Adhezyon Molekülü
VYA	: Vücut Yüzey Alanı

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Olguların preoperatif klinik ve karakteristik özellikleri

Tablo 2: Olguların preoperatif ekokardiyografi ve doku dopler değerleri

Tablo 3: Olguların preoperatif laboratuvar değerleri

Tablo 4: Olguların peroperatif klinik özellikleri

Tablo 5: Olguların postoperatif klinik özellikleri

Tablo 6: Grup 1'in (Antegrad-Retrograd Kardiyopleji Grubu) preoperatif ve postoperatif ekokardiyografik ve doku dopler verilerinin grup içi değerlendirilmesi (burada T test den faydalanıldı)

Tablo 7: Grup 2' nin (Antegrad Kardiyopleji Grubu) preoperatif ve postoperatif ekokardiyografik ve doku dopler verilerinin grup içi değerlendirilmesi (burada T testten faydalanıldı)

Tablo 8: Grup 1 ve grup 2' deki EF değişimi iki grup arasında karşılaştırıldı.(T test kullanıldı)

Tablo 9: Grup 1 ve grup 2' deki Sm değişimi iki grup arasında karşılaştırıldı.(**Mann-Whitney Test kullanıldı**)

Tablo 10: Her iki grubun preoperatif ve postoperatif grup içi IMA ve BNP değerlerinin karşılaştırması

Tablo 11: Grup 1'deki olgularda pompa öncesi ve sonrası TNF α , IL-1, SICAM-1, IMA, CKMB, TnI düzeylerindeki grup içi değişim

Tablo 12: Grup 2'deki olgularda pompa öncesi ve sonrası TNF α , IL-1, SICAM-1, IMA, CKMB, TnI düzeylerindeki grup içi değişim

Tablo 13: Grup 1 ve grup 2 arasında TNF α , IL-1, SICAM-1, IMA, CKMB, TnI değerlerindeki değişimlerin karşılaştırılması

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1: Krebs Siklusu

Şekil 2: Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı

Şekil 3: Serbest radikal oluşumu

Şekil 4: İskemi Modifiye Albumin oluşumu

Şekil 5: Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi

Şekil 6: Kardiyak natriuretik peptidlerin yapısı

Şekil 7: Brain natriuretik peptidin (BNP) kardiyak myositten sekresyonu

Şekil 8: Natriuretik peptid reseptör A' nın yapısı

Şekil 9: İnflamasyonda Adhezyon Moleküllerinin Roller

Şekil 10: Miyokard iskemi-reperfüzyon hasarının fizyopatolojisi

Şekil 11: Grup 1 ve Grup 2'nin Operasyon Öncesinde ve Sonrasındaki EF Değerleri ile EF Değişim Grafiği

Şekil 12: Grup 1 ve Grup 2'nin Operasyon Öncesinde ve Sonrasındaki Sm Değerlerinin Karşılaştırılması

Şekil 13: Grup 1 ve Grup 2'nin Operasyon Öncesinde ve Sonrasındaki BNP Değerlerinin Karşılaştırılması

Şekil 14: Grup 1 ve Grup 2'nin Pompa Öncesinde ve Sonrasındaki TNF α Değerleri ve TNF α Değişim Grafiği

Şekil 15: Grup 1 ve Grup 2'nin Pompa Öncesinde ve Sonrasındaki CKMB Değerleri ve CKMB Değişim Grafiği

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisinin tarihsel gelişiminde üzerinde en çok durulan ve halen de araştırılmaya devam edilen konu miyokardiyal korumadır. Açık kalp cerrahisinde, cerrahi teknik ve başarının yanı sıra, operasyon esnasında oluşabilecek miyokardiyal hasar, mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biridir. Bu hasarı en düşük düzeyde tutmak amacıyla yapılan her türlü işlem miyokardiyal koruma olarak değerlendirilir. Yetersiz ya da yanlış koruma nedeniyle meydana gelmiş miyokard hasarı erken dönemde, mortaliteye ve mekanik ya da yüksek doz farmakolojik destek ihtiyacına neden olurken, geç dönemde genelde miyokardiyal fibrozis olarak kendisini göstermektedir. Bu durum sadece hastaya maddi ve manevi rahatsızlık vermekle kalmayıp, hasta yakınlarına ve uzun yatış süresiyle de ülke ekonomisine olumsuz sonuçlar doğurmaktadır. Durmuş bir kalbin daha az oksijen tüketceğinin anlaşılması ile açık kalp ameliyatlarında kalbi durdurma çabaları 1950’li yıllarada başlamıştır. Bu amaçla, kalbe yüksek konsantrasyonda potasyumlu solüsyon (kardiyopleji) verilmesi bu hedefi gerçekleştirir. İlk kez Melrose ve arkadaşlarının kardiyoplejik solüsyonları kullanması ile birlikte, bu solüsyonların bileşimi ve veriliş şekilleri üzerinde günümüze kadar pek çok çalışmalar yapılmış ve halen de ideale ulaşmak için çalışmalar devam etmektedir. Kardiyoplejik solüsyonlarla yeterli miyokardiyal korunma ancak kardiyoplejinin miyokardın her tarafına homojen olarak dağıtılması halinde mümkün olabilmektedir. Bu çalışmada ana hedefte bunu sağlamaktır. Miyokardiyal hasarın varlığını veya derecesini değerlendirmede kullanılan başlıca yöntemler: Klinik bulgular, hemodinamik monitorizasyon bulguları ve biyokimyasal belirleyicilerdir. Bu biyokimyasal belirleyicilerden biri olan serum iskemi modifiye albumin (İMA) son yıllarda kullanılmaya başlanılan yeni bir belirteçdir. İMA, iskemi döneminde serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir. Diğer bir biyokimyasal belirleyicimiz ise, BNP (Brain Natriüretik Peptid) dir. BNP, ventrikül fonksiyonundaki değişikliklere hassas ve aynı zamanda bu değişikliklerin spesifik belirleyicisi olan ventriküler bir hormondur. Yapılan çalışmalarda akut koroner sendromlardaki erken dönem BNP yüksekliğinin kısa ve uzun dönemde mortaliteyi arttıran bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızın temelini oluşturan bu iki ana belirteç haricinde miyokard korunmasının ölçümünde önemli bir parametre olan, moleküler düzeydeki değişimi göstermede kullanılan, iskemi/reperfüzyon dönemindeki akut inflamasyonda rol oynayan, soluble adezyon moleküllerinden biri olan SICAM-1’ in düzeylerindeki

değişikler de ölçüldü. Yapılan çalışmalarda soluble ICAM-1 plazma yoğunluğunun miyokardiyal zedelenme miktarı ile orantılı olarak arttığı gösterilmiştir. Ayrıca bahsedilen bu önemli güncel biyokimyasal parametrelerle beraber çalışmamızın sonuçlarının daha da anlamlı olmasını sağlayacak doku dopler ekokardiyografik tetkiklerde yapılmıştır. Doku dopler ekokardiyografik parametreler içinde özellikle sol ventrikül fonksiyonunu gösteren EF ve Sm çalışmamızın sonuçları açısından önemli yer almıştır.

Çalışmamızda, özellikle proksimal ve kritik darlığı olan koroner arter hastalarında antegrad kardiyopleji tekniği ile antegrad-retrograd kombine kardiyopleji tekniğini karşılaştırdık. Bu amaçla her iki hasta grubunda preoperatif, perioperatif ve postoperatif dönemde doku dopler ekokardiyografi ile birlikte BNP, ICAM-1, TNF α , IL-1 ve diğer majör kardiyak iskemi belirteçlerine bakıldı. Elde edilen veriler doğrultusunda hangi yöntemin daha iyi perioperatif miyokardiyal koruma sağlayarak postoperatif dönem de kardiyak fonksiyonları koruduğu ve bunların yansıması olan mortalite ve morbidite üzerine olan etkileri araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. MİYOKARD KORUNMASI

2.1.1. Tarihçe:

Günümüzde açık kalp cerrahisinin gelişiminde cerrahi deneyimin yanısıra kardiyopulmoner baypas (KPB) ve miyokard koruma tekniklerindeki ilerlemelerin de büyük rolü vardır. Kalp cerrahisi ile ilgili ilk çalışmalar 19. yüzyıla dayansa da klinik uygulama ancak 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşebilmiştir. Bigelow ve arkadaşları 1950 yılında yaptıkları hayvan deneyleri ile hipoterminin dolaşım sistemi üzerindeki etkilerini göstermişlerdir (1). Bu çalışma ile sistemik hipoterminin beyin ve kalp dokusunu koruduğu açıklanmıştır. 1953'te Lewis ve Taufic tarafından hipotermi ile oluşturulan total sirkülatuvar arrest ile ilk ameliyat gerçekleştirildi. Dr. John Gibbon 1953 de kalp-akciğer makinesini kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir (2). Bu ameliyat ile bayan bir hastanın atrial septal defekti kapatılmıştı. İnsan üzerindeki ikinci başarılı kalp ameliyatı ise Crafoord tarafından 1954 yılında Stockholm' de yapılmıştır. Nihayet 1955' de Mayo Klinik'te Dr. John Kirklin ve arkadaşları ilk başarılı seriyi bildirmişlerdir (3). 1955 yılında Melrose; çalışan kalpte açık kalp cerrahisi esnasında beyini hava embolisinden korumak amacı ile potasyum sitrat kullanarak kimyasal kardiyak arrest yöntemini tanımlamıştır (4). 1956 yılında Lillehei tarafından koroner sinüs yoluyla retrograd kardiyopleji verilerek aortik kros klemp altında ilk defa aortik cerrahi uygulanmıştır (5). 1975' de Tyers ve arkadaşları potasyumlu kardiyopleji solüsyonunu denediler. Hasara sebep olanın solüsyonun içeriğinin değil içeriğindeki maddelerin oranında olduğunu belirlediler. Bu çalışmadan sonra zengin potasyum içerikli kardiyopleji solüsyonları kullanılmaya başlandı (6). Buckberg ve arkadaşları kardiyopleji sıvısı içine kan koyma fikrini ilk ortaya atanlardır. Yaptıkları çalışmalarla kardiyopleji solüsyonunun içeriğinde modifikasyonlar yapılarak miyokardiyal koruma etkisinin değiştirilebileceğini gösterdiler (7).

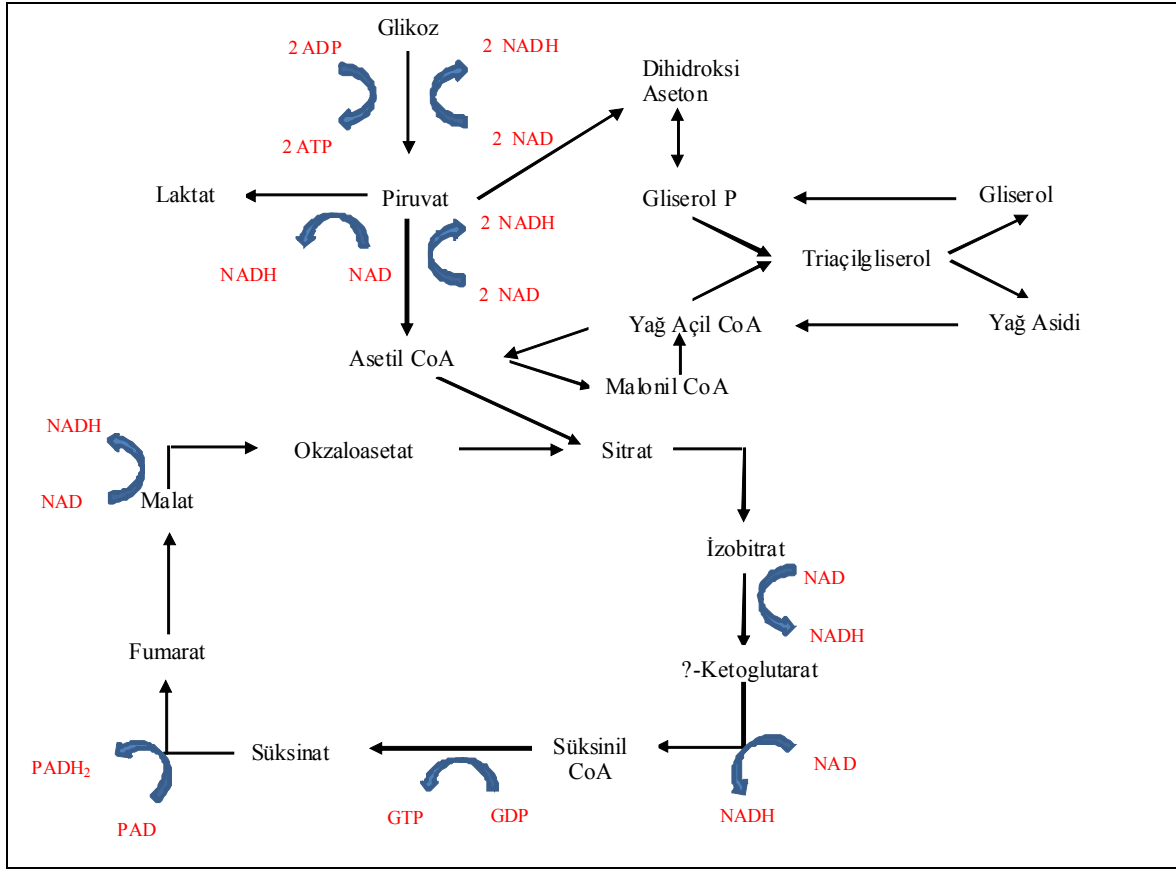
2.1.2. Kardiyak Fizyoloji:

Tüm vücut oksijen tüketiminin ortalama %7' sini miyokardiyal oksijen tüketimi oluşturur. Her 100 gram miyokard dokusu için dakikada 70-80 ml kan koronerler yolu ile kan gelir. Egzersiz sırasında bu miktar 5 katına kadar yükselir. Egzersiz sırasında artan oksijen ihtiyacını karşılamak için başvurulacak fizyolojik yollardan biri koroner kan akımını artırmaktır. Vazodilatasyon bu artırmayı gerçekleştirir. Koroner damarlarda vazodilatasyonu adenozin sağlar. Adenozin ATP' nin parçalanma ürünüdür. Hipoksi sırasında ATP' nin yıkılması adenozin derişiminde artışa sebep olur. Koroner arteriollerdeki adenozin reseptörleri bu yolla uyarılır ve vazodilatasyon oluşur. Aynı zamanda koroner damarların endotelinden hipoksiye cevap olarak salınan nitrik oksit vasküler düz kas hücrelerinde siklik guanozin monofosfat (c-GMP) düzeyini artırarak kan damarlarında relaksasyon sağlar (8). Miyokardiyal oksijen ihtiyacı, kalp hızına, duvar gerilimine, hormonal dengelere (katekolaminler vb.) ve oksijen sunumuna bağlıdır. Kardiyak cerrahi esnasında en düşük miyokardiyal oksijen tüketimi kalbin arrest olduğu anda sağlanırken, en yüksek tüketim kardiyopulmoner baypas (KPB)' tan sonraki dönemdedir. Buckberg ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda kalp cerrahisi esnasında kalbin oksijen tüketimi değişik koşullarda araştırılmış ve normotermik fibrilasyon esnasında bu tüketimin en fazla olduğu, hipotermik, hiperkalemik arrest durumunda ise çok düşük miktarda olduğu bildirilmiştir (9). Kalp substratlardan elde ettiği kimyasal enerjiyi mekanik enerjiye dönüştürerek vücudun dolaşımını sağlamaktadır. Kimyasal enerjinin mekanik enerjiye dönüştürüldüğü en küçük birim sarkomerdir. Kan yoluyla koroner arterlere giren her 1 ml oksijen 2.02 joul enerjinin üretilmesine katılır. Miyokardın kullandığı oksijenin miktarı üretilen enerji ile doğru orantılıdır (10).

Noniskemik miyokardiyum için enerjinin büyük kısmı yağ asitlerinin (%70) ve ketonların (%4) Asetil KoA oluşturmak üzere β -oksidasyona uğramaları ve oluşan Astil KoA'nın da krebs siklusuna girmeleri ile oluşur. Kullanılan enerjinin yaklaşık %20' lik bir kısmı da glikozun kullanılması ile ortaya çıkmaktadır. İskemi sırasında serbest yağ asitlerinin oksidasyonu inhibe olur ve glikolitik adenozin trifosfat (ATP) üretimi baskın hale gelir. Bir başka deyişle iskemik dönem boyunca tercih edilen substrat glikozdur.

Normal koşullar altında miyokardda kontraksiyon için tercih edilen enerji yolu yağ asitlerinin oksidatif fosforilasyonudur (11). Glikoz, pürivat üzerinden asetil KoA

oluşturarak krebs siklusuna katılır. Aerobik metabolizma ile Krebs siklusu yoluyla enerji sağlanması şekil 1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1: Krebs Siklusu

Koroner arter bypass greft operasyonu yapılan hastalarda yağ asidi oksidasyonunun kardiyoplejik arrest sonrası 60 dakika süresince inhibe olduğu, reperfüzyon sırasında normal aerobik glukoz metabolizmasının düzelmesinin geciktiği ve bu dönemde persistan laktat salınışının arttığı gösterilmiştir (12-13).

2.1.3. İskemik Miyokard Hasarı:

İskemi, doku perfüzyonunun azalması sonucunda gelişen oksijen yoksunluğu olarak tanımlanabilir. Kalp normal fonksiyonunu sürdürebilmek için devamlı olarak oksijen teminine ihtiyaç duyar. Miyokard oksijen tüketiminin yaklaşık %80’ i kontraksiyon sırasındaki elektromekanik iş için kullanılır (14). Fibrilasyonda bulunan veya iskemide çalışan bir kalp, arrestteki kalpten daha fazla enerjiye gereksinim gösterir. Miyokard oksijen ihtiyacının diğer belirleyicisi miyokardın duvar gerilimidir. Üçüncü faktör ise metabolizma hızını direkt olarak etkileyen miyokard ısıdır (15). Koroner arter kanının

miyokarddan her geçişinde kalbe sunulan oksijenin %75' i harcanır. Buradan anlaşılacağı gibi kalp, oksijen sağlanmasında meydana gelecek kısıtlamalara karşı çok duyarlıdır. Miyokardın oksijen rezervi iskeminin başlangıcından itibaren birkaç saniye içinde tüketilir ve doku oksijen basıncının 5 mmHg altına düşmesiyle oksidatif fosforilasyon, elektron transportu ve mitokondriyal ATP yapımı durur. Mitokondriyal aktivitenin azalması sonucu aerobik metabolizma yerine anaerobik glikolizis esas enerji kaynağı haline geçer. Glikolizis, glikolitik ara maddelerin birikmesi ve NADH' nın azalmasına yol açar. Glikolitik aktivitenin devamı için gereken NAD' yi oluşturmak için piruvat, laktat' a indirgenir. Böylece miyokard hücrelerinde laktik asit birikir ve dolaşıma geçer. Laktik asit, inorganik fosfatlar gibi anaerobik metabolitler ve protonlar hücre içinde birikmesi ile beraber kalpte bir takım değışiklikler meydana gelir. Hücrenin ATP depolarında kayıplar ve oluşan birikimler asidoza ve Na-K/ATPaz pompasının fonksiyonunda azalmaya neden olur. Böylece intrasellüler iyon konsantrasyonlarında bozulma meydana gelir ve ritim bozuklukları ortaya çıkar. İskemi devam ettiği sürece hücre içinde birikim yapan anaerobik metabolitlerin de etkisiyle intrasellüler kalsiyum ve osmolarite artar, intrasellüler ödem meydana gelir, intrasellüler lipaz ve hidrolitik enzimlerin aktive olması ile membran bütünlüğü bozulur ve patoloji nekroza doğru ilerler.

Erken dönemde oluşan değışiklikler hücrede herhangi bir yapısal değışikliğe neden olmaz iken süre ilerledikçe ATP depolarının azalması ile birlikte patoloji gelişir. Yaklaşık 10-15 dakikalık bir iskeminin ardından ATP depoları yarıya kadar düşer. Sonraki 1-2 dakika içerisinde miyokardiyal kontraktilite azalmaya başlar. Yaklaşık 60 dakika sonrasında hücre membranı lizisi ile nekroz oluşur. Patoloji çalışmalarında iskemiden en erken 4 saat sonra miyokardiyal biyopsi örneklerinde koagölasyon nekrozu, ödem ve nötrofilik infiltrasyon saptanmıştır (16). Ortalam 24 saat içerisinde nötrofil infiltrasyonu artar, miyositler parçalanır ve fibrositlerin proliferasyonu başlar. Miyokardiyal hasarın en önemli göstergelerinden olan miyokardiyal kreatin fosfokinaz (CK-MB), 24 saat içerisinde yükselmeye başlar. ALT ve AST değeri ise 4-5 gün süreyle yüksek seyreder. En erken indikatör olan Troponin I hücre ölümünden sonraki 4 saat içerisinde yükselir ve ortalama 48 saat yüksek seyreder. Yine bu dönemde, son yıllarda yapılan çalışmalarla popölariteleri artan bizim de çalışmamızın temelini oluşturan iskeminin ve miyokardiyal hasarın göstergeleri olan İMA, BNP ve ICAM-1' in kan değeri yükselmeye başlar.

İskemik miyokard histolojik olarak incelendiğinde, infarktüst 4 saat sonra koagölasyon nekrozu, ödem ve erken nötrofil infiltrasyonu görölmektedir. Ağır nötrofil

infiltrasyonu ilk 24 saatte görülür. Yedi gün içerisinde miyosit parçalanmasını, fibrosit çoğalmasını ve fibrin birikimini başlatır.

Erken dönemde iskemik miyokard soluk renkte, infarktüstü 24 saat sonra ise hiperemik görülür. 5 gün içerisinde hiperemik bir sınır belirir. Bu renk değişikliği iskemik miyokardın transmural rüptüre yatkınlığına bağlı olarak belirginleşir. İlk 7 haftada fibröz skar tamamlanır ve aylar, yıllar içerisinde anevrizma gelişimine yol açabilir (17).

2.1.4. Miyokardiyal Reperfüzyon Hasarı:

İskemik bir dokuda iskeminin sonlanmasından sonra tekrar oksijenizasyonun olması durumu reperfüzyon olarak adlandırılır. İskemi sonrasında kan akışının tekrar başlaması ile miyokard dokusundaki anormal oksidatif metabolizma sonucunda ortaya çıkan metabolik ve fonksiyonel değişikliklere iskemi reperfüzyon hasarı adı verilmektedir. İskemi sırasında oluşan zararlı değişikliklerin reperfüzyonla daha şiddetli ve belirgin hale gelmesi ile kendini gösteren bu tablo, hücre içinde kalsiyum birikmesi, irreversibl hasar görmüş miyositlerin nekrozunun hızlanması, miyokardiyal ödemin artışı ve ventrikül kompliansında azalma, intramiyokardiyal kanama, no-reflow fenomeni, aritmiler, sitotoksik serbest oksijen radikallerinin oluşumu ve kan akımı ile oksijen içeriği normale döndüğü zaman oksijeni kullanamama ile karakterizedir (15,18). Günümüzde iskemi-reperfüzyon hasarının etiopatogenezinde serbest oksijen radikallerinin rol oynadığını söylemek mümkündür. Bu radikaller etkilerini sarkolemma fosfolipitlerinin oksidasyonu ve bunun sonucunda membran bütünlüğünün bozulması ile göstermektedirler. Das ve arkadaşları, domuzlar üzerinde yaptıkları bir deneysel çalışmada süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve katalaz gibi serbest radikal hasarını azaltan enzimlerin iskemi sonrasında miktarlarının önemli derecede azalmış olduğunu tespit etmişlerdir (19).

İskemi-reperfüzyon hasarı morfolojik olarak miyokard dokusunda kontraktür band nekrozu şeklinde görülür. Moore ve arkadaşları kontraktür band nekrozu oranını KABG operasyonu sonrasında % 31 civarında, postmortem olgularda ise % 51 olarak bildirmişlerdir (20). Klinik olarak genelde miyokardiyal stunning, aritmiler ve düşük debi ile kendisini gösterir. Günümüzde kardiyoplejik solüsyonların kullanılmaya başlaması ile birlikte iskemi reperfüzyon hasarı riskinin azaldığı düşünülmektedir. Kardiyopleji solüsyonlarının kullanılmaya başlaması ile birlikte bölgesel kontraktür bandı görülme sıklığının fatal olgularda % 51' den % 24' e kadar düştüğü bildirilmektedir (16).

2.1.5. Miyokardiyal Koruma Yöntemleri:

Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri, morbidite ve mortalitenin büyük oranda postoperatif kardiyak pompa yetersizliği ile ilgili olduğu dikkati çekmiştir. Özellikle 1970' li yıllardan itibaren yaygınlaşan koroner arter cerrahisi döneminde, postoperatif kardiyak pompa yetersizliğinin en önemli nedeninin iskemik kardiyak arrest ve reperfüzyon sırasında oluşan miyokardiyal hasar olduğu iyice anlaşılmıştır (21).

Geçmişte birçok cerrah, kalbi oksijensiz bırakmadan hareketsiz bir ameliyat sahası elde etmek için "Devamlı koroner perfüzyonu ile ventriküler fibrilasyon" tekniğini kullanmıştır. Ancak bu yöntemle KPB sırasında koroner kan akımı daha çok subepikardiyal bölgeye yönelmekte ve subendokardiyal hasar gelişmektedir (15).

Normal bir kalp fibrilasyonda iken, normotermik fibrilasyon ile yükselen oksijen gereksinimini karşılamak üzere, sol ventrikülün daha iç tabakalarına giden kan miktarında belirgin artış olmaktadır. Kalp cerrahisinde, normal ventriküllere sahip hastalar ile daha seyrek karşılaşılmaktadır. Hipertrofik sol ventrikül boş çalışırken, normal sol ventriküle oranla daha fazla oksijen ve kan akımına ihtiyaç duyar (22). Fibrilasyondaki hipertrofik ventrikülde, yüksek enerji ihtiyaçlarını karşılamak için subendokardiyal kan akımını ayarlayan otoregulasyon yetersiz kalmakta ve bu iskemiye neden olmaktadır. Bir saat boyunca elektriksel olarak fibrilasyonda tutulan kalpler aynı süre "İskemik arrest ve topikal hipotermi" uygulanmış kalplerle aynı derecede iskemik hasar gösterir (15).

Bu çalışmaların sonucunda, hem ventriküler fibrilasyon yöntemi, hem de topikal hipotermiyle beraber uygulanan iskemik arrest yönteminin belli ölçüde subendokardiyal hasar oluşturduğu ve sonuçta kalp fonksiyonlarında depresyon yaratarak açık kalp cerrahisinde klinik yönden yeterli olmadığı sonucuna varılmıştır (15). Dolayısı ile miyokard korunması kalp cerrahisinin en önemli konularından biri haline gelmiş ve bu konuda sayısız araştırmalar yapılmıştır. Halen ideal miyokard korunmasına yönelik arayışlar sürmektedir.

Son zamanlarda uzun süreli iskemi periyotlarında, hücrede yüksek enerjili fosfat depolarının azalması ile başlayıp, hücre nekrozuna kadar giden zincirleme olayları yavaşlatmayı amaçlayan miyokardiyal koruma yöntemleri, hızlı bir şekilde elektromekanik arrest sağlayarak, kontraktil aktiviteyi engellemek için kardiyoplejik solüsyonlar ve hücre

içindeki metabolik faaliyetleri azaltarak ATP tüketimini minimuma indirmeyi amaçlayan hipotermi üzerinde yoğunlaşmıştır.

Günümüzde yaygın olarak uygulanmakta olan miyokardiyal koruma yöntemleri,

- a. Genel hipotermi ve topikal miyokardiyal soğutma
- b. Kardiyopleji
- c. Reperfüzyon hasarını önlemeye yönelik uygulamalardır.

2.1.5.1. Hipotermi:

Kalp cerrahisinin temelleri arasında çok önemli bir kilometre taşını oluşturan hipotermi ile ilgili ilk çalışmalar 1950'li yıllara dayanır. Bigelow ve arkadaşları 1950 yılında köpekler üzerinde yaptığı bir çalışmada 20 dereceye soğuyarak 15 dakika süre ile kardiyak arrest sağlamıştır (23). Sonrasında Brown ve Harrison tarafından 1958 yılında ısı değiştiricinin ilk defa kullanıma sunulmasıyla kalp cerrahisi alanında hipotermi uygulanmaya başlamıştır (24).

Miyokardiyal hipotermi üç farklı biçimde yapılır (25).

- Sistemik hipotermi
- Topikal hipotermi
- Soğuk kardiyoplejik solüsyon ile koroner hipotermik perfüzyon

Sistemik hipotermi, vücuda dışarıdan soğuk uygulanarak yapılan ancak ısınma ve soğuma sürelerinin çok uzun olması nedeniyle günümüzde çok kullanışlı olmayan eksternal genel vücut hipotermisi ve vücut dışındaki dolaşım hatlarına ısı değiştiriciler eklenerek yapılan internal hipotermi olarak iki başlıkta ele alınabilir.

Koroner perfüzyon hipotermisinde aortanın klemplenmesinden sonra aort kökünden verilen soğuk mayi ile hipotermi sağlanır.

Topikal hipotermi ise direk olarak kalbin etrafına buzlu su ya da soğuk serum uygulaması ile yapılır. Bu teknik sistemik hipotermiye ek olarak kullanılsa da günümüzde bu teknikle frenik sinir hasarı, koroner arteriyel spazm, miyokardiyal proteinlerin

denatürasyonu ve Na-K ATPaz pompa bozulması gibi istenmeyen etkilerin oluşabileceği de öne sürülmüştür (16).

Hipotermimin miyokardı koruyucu etkileri, kalp hızının ve bazal hücrel metabolizmanın yavaşlamasına bağlıdır. İskemi sırasında harcanan enerji ve ATP miktarı azalır. Bununla birlikte CO₂ ve H⁺ gibi metabolizmanın toksik ürünlerinde de azalma olur. Asidoz, anaerobik metabolizmayı direkt olarak inhibe eder ve yapısal hasarlar meydana getirebilirler. Normotermik şartlarda diyastolik arrestin kardioplejik solüsyonlar ile sağlanması miyokardiyal oksijen ihtiyacını yaklaşık olarak % 75-85 oranında düşürür. Kardiopleji - hipotermi kombinasyonu ile miyokardiyal oksijen ihtiyacının % 95 oranında düşürülebildiği gösterilmiştir (26). Genelde oksijen ihtiyacı, vücut ısısının her 10 °C' si için yarı yarıya azalır (27).

Hipoterminin Faydaları ve Zararları;

Faydaları	Zararları
Başta kalp olmak üzere tüm vücudun metabolizmasını yavaşlatır.	Kan viskozitesinde artmaya ve akış hızında azalmaya neden olur
Oksijen tüketimi azalır	PCO ₂ ' nin düşmesine neden olur
Serebral korumayı sağlar	Alkaloz oluşturur
Perfüzyon akım oranlarında azalma sağlayarak kan elemanları üzerinde pompanın oluşturduğu zararlı etkileri azaltır.	Oksihemoglobin eğrisinde sola kaymaya neden olur ve hemoglobinin oksijene olan afinitesinde artışa neden olarak dokulara oksijen verimini zorlaştırır.
Vital organların korumasını sağlar	CO ₂ ' nin çözünürlüğünü artırır
Reperfüzyon hasarı riskini azaltır	Hiperglisemi oluşturur
ATP depolarının korunmasını sağlar	Pulmoner komplikasyon oranı artar
Apoptozisi önler	Hemoraji ve Dissemine İntravasküler Koagülasyon riski artar
Membran stabilizasyonunu sağlayarak hücre bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur	

Hipotermi genel olarak 3 grupta incelenmektedir;

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

Sonuç olarak; Günümüzde aort klemp konduktan sonra iskemik arrest sırasında kalbin hemen durdurulmasını sağlamak ve bu arada gereksiz elektromekanik iş için enerji harcanmasını önlemek amacıyla kardiyopleji uygulaması geliştirilmiştir. Daha sonraları en düşük ısılarda bile hücresel metabolik faaliyetin devam etmekte olduğu ve bunun için çok az miktarda da olsa oksijene gereksinim duyulması gerçeği “Oksijenize kardiyopleji” uygulamasına temel teşkil etmiştir (28). Önceleri “oksijenize kristalloid kardiyopleji” şeklinde olan bu uygulama, hemoglobinin oksijen transportundaki üstünlüğü ve kanın diğer özellikleri nedeniyle “oksijenize kan kardiyoplejisi” uygulanmasına dönüşmüştür (29). Ayrıca reperfüzyon hasarından korunma çabaları son yıllarda miyokard korunmasında en önem verilen konu haline gelmiştir. Bu amaçla geliştirilen terminal sıcak kan kardiyoplejisi (15) ve antegrad/retrograd devamlı sıcak kan kardiyopleji teknikleri yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (19, 20). Aşağıda, günümüzde miyokard korunmasında çok önemli yeri olduğuna inandığımız, kardiyopleji ve özellikle kan kardiyoplejisinin değişik uygulama metodları gözden geçirilmiştir.

2.1.5.2. Kardiyopleji:

Günümüzde pek çok kalp ameliyatı perfüzyonu devam eden ve atan kalpte yapılabilir. Ancak aort klemp edilerek kansız bir ortamda çalışmak cerraha çok büyük bir rahatlık sağlar. Gerek fibrilasyon, gerek aralıklı aortik klemp teknikleri kalbi iskemiye uğratabileceğinden bu dönemde hücre fonksiyonlarının en aza indirgenmesi ameliyatın en önemli aşamasıdır. Bu ise daha iskeminin başlangıcında kalbin elektromekanik aktivitesinin ani olarak kesilip kardiyopleji sağlanması ile gerçekleştirilebilir (30).

Elektif ve kimyasal olarak kardiyak arrest sağlama tekniği olan kardiyopleji, ilk olarak 1955 yılında Melrose tarafından kalp cerrahisinde uygulanmıştır (31). Hareketsiz ve kansız bir ortam sağlayarak ameliyat koşullarını düzelttiği için kalp cerrahları tarafından yaygın olarak kabul gören bu teknik, yüksek konsantrasyondaki potasyum sitrata bağlı

olarak gelişen miyokard hasarının anlaşılmasından sonra terkedilmiştir. Bretschneider ve Kirsch, on yıl kadar sonra daha az toksik kardiyoplejinin Avrupa’ da yeniden klinik uygulamaya girmesini sağlamışlardır. Kardiyopleji 1973 yılına kadar ABD’ de yeniden kabul edilmemiştir. 1973 yılında Hultgren ve arkadaşları çeşitli kalp ameliyatları geçiren normal koroner arterlere sahip hastalarda % 7 oranında akut transmural miyokard infarktüsü gözlemlendiğini bildirmişler ve “Kalp cerrahisi sırasında, kalbin daha iyi yöntemlerle korunmasına kesinlikle acil ihtiyaç vardır” görüşünü dile getirmişlerdir (32).

Kardiyoplejik solüsyonda bulunması gereken özellikler:

-Hızlı arrest sağlamak: İskemik dönemde elektromekanik faaliyeti bir an önce durdurarak enerji ihtiyacını düşürmeyi amaçlar. Bu özellik oksijenlenmemiş kardiyopleji solüsyonları için geçerlidir. Oksijenlenmiş kardiyopleji solüsyonları ile indüksiyon yapıldığında yüksek enerjili fosfat depoları daha zenginleşebilir (33) ve asistolide gecikme problemi oluşabilir. Arrest, potasyum (20-30mEq/lt), magnezyum, prokain ve bazı hipokalsemik solüsyonlar ile elde edilebilir.

-Soğuk: Kardiyopleji solüsyonunun soğuk olarak (0-4 °C) perfüzyonu, soğuk kardiyopleji uygulamalarının en önemli özelliğidir.

-Substrat: Aort klempi konduktan sonra anaerobik ve aerobik enerji üretimini devam ettirmek için substrat sağlanmalıdır. Bu maddeler oksijen, glikoz, glutamat ve aspartat olabilir (15).

-pH: Hipoksi sırasında metabolizmayı istenilen düzeyde devam ettirebilmek ve oluşan asidozu nötralize etmek amacı ile kardiyoplejik solüsyonun pH’ ısı yüksek tutulmalıdır. Bu nedenle bütün kardiyopleji solüsyonlarında pH tamponlayıcı bir maddenin bulunması gereklidir. Bu amaçla Tris (hidroksimetil) aminoethane (THAM), bikarbonat veya fosfat kullanılabilir.

-Membran stabilizasyonu: Kalsiyum içermeyen kardiyopleji solüsyonları sarkolemmal membrana hasar verebileceğinden kalsiyum ilave edilmesi gereklidir (34). Kalsiyum antagonistleri kalsiyumun hücre içine girişini bloke ederek yararlı olabilir (35). Steroidlerin ve prokain’ in rolü ve membran stabilizasyonunu nasıl etkilediği birçok çalışmalara rağmen kesinleşmiş değildir (36). Oksijen radikal temizleyicileri (sulfuroksid dismutase, katalaz, allopurinol, coenzyme Q10) sitotoksik oksijen metabolitlerini etkisiz hale getirirler (36).

-Ozmolarite: Miyokard ödemi iskemik hasara daima eşlik ettiğinden, solüsyonun ozmolaritesinin yüksek olması (350-370 mosm) iyatrojenik olarak ödemin artışına neden olmamak için dikkat edilmesi gereken bir noktadır (37).

Kardiyoplejiler:

- Bileşimlerine göre:
 - Kristaloid kardiyopleji
 - Kan kadiyoplejisi
- Sıcaklıklarına göre:
 - Hipotermik kardiyopleji
 - Normotermik kardiyopleji
 - Tepid kardiyopleji
- Fonksiyonlarına göre:
 - Primer kardiyopleji
 - Sekonder kardiyopleji
- Uygulama şekillerine göre:
 - Antegrad kardiyopleji
 - Retrograd kardiyopleji
 - Antegrad + Retrograd (kombine) kardiyopleji
 - Simultane antegrad/ven greft kardiyopleji

2.1.5.2.1. Birleşimlerine Göre Kardiyopleji Türleri:

a. Kristaloid Kardiyopleji:

Yeterli metabolik ihtiyaç ve sunu dengesinin sağlanabilmesi için hem enerji metabolizmasının yavaşlatılması hem de miyokardın ihtiyacı olan oksijen ve metabolitlerin karşılanması gerekmektedir. Buckberg ve arkadaşlarının 1977 yılında yayınlamış oldukları bir araştırmada, normalde sol ventrikülde 100 gr doku için 8 ml/dk olan oksijen kullanımının kardiyopleji kullanımıyla 1,5 ml/dk' ya kadar inerek % 81 oranda azaldığını göstermişlerdir (23). Kardiyopleji solüsyonları ile kalbe çok az oranda substrat sağlanırken, oksijen hiç sunulmamaktadır. Bu solüsyonlar esas fonksiyonunu hipotermi şartlarında diastolik arrest ederek gösterirler. Bu solüsyonlar temelde aşağıdaki iyonları içerirler;

- **Potasyum (15-30 mmol/l);** Kardiyopleji solüsyonlarının temel iyonudur. Membran potansiyelini düşürerek, sodyum kanallarının inaktive olması ile membran stabilizasyonu oluşturur ve diastolik arrest ortaya çıkar. Yüksek dozlarda potasyum, enerji tüketimini artırır ve koroner endotelial hasar oluşturur.

- **Kalsiyum;** Özellikle iskemi reperfüzyon sendromunun önlenmesinde önem taşır. Kalsiyum olmayan solüsyonların kullanılması durumunda sarkolemmada hasar oluşur.

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

-**Sodyum (100-110 mmol/l);** Hücre dışı sodyum seviyesi düştüğünde hücre dışı kalsiyum seviyesi artar. Bu durum öncelikle geçici bir sistolik arrest sonrasında membran dengesinin sağlanmasıyla diastolik arrest yapar.

b. Kan Kardiyoplejisi:

Yapılan deneysel çalışmalarda hipotermi ile metabolizma yavaşlatılmış olsa da, miyokardiyal hücreler içerisinde metabolizmanın devam etmesi gerektiği gösterilmiştir (38). Bu amaçla arrest esnasında da dokunun ihtiyacı olan, oksijen ve glikozun dokuya sunulması amaçlanmıştır. Osmolarite, pH, kalsiyum ve potasyum gibi değişik özelliklerinden yararlanılarak kanın kardiyopleji için iyi bir seçenek olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çalışmalar yapılmıştır (38-39).

Kan Kardiyoplejisinin Temel Avantajları Şunlardır;

1. Miyokarda sunulan oksijen miktarı ve kapasitesi artmıştır. Böylece arrest esnasında ATP kaybı olmaz, metabolizmanın devamı sağlanır.

2. Daha fazla oksijen taşıma kapasitesine sahiptir ve ayrıca içerdiği plazma proteinlerinin yarattığı basınç sayesinde intersitisyel ödem oluşmasını sınırlar. Kristaloid kardiyoplejik solüsyonlara göre daha iyi bir tampon özelliği vardır.

3. İskemi reperfüzyon hasarını önler.

4. Kristaloid kardiyoplejiden daha visközdür ve bu sayede mikro dolaşım düzeylerine kadar perfüzyon sağlar.

5. Kalbin ısısının ayarlanmasında kristaloid kardiyoplejiye göre çok daha etkilidir.

6. Oksijen serbest radikallerini ve toksik metabolitleri ortamdan uzaklaştırır.
7. Tüm bu etkileri ile miyokardiyal mekanik fonksiyonların korunmasını sağlar.

Genellikle kullanılacak kanın hematokriti % 20 civarındadır. Elektrolit içeriği; K: 16 mEq/lt, pH: 7.5-7.6, Ca: 0.3 mmol/lt olarak ayarlanır. Yapılan çalışmalarda kan kardiyoplejisinin, kristaloid kardiyoplejiye göre perioperatif MI riskinin daha düşük ve dolaşım desteği ihtiyacının daha az olduğu saptanmıştır (40).

2.1.5.2.2. Sıcaklıklarına Göre Kardiyopleji Türleri:

1. Soğuk kristaloid kardiyopleji,
2. Hipotermik kan kardiyoplejisi,
3. Normotermik kan kardiyoplejisi,
4. Ilık kan kardiyoplejisi (tepid) olmak üzere 4 çeşittir.

Soğuk kristaloid kardiyopleji, KPB' ta genellikle orta hipotermide (28-33 °C) uygulanır. Antegrat veya koroner sinüs yoluyla retrograd kristaloid kardiyopleji uygulanabilir.

Hipotermik kan kardiyoplejisi en sık kullanılan kardiyopleji tipidir. Solüsyonun ısısı genellikle 4-12 °C arasında hazırlanır. Kan / kristaloid sıvı oranı genellikle 8:1, 4:1 veya 2:1 oranında hazırlanır. Kan içeriğinden dolayı kristaloid kardiyoplejiye oranla daha az hemodilüsyona sebep olur.

2000 koroner baypas vakası ile yapılan bir çalışmada normotermik kardiyopleji grubunda soğuk kardiyopleji grubuna göre belirgin olarak postoperatif düşük kardiyak output sendromu geliştiği gözlenmiştir (41).

Sıcak kardiyopleji ile yapılan çalışmalarda özellikle de cerrahın sahayı görebilmesi için kardiyoplejiye ara verilmesi durumunda iskemik hasar artmaktadır (42).

Normotermik kan kardiyoplejisi (37 °C) uygulamasında çeşitli yöntemler belirtilmiştir. Hipotermik kan kardiyoplejisinin uygulamasından sonra kross klemp alınmadan önce tek doz Normotermik Kan Kardiyoplejisi (terminal kan kardiyoplejisi, “

hot shot’’) miyokardiyal iyileşmenin daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Ayrıca sürekli Normotermik kan kardiyoplejisinin kullanılması miyokardiyal koruma sağladığına dair çalışmalar vardır. Fakat Normotermik kan kardiyoplejisi ile miyokardın iskemiye ne derece dayanabileceği konusu aydınlatılamamıştır.

Ilık kan kardiyoplejisi (tepid) 28-32 °C arasında hazırlanan kardiyoplejilerdir. Etkili bir miyokardiyal koruma sağlayarak, özellikle arrest döneminde anaerobik metabolizmayı azalttığına yönelik çalışmalar vardır.

Günümüzde hipotermik miyokardiyal korumada kardiyoplejik solüsyon genellikle intermitan hipotermik infüzyon şeklinde (10 °C) verilir. Hipotermi sıklıkla topikal soğutma ile desteklenir. Bununla birlikte topikal soğutmanın, frenik sinir hasarı, post operatif ventilatöre bağlı kalma süresini uzatma ve respiratuar sorunlara yol açtığıda bilinmektedir (17).

2.1.5.2.3. Uygulama Şekillerine Göre Kardiyopleji:

Yeterli miyokard korumasını sağlayabilmek için, miyokardın tüm katlarına dağılacak miktarda ve eşit oranda solüsyon verilmesi gereklidir. Bu amaçla genel olarak günümüzde kardiyopleji antegrad yolla; aort kökünden sıcak veya soğuk olarak, retrograd yolla koroner sinüs veya direk sağ atriyum içerisine kardiyopleji verilerek veya bu iki yöntemin birlikte kullanılmasıyla uygulanmaktadır.

Kardiyoplejik solüsyonlar ya perfüzyonistin kontrolü altında ayrı bir pompa ile ya da anesteziyoloğun kontrolü altında kan transfüzyon torbası ile verilebilir.

a. Antegrad Kardiyopleji Uygulaması:

Basit olarak asenden aortaya yerleştirilen bir kanül aracılığıyla 70 mmHg basınç ile kardiyopleji solüsyonunun verilmesi ve bunun koroner ostiumlar vasıtası ile miyokarda dağılması prensibine dayanır. En sık uygulanan yöntemdir. Bu yöntem etkili ve güvenilir bir metod olup diastolik arrest hızlıdır. Ancak özellikle yetmezlik komponentli aort kapak hastalığının bulunması durumunda verilen kardiyopleji materyalinin sol ventriküle kaçması yeterli kardiyak korumanın yapılamamasına neden olmaktadır. Yine ciddi koroner arter lezyonu olması durumunda da miyokardiyal koruma yetersiz olabilmektedir.

Direkt koroner ostiyal kanülasyon tekniği ile kardiyopleji verilmesi, aort kapağı ameliyatlarında halen uygulanmaktadır. Ancak bu tekniğin uygulanmasıyla, barotravmaya

bağlı, intimal yırtık ve akut diseksiyon, geç dönemde ise yine travmaya bağlı koroner ostiyal stenoz gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (43,44). Midel I ve arkadaşları aort kapağı replasmanı yaparken, direkt koroner ostiyal perfüzyon ile kardiyopleji verdikleri 117 hastadan 4' ünün ameliyattan sonraki 6 aylık dönem içerisinde, ilerleyen anginal semptomlarla, tekrar müracaatını bildirmektedirler. Bu hastalara yapılan koroner anjiyografilerde, 4 hastada da sol koroner ostiyumda lezyon saptanmış ve hastalar koroner baypas ameliyatına alınmışlardır. Literatürde bu komplikasyon % 1-5 oranında bildirilmektedir (45) .

Proksimal ve kritik darlığı olan hastalarda kardiyoplejik solüsyonun nonhomojen dağılımı ve buna bağlı olarak, miyokardın yetersiz korunduğu birçok deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir. Heinemann ve arkadaşları deneysel olarak yarattıkları sirkumfleks arter darlığında, antegrad yolla verilen kardiyoplejinin, darlığın distalinde akım azlığına bağlı olarak, yetersiz soğumaya neden olduğunu göstermişlerdir (46). Aynı sonuçlar Hilton ve arkadaşları tarafından da bildirilmektedir (47).

Antegrad yolla kardiyopleji verilmesinin bazı klinik durumlarda kısıtlanması ve bazı potansiyel komplikasyonlara sahip olması nedeniyle, koroner baypas ameliyatlarında, proksimal anastomozun önce yapılması, distal anastomoz yapıldıktan sonra ven grefti yoluyla kardiyopleji verilmesi gibi yöntemler geliştirilmişse de homojen dağılımın tam olarak sağlanması mümkün olmamıştır. Ayrıca, bu tekniklerde kardiyoplejinin verilebilmesi için, en az bir distal anastomozun tamamlanmış olması gerekmektedir (50). Ayrıca genç koroner hastalarında, kliniğimizde rutin uygulandığı gibi LIMA, RIMA greftleri ile arteriyel revaskülarizasyon uygulandığı durumlarda greft yolu ile koroner arterin distaline kardiyopleji verilmesi mümkün olamamaktadır. Fakat antegrad yolla yeterli kardiyopleji solüsyonu dağılımının sağlanamadığı bu gibi durumlarda miyokard korunmasında retrograd kardiyopleji uygulanımı etkin bir avantaj sağlayacaktır.

b. Retrograd Kardiyopleji Uygulaması:

Sağ kalbin izolasyonu ve sağ atrium içerisine kardiyopleji verilmesi yöntemi ilk olarak Fabiani ve Carpentier tarafından uygulanmıştır (48). Sağ atriotomi ve direkt koroner sinüs kanülasyonunu ise ilk olarak Menache 1982 yılında tatbik etmiştir (39). 1990 yılında Drinkwater ve arkadaşları infüzyon sırasında düşük basınçla balonu şişen bir koroner sinüs kateterinin kullanımını bildirmişlerdir (49).

Basitçe koroner sinüs aracılığıyla retrograd olarak kardiyoplejik solüsyonların verilmesi olarak değerlendirilebilir. Koroner sinüs kanülleri, sağ atriyumdan indirekt olarak yerleştirilir. Kanül yerleştirilmesi esnasında sağ atriyumda kanüle bağlı yaralanma, ya da cerrahi sırasında kanülün yerinden çıkması gibi dezavantajları olsa da deneyimli ellerde bu komplikasyonlar anlamlı oranda azalmaktadır. Retrograd kardiyoplejide uygulanacak basınç 25-40 mmHg, doz ise 100 ml/dk olmalıdır.

Koroner venöz sistem başlıca iki sistemden oluşmaktadır:

- a. Greater kardiyak venöz sistem;
- b. Lesser kardiyak venöz sistem.

Kalbin koroner venöz dönüşünün %75' i greater kardiyak venöz sistem ve koroner sinüsden oluşmaktadır. Greater kardiyak venöz sistem subepicardial venöz pleksus ile bağlantılı bir şekilde, transmural venöz sistem ile bağlantılıdır. Bu şekilde retrograd olarak sunulan kardiyopleji koroner arteriel sistemdeki tıkanıklıklardan bağımsız olarak miyokardial koruma sağlamaktadır.

Retrograd kardiyoplejinin sağladığı avantajlar şunlardır:

1. Diffüz koroner arter hastalığında kardiyopleji solüsyonunun dağılımının daha iyi olmasını sağlar (51)
2. Aort kapağı hastalığında geç dönemde ostial stenoz nedeni olabilen direkt ostial kanülosyonu gereksiz kılar.
3. Kapak replasmanı gerektirmeyen aort yetersizliği vakalarında aortotomi ve direkt ostial kanülosyon ihtiyacını kaldırır. Özellikle iki ya da daha fazla kapağa müdahale düşünülen operasyonlarda retrograd kardiyopleji oldukça etkin bir yöntemdir.
4. İnternal mammarya arter greftleri kullanılan hastalarda bu bölgeye antegrad yolla yeterli kardiyopleji solüsyonu verilemediğinden iyi korunamaz.
5. Kötü ventrikül fonksiyonlu koroner arter hastalarına verilmesi önerilmektedir
6. Koroner re-operasyonlarda teknik üstünlük sağlamaktadır.

Bu avantajlarının yanında, koroner sinüs yaralanmasına neden olabilmesi, sağ ventrikül perfüzyonunun ancak %70 oranında sağlaması ve bu nedenle sağ ventrikül

korumasını tam olarak yapamaması gibi dezavantajları da mevcuttur. Son zamanlarda balon-tipped kateterlerin kullanıma girmesi ile koroner sinüs rüptürü raporları azalmıştır

Yapılan deneysel çalışmalarda, koroner arter darlığı olmayanlarda, antegrad yolla homojen ve yeterli miyokardiyal soğuma sağlanmasına rağmen, proksimal ve kritik koroner darlığı olanlarda, retrograd yol, arteriosklerotik değişikliklere uğramadığından daha homojen ve üstün miyokardiyal soğuma sağlamaktadır (52). Antegrad yolla kardiyopleji verilen koroner baypas ameliyatlarında, distal anastomoz sayısının artmasıyla, perioperatif miyokard infarktüsü insidensinin artmasının, kardiyoplejik solüsyonun nonhomojen dağılımına ve buna bağlı yetersiz miyokardiyal korumaya bağlı olduğu bildirilmektedir (52). Kardiyoplejik solüsyonun yüksek basınçla verilmesi de bu nonhomojen dağılımı engelleyememektedir. Bu zayıf korunmuş bölgede reperfüzyonu takiben, miyokard fonksiyonlarında depresyon gözlenir. Bu durum deneysel ve klinik olarak gösterilmiştir. Retrograd kardiyoplejinin uygulanmasıyla, koroner baypas ameliyatlarında perioperatif miyokard infarktüsü insidensi azaltılmıştır.

c. Antegrad, retrograd (kombine) kardiyopleji uygulaması:

Son yıllarda yapılan çalışmalarla antegrad ve retrograd kardiyoplejinin kombine edilmesinin, solüsyonun tüm kalbe homojen yayılmasını sağladığı gösterilmiştir (53). Antegrad ve retrograd kardiyopleji tekniklerinin birlikte uygulanması ile bu tekniklerin her birinin dezavantajı minimuma indirilmiş ve daha iyi bir miyokardiyal koruma sağlanmıştır. Bu nedenle, proksimal ve kritik darlığı olan 3 damar hastalarında, LİMA, RIMA gibi arteriyel greft ile revaskülarizasyon yapılan olgularda, ateromatöz materyalin distal embolizasyonunu engellemek için reoperasyona alınan koroner hastalarında, antegrad ve retrograd kombine kardiyopleji verilmesi üstün bir teknik olarak karşımıza çıkmaktadır. Hızlı bir asistoli sağlamak için başlangıçta antegrad kardiyopleji infüzyonu ve homojen bir dağılım sağlanması için de retrograd kardiyoplejinin kombine kullanılması, tek başına retrograd kardiyopleji verilmesinde görülen geç arresti önler. Koroner damar hastalığında sağ ve sol kalbin mükemmel korunması antegrad ve retrograd tekniklerin kombinasyonu ile sağlanabilir. Aldea ve arkadaşları Korner arterleri obstrükte olmayan domuzlarda miyokardın farklı bölgelerinde antegrad ve retrograd sıcak kan kardiyoplejisinin etkilerini karşılaştırdılar. Antegrad ve retrograd kardiyopleji kombine kullanıldığında iskemi sonrası potansiyel miyokardiyal disfonksiyon riskini minimale indirdiği ve kalbin bütün bölgelerine homojen dağılımı artırdığı sonucuna vardılar (54). Biagoli ve arkadaşları ise

antegrade + retrograde kombine kan kardiyoplejisine sıcak modifiye reperfüzyon ilavesi ile doku perfüzyonu süresince miyokardın daha iyi korunduğu ve erken postoperatif dönemde kardiyovasküler fonksiyonların yeterli olduğunu belirttiler (55). Loop ve arkadaşları primer veya redo koroner baypas greft uyguladıkları 819 hasta grubunda miyokardın korunmasını, antegrad veya antegrad + retrograd kombine kan kardiyoplejisi ve sadece antegrad kristaloid kardiyopleji uygulayarak karşılaştırdılar. Özellikle reoperasyon gerektiren yüksek riskli hasta grubunda antegrad/retrograd kombine kan kardiyoplejisinin morbitideyi azalttığını gözlemlediler ve bunu koroner sinüs yoluyla perfüze edilen kan kardiyopleji solüsyonunun daha uniform dağılımına bağladılar.

d. Simultane antegrad / ven greft kardiyopleji uygulaması:

Simultane ve alterne kardiyopleji yöntemleri antegrad ve retrograd kardiyopleji yöntemlerinin modifiye edilerek birlikte verilmesi esasına dayanmaktadır. Bu yöntemler aslında bir çeşit kombine kardiyopleji yöntemidir. Simultane antegrad/ven greft kardiyopleji yönteminde antegrad yoldan kardiyopleji verilmesine ilaveten distal anastomozları tamamlanan her safenden ek kardiyopleji verilir. Alterne kardiyopleji yönteminde ise retrograd kardiyoplejiye ilaveten distal anastomozu tamamlanmış olan safen ven greftlerin proksimalinden ek kardiyopleji verilir.

2.1.5.2.4. Kardiyopleji Stratejileri:

Kardiyoplejisi strateji üzerinde, perfüzyonun klinik sonuçlarına (hemodinamik performans, inotrop kullanımı, infarkt oranı, mortalite) veya enzim seviyelerine (miyokard hasarının duyarlı bir işaretçisi olan troponin) bakmak suretiyle çok sayıda çalışma yapılmıştır.

Genellikle uygulanan kardiyopleji uygulamaların 3 başlıkta inceleyebiliriz;

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

Bu protokolde; 20-40 mEq/litre potasyum içermekte olan kardiyopleji solüsyonları 15-20 ml/kg dozunda verilmek üzere hazırlanır. Verilmesi planlanan kardiyopleji

solüsyonları kristalloid olarak seçilebileceği gibi, 1 birim kristalloid, 4 birim kan olacak şekilde kan kardiyoplejisi de olabilir.

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

İdame kardiyopleji, zamanla hipoterminin ve verilen kardiyoplejik solüsyonun yıkılmasına neden olan koroner arteriyel sistem dışındaki kardiyak kollaterallere (bronşiyal, perikardiyal vb) yönelik olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla yaklaşık olarak 20 dakikalık sikluslar halinde 1/3 kardiyopleji dozu soğuk ya da ılık olarak, antegrad, retrograd, kombine ya da koroner greft yoluyla verilmektedir. Kardiyoplejinin seri tekrarları sonucu potasyum düzeyinde yükselme olabileceği göz önünde bulundurulmalı ve idame safhasında verilecek olan potasyum dozu 10-20 mEq/litre olacak şekilde ayarlanmalıdır. İdame olarak verilecek kardiyopleji sadece kardiyak arrestin devam etmesini sağlamakla kalmaz, aynı zamanda hipoterminin korunmasını, metabolitlerin ortamdaki uzaklaşmasını ve yaratacağı hiperosmolarite ile miyokardiyal ödem oluşumunun önlenmesini sağlar.

En son olarak hot-shot safhasında 1/3 doz kardiyopleji, 50-80 mmHg basıncı aşmayacak şekilde, ılık-sıcak olarak verilmektedir. Teoh ve arkadaşları yapmış oldukları bir çalışmada, kros klemp kaldırılmadan hemen önce verilen sıcak kan kardiyoplejisinin aerobik metabolizmayı düzelterek diyastolik kompliyansı arttırdığını saptamışlardır (56,57). Bu etki esasen ısıya bağlı olarak miyokardiyal respirasyonun ve enerji üretiminin daha erken dönemlerde başlamasına dayanır. Hot-shot uygulanan hastalarda, uygulanmayan hastalara göre ATP ve glikojen seviyeleri daha yüksek seviyelerde bulunmuş ve işlemin miyokardiyal metabolizmayı arttırdığı gözlenmiştir (58,59).

Genel olarak tüm stratejilerde, özellikle sağ koroner arter hastalığı olanlarda, sağ ventrikül koruması istenen düzeyde değildir. Özellikle retrograd kardiyopleji uygulamasında sağ ventrikül istenilen düzeyde korunamamaktadır. Bu nedenle kan

kardiyoplejisinin antegrad ve retrograd kardiyopleji tekniği ile kombine uygulanması en iyi yöntem gibi görünmektedir.

2.2. MİYOKARDİYAL HASARIN DEĞERLENDİRİLMESİNDE KULLANILAN PARAMETRELER:

2.2.1. Miyokardiyal İskeminin Belirteçleri:

2.2.1.1. Troponin I (TnI, TropI)

2.2.1.2. Kreatinin Kinaz-Mb (CKMB)

2.2.1.3. İskemi Modifiye Albumin (IMA)

2.2.1.4. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

2.2.1.5. İntrasellüler Adhezyon Molekülü 1 (ICAM-1)

2.2.1.6. İnterlökin 1 (IL-1), Tümör Nekroz Faktör α (TNF α)

Biyokimyasal belirleyici olarak 1954 yılında serum glutamik oksaloasetik transferaz (SGOT) düzeyi ölçüm yöntemi geliştirilmiş, bunu 1957 yılında laktat dehidrogenaz (LDH), 1966 yılında da kreatin kinaz (CK) takip etmiştir (60). Yaklaşık 20 yıl önce kreatin kinaz-MB (CK-MB) miyokard hasarının biyokimyasal tanısında altın standart olarak ortaya çıkmış ve günümüze kadar önemini sürdürmüştür (61). Yakın zamanda CK-MB ve CK-MM' nin doku izoformları, miyogloblin, miyozin hafif ve ağır zincirleri, yağ asidi taşıyıcı proteinler ve enolaz gibi belirleyiciler geliştirilmiş ve son olarak geliştirilen regülatör protein kompleksi olan kardiyak troponinlerin (T, I ve C) açık kalp cerrahisi yada non-kardiyak cerrahi sırasında oluşan miyokard hasarını belirlemede değerli bir yöntem olduğu bildirilmiştir (62,63)

Bu biyokimyasal markırlara ek olarak IMA, BNP, TNF- α , IL-1 ve SICAM son yıllarda kullanılmaya başlanılan miyokardiyal hasara duyarlı bizimde çalışmamızın temelini oluşturan yeni belirteçlerdir.

2.2.1.1. Troponinler:

Troponinler (TnI ve C) çizgili kaslarda bulunan regülatör proteinlerden salınan ezimlerdir. Troponinler kalp kasında kas hücrelerine sıkı bir biçimde bağlı olduklarından dolayı kandaki düzeyleri oldukça düşüktür (64). Akut miyokardiyal hasarda seruma bifazik

salınım söz konusudur. Hücredeki troponinin sitoplazma orjinli olduğu tahmin edilmektedir. Memran fonksiyon kaybından sonra 3-5 saat içerisinde salınır. Troponin salınımının 5 gün ve daha fazla süre sonraki devamından (geç faz) hücre ölümü ve kontraktil yapının yıkımı sorumludur. Troponinlerin CKMB' ye göre tanısıl değeri çok daha yüksektir (65).

Kas ve iskelet kaslarında bulunan troponin molekülleri birbirinden aminoasit ve immunolojik yapılar açısından farklılık gösterir. Bu nedenle kardiyak troponinler miyokard hasarının gösterilmesi açısından spesifiktirler. Dolayısı ile Troponin-I; KPB sırasında kardiyak arrest sonrası gelişen miyokardiyal hasarın gösterilmesinde, yüksek spesifitesi ve sensitivitesi olan önemli bir markırdır. Perioperatif miyokardiyal hasar gibi postoperatif kardiyak performansın da iyi bir göstergesidir (66). Kardiyak troponin I düzeyi miyokard hücre ölümünden sonra 4 saat içinde yükselmeye başlar. 48 saat boyunca yüksek seviyede kalır. Kanda yaklaşık yedi gün boyunca tespit edilebilir (17).

2.2.1.2. Kreatinin Kinaz-Mb (CKMB)

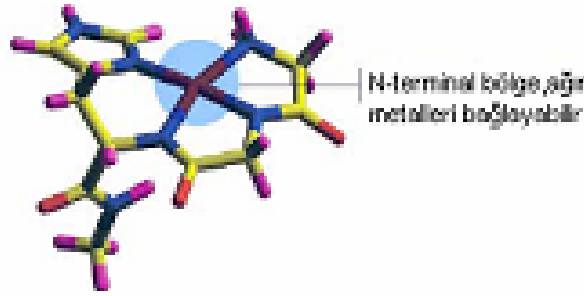
CKMB kalp hücrelerinde bulunan miyokardiyal hasarı gösteren spesifik sensitif bir markırdır. Renal ve hepatik kan akımındaki değişikliklerden etkilenmez. Klap cerrahisine giden hastaların büyük bir kısmında CKMB ilk 6-8 saat de salınmaya başlar ve 3-4 günde normal seviyelere düşer. Kardiyak cerrahide CKMB seviyeleri miyokard hasarı ile orantılı olarak yükselir (67).

2.2.1.3. İskemi Modifiye Albumin (IMA)

İMA son yıllarda kullanılmaya başlanılan yeni bir belirteçtir. İMA' nın akut koroner sendromlarda acil servislerde miyokardiyal iskemi tanısında kullanılabileceği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (69, 70, 71, 72). İskemi modifiye albumin bu konuda FDA onayı da almıştır. İskemi modifiye albumin iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir.

İnsan serum albumini (İSA) 585 aminoasit içeren ve 66,500 Dalton ağırlığındadır ve peptid yapısındadır. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamak, bir takım metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemek olarak açıklanabilir (73). İSA sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir (Şekil 2). Bir çok çalışmada

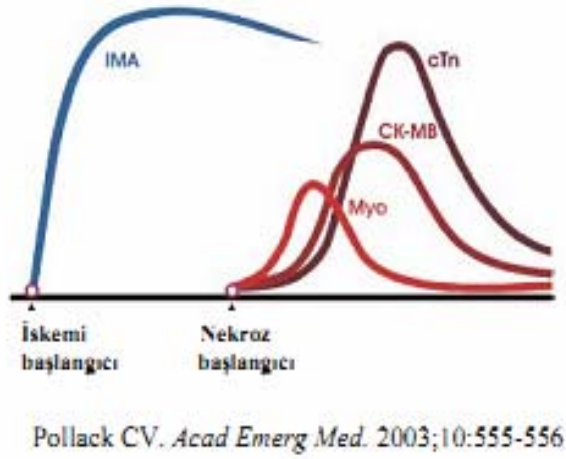
primer olarak Cobalt, Bakır ve Nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (74).



Şekil 2: Normal insan serum albuminin biyokimyasal yapısı

Fakat iskemi durumunda serbest radikallerin etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin (H_2O_2 , OH^- , O_2^-) oluşması gereklidir. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. İMA oluşmasında daha çok OH^- (Hidroksil) serbest radikalının etkisi olduğu tahmin edilmektedir (75). Normal insan serum albumininde hidroksil radikalının etkisiyle N-Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve bu durumda iskemi modified albumin olarak isimlendirilir (76). İskemi modifiye albumin göğüs ağrısı başladıktan dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda tespit edilebilir (77). N terminal bölgesi yapısal olarak değişikliğe uğramış İMA' nın normal insan serum albuminin aksine serbest metalleri bağlama kapasitesi çok düşüktür. İnsan serum albumini invivo hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı sonucu değişikliğe uğramaktadır (78). İskemik bölgede kanlanmanın azalması sonucunda anaerobik metabolizma serbest metallerin indirgenmesi ve süperoksid dismutaz enziminin katalizör etkisiyle serbest oksijen radikallerinin oluşmasına neden olur (79) (şekil 3).

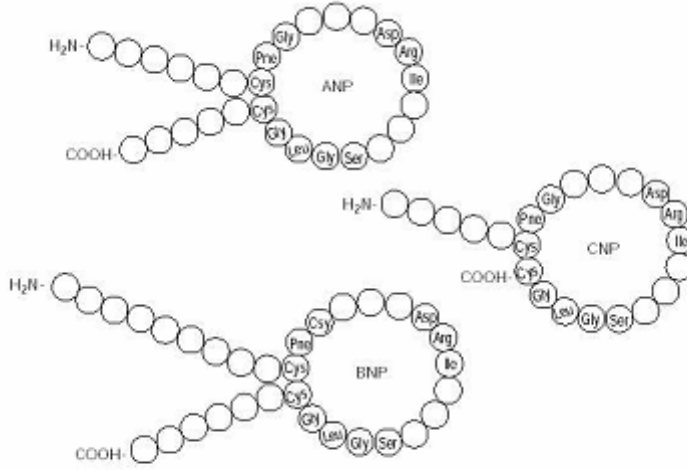
Kardiyak biyokimyasal markerler olan CK-MB, troponin veya miyogloblin daha çok hücrel nekroz göstergeleridir fakat miyokardial iskemi göstergesi değillerdir. İskemi modifiye albumin son yıllarda kardiyak iskemi belirtici olarak değerlendirilen ve sürekli üzerinde araştırmalar yapılan bir protein yapıda bir moleküldür. Akut koroner sendromlarda serumda yükselir (76,81). İMA akut koroner sendromlarda miyokardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda USA Food and Drug Administarition (FDA) lisansı almıştır. Akut koroner sendromlar için duyarlılığı % 82 CI (74–88) olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde % 95 CI (95–98)' lik bir duyarlılığa sahiptir (82). Yapılan çalışmalarda İMA için normal değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (79, 81, 82).



Şekil 5: Kardiyak belirteçlerin zamansal değişimi

2.2.1.4. Brain Natriüretik Peptid (BNP)

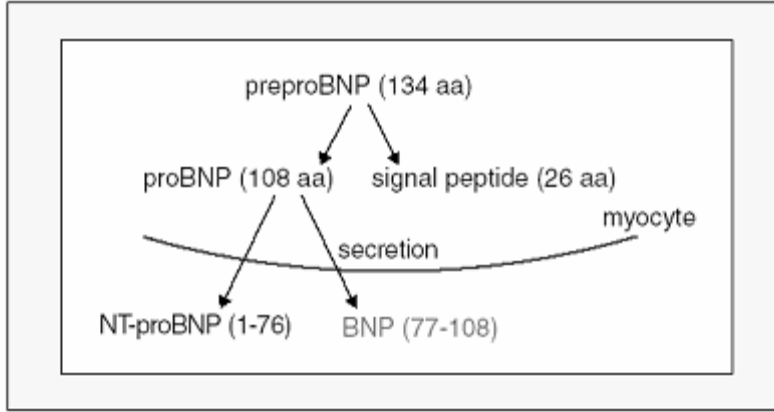
Kalbin bir endokrin fonksiyona sahip olduğu şüpheleri yaklaşık olarak 50 yıl önce atriyumların dilatasyonu ile natriürez olduğunun gösterilmesiyle doğmuştur (83). Atriyal miyositlerde elektron mikroskobu ile endokrin hücrelerdekine benzer intraselüler granüllerin gösterilmesi kalbin endokrin bir organ olabileceği fikrini desteklemiştir (84). 1988 yılında Sudoh ANP benzeri bir natriüretik peptidin domuz beyinde varlığını göstererek beyin (brain) natriüretik peptid (BNP) adını vermiştir (85). Takip eden araştırmalarda BNP nin kardiyakmiyositlerde sentezlendiği ve ANP ile aynı periferik reseptörleri paylaştığı gösterilmiştir (86). Bilinen diğer natriuretik peptid olan C-tipi natriuretik peptidin (CNP) kardiyak fonksiyonlara olan etkisinin ise minimal olduğu ve farklı bir mekanizma ile etki gösterdiği düşünülmektedir. Natriüretik peptid ailesinin yapısı şekil 6' da gösterilmiştir.



Şekil 6: Kardiyak natriuretik peptidlerin yapısı. Belirtilen aminoasitler her üç peptidde ortak olarak bulunmaktadır. ANP= Atrial natriuretik peptid, BNP= Brain natriuretik peptid, CNP= C tipi natriuretik peptid.

2.2.1.4.1.BNP Sekresyonu:

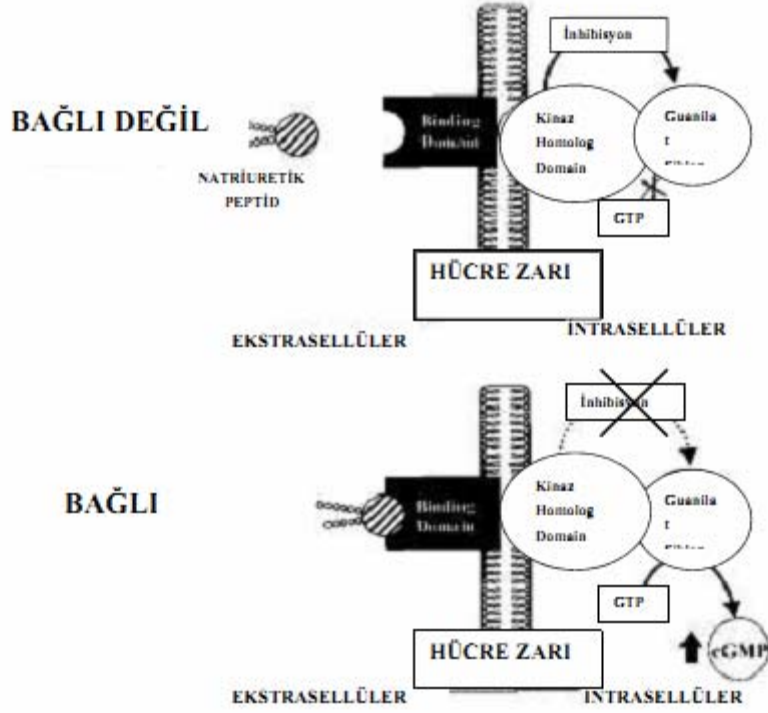
Dolaşımdaki BNP' nin majör kaynağı kardiyak miyositlerdir. Hem ANP hem de BNP salınımı için asıl uyarıcı duvar gerilimidir (wall stress) (87). Artmış duvar gerilimi pek çok kardiyak hastalığın ortak paydası olması nedeni ile dolaşımdaki BNP düzeyleri bu hastalıkların “klinik markır”ı olarak hizmet edebilir. ANP ile BNP depolanması ve salınımı arasında açık farklılıklar mevcuttur. ANP atriyal granüllerde depolanır ve atriyal gerilme ANP granüllerinin hızla boşalmasına yol açar. Peptidin de novo sentezi dikkate alındığında ise ANP geni göreceli olarak yavaş aktive olur. Bunun tersine BNP hücrelerde granüllerde sadece az miktarda depolanır ve peptid sekresyonunun artışı BNP geninin aktivasyonuna bağlıdır. Bununla beraber ANP ile karşılaştırıldığında BNP gen aktivasyonu daha hızlı olur. BNP nin kardiyak myositlerden sekresyonu şekil 7’ de özetlenmiştir.



Şekil 7: Brain natriüretik peptidin (BNP) kardiyak myositten sekresyonu. aa= aminoasit, NT-proBNP= N-terminal proBNP

2.2.1.4.2.BNP Fizyolojik Etkileri:

BNP' nin fizyolojik etkileri intakt organizmaya BNP injeksiyonu, hücre ya da organlara artan konsantrasyonlarda BNP uygulanması veya aşırı BNP ekspresyonu yapan genetik fare modelleri oluşturularak araştırılmıştır. Bu çalışmalarda BNP ANP' ye benzer şekilde natriüretik reseptör tip A ile bağlanarak intraselüler cGMP yapımına neden olur (Şekil 8). Sonuç olarak biyolojik etkiler diürez, vazodilatasyon, renin ve aldosteron üretiminin inhibisyonu, kardiyak ve vasküler miyosit büyümesinin inhibisyonu şeklinde gerçekleşmektedir. BNP aşırı salgılayan transgenik fare modelinde ise sistemik hipotansiyon ve kemik malformasyonları gözlenmiştir. BNP üretimi tamamen durdurulmuş fare modelinde ise kardiyak fibrozis gözlenmiş ancak hipertansiyon gelişmemiştir. Bu durum kardiyak fibroblastlarda ayrı bir BNP reseptörü olduğu spekülasyonlarını doğurmuştur.



Şekil 8: Natriüretik peptid reseptör A' nın yapısı. Normalde reseptörün kinaz homolog domain kısmı guanilat siklaz inhibe ederek cGMP oluşumunu baskılar. Natriüretik peptid reseptörüne bağlandığında kinaz homolog domain baskılanır ve guanilat siklaz aktive olur. Bunun sonucunda cGMP oluşarak hücre içindeki etkilerini gösterir.

2.2.1.4.3. Moleküler Özellikler:

İnsan BNP' si kalpte 108 aminoasit içeren öncü BNP “pro-BNP” şeklinde patlamalar-ani salınımlar şeklinde üretilir. Daha ileri işlemlerle biyolojik olarak aktif, olgun 32-aminoasit BNP molekülü salınır. Bu fragman BNP öncüsünün C-terminal zincirine tekabül ederken, geriye kalan 76 aminoasitten oluşan fragman N-terminal fragmandır “NT-proBNP”. Biyolojik olarak aktif BNP, intakt 108 aminoasit pro-BNP ve prohormonun geri kalan kısmı NT-proBNP üçü birden plazmada dolaşımda bulunurlar ve immünoassay testleri ile ölçülebilirler. Normal kişilerde NT-proBNP ve BNP plazma konsantrasyonları benzerdir. Her ikisi de devamlı şekilde kalpten salınırlar ve pikomolar konsantrasyonlarda sağlıklı insanların venöz kanlarında saptanırlar. Natriüretik peptidler birçok dokudan kısmi şekilde temizlenmektedir; bu temizlenme hızı natriüretik peptidlerin yarı ömrünü göstermektedir.

BNP' nin yarı ömrü yaklaşık 23 dakika kadardır. Metabolik temizlenme hızı 5,8 lt/dk'dır (88). NT-proBNP vücuttan daha yavaş temizlenmektedir. Bu özellik de NT-proBNP' nin yarı ömrünün daha uzun olmasında etken olarak sorumlu tutulmaktadır. NT-proBNP' nin yarı ömrü 60–120 dakika arasında değişebilmektedir.

2.2.1.4.4. BNP ile Kardiyak Patolojiler Arasındaki İlişki:

a. Konjestif kalp yetmezliği: Konjestif kalp yetmezliği gelişmiş ülkelerde gittikçe büyüyen bir problem haline gelmektedir. Akut olarak ortaya çıktıktan sonra hastaların % 40' ı kadarı bir yıl içinde kaybedilir. BNP, ventrikülden salındığı için sol ventrikül disfonksiyonunu daha iyi göstereceği savunulmuştur. Serum BNP düzeyi sol ventrikül disfonksiyonunu belirlemede oldukça sensitiftir ve sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti arttıkça BNP düzeyi de yükselir. BNP nin konjestif kalp yetersizliği tanısındaki yeri sağlamlaşmıştır ve BNP, tanı ile birlikte prognoz tayini ve tedaviye cevabı değerlendirmede kullanılmaya başlanmıştır (89). BNP kan düzeyinin sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile ters orantılı olduğu bilinmektedir (90, 91, 92)

b. Kardiyopulmoner baypas ve koroner arter cerrahisi: Açık kalp ameliyatlarında aorta kros klemp konulduktan sonra serum BNP değerlerinde düşüş olduğu klemp açıldıktan beş dakika sonra BNP salınımında artış başladığı ve bu artışın kardiyopulmoner baypas sonlandırıldıktan sonrada devam ettiği bildirilmiştir (93, 94, 95). Koroner baypas girişimlerinde postoperatif yüksek BNP değerleri, atriyal fibrilasyon ve plevral efüzyon ile de beraberlik göstermektedir. Geniş hiberne dokuya sahip hastaların revaskülarizasyondan en büyük yararı görmesi ve buna bağlı kalp yetmezliği şikâyetlerinin gerilemesi, dolayısı ile yaşam şansının artması beklenir (96). Koroner arter baypas girişimi sonrası erken dönemde BNP düzeylerinde artış saptanmış fakat bunun nedeni tam olarak çözülmemiş isede minör perioperatif miyokard iskemisinin sebep olduğu postiskemik disfonksiyonun sensitif göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (97, 98, 99). Preoperatif yüksek BNP değerlerinin koroner arter bypass için yüksek risk göstergesi olabilir. Sarıbulbul ve arkadaşları (94) yaptıkları çalışmada preoperatif BNP seviyesi ile kros klemp zamanı ve postoperatif inotrop ihtiyacı arasında anlamlı bağlantı bulmuşlardır. Bu çalışmada preoperatif yüksek BNP seviyelerine sahip hastalarda kros klemp sürelerinin daha uzun olduğu belirtilmiştir. Yüksek BNP seviyeleri ve uzamış kros klemp süresinin her ikisi de koroner arter hastalığının yaygın olması ile ilgilidir.

c. Koroner arter hastalığı: Koroner arter hastalığında iskemik hasarı saptamak için kreatin kinaz, kreatin kinaz MB fraksiyonu, laktat dehidrogenaz ve troponinler gibi biyokimyasal endikatörlere başvurulmaktadır. Tüm bu endikatörlerin ortak özelliği hasar görmüş hücrelerden salınmış olmalarıdır. BNP ise bunlardan farklı olarak sadece ölmüş kas hücrelerinden değil ventrikül yüzey geriliminin artması sonucu canlı kas hücrelerinden de salınmaktadır. Buradan yola çıkarak BNP' nin koroner arter hastalığında iskeminin ciddiyetini daha doğru olarak yansıtacağı varsayılmıştır (100). BNP' nin bu özelliği ortaya konulduktan sonra çeşitli klinik çalışmalarla BNP' nin koroner arter hastalığında prognoz ile ilişkisi araştırılmıştır. Kikuta ve arkadaşlarının (101) yaptıkları klinik çalışmada, göğüs ağrısı ile başvuran hastalar üç gruba ayrılmış ve kararsız anjina pectoris grubunda BNP değerlerinin stabil anjina bulunan hastalardan ve kontrol grubundan daha yüksek olduğu görülmüştür. Daha sonra yapılan çok sayıda klinik çalışmada BNP' nin akut koroner sendromda önemli bir prognostik değer taşıdığı anlaşılmıştır (102, 103). Omland ve arkadaşları akut koroner sendromlardaki erken dönem BNP yüksekliğinin kısa ve uzun dönem mortaliteyi arttırdığını göstermiştir (104). Yine Omland ve arkadaşlarının 4 yıllık takip sonucunda akut koroner sendromlarda ilk üç günde bakılmış BNP düzeyi yüksekliğinin uzun dönem mortaliteyi göstermede bağımsız risk faktörü olduğunu göstermiştir (104).

2.2.1.4.5. BNP' nin Normal Değerleri Ve Ölçüm Sistemleri:

Serum BNP düzeyinin normal kabul edilen değerleri ölçülen natriüretik peptid türü ve seçilen hasta grubuna göre değişmektedir. Kronik kalp yetersizliği yönünden değerlendirilen hastalarda ölçülen serum BNP değeri 125 pg/ml altında olması durumunda kalp yetersizliği tanısı kuşkuludur ve yüksek olasılıkla kardiyak fonksiyon bozukluğu dışlanır (negatif tanısal değeri $\geq$ % 97) (105, 106). BNP değeri 125 pg/ml üzerinde olması durumunda kardiyak fonksiyon bozukluğu düşünülmelidir (105, 106) . Acil servise nefes darlığı ile başvuran hastalarda akut kalp yetersizliği tanısında BNP serum düzeyine bakıldığında 300 pg/ml altında kalp yetersizliği tanısından uzaklaşılırken, 300-1800 pg/ml arasında kalp yetersizliğinden kuşulanılır ve 1800 pg/ml üzerinde kalp yetersizliği tanısı kesinleşmektedir (107).

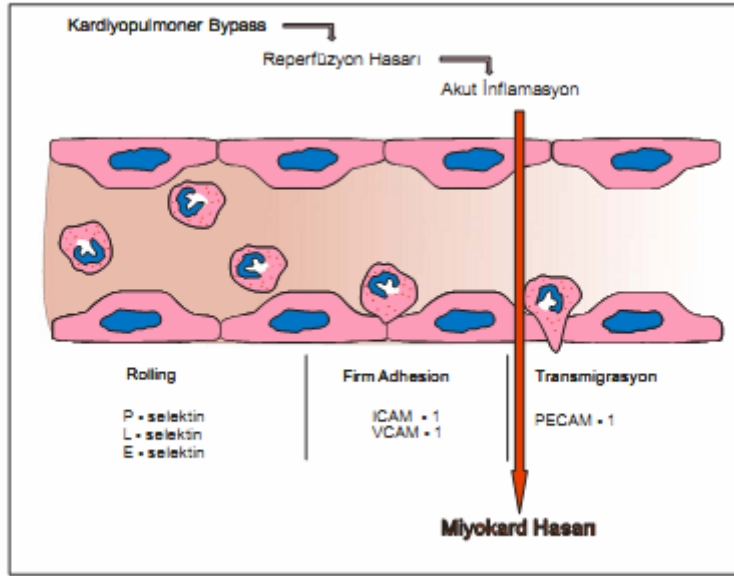
BNP' nin alt tipi olan NT-proBNP daha uzun ömürlü ve kararlı bir serum düzeyine sahiptir, gece ve gündüz varyasyon göstermez. Ayrıca bu test hızlı bir şekilde çalışılabilmektedir. Ancak bu testin en önemli sıkıntısı NT-proBNP' nin daha çok renal yol

ile atılmasından dolayı böbrek fonksiyonları bozuk olan hastalarda BNP' ye göre daha kullanışsız olmasıdır (100).

2.2.1.5. İntrasellüler Adezyon Molekülü 1 (ICAM-1):

İskemi-reperfüzyon patofizyolojisi endotel hücreleri ile lökositler arasındaki bir dizi olayı içerir (108). Aktive lökositlerin ve koroner vasküler endotel hücrelerinin iskemi ve reperfüzyon sırasında kardiyak doku hasarının gelişmesinde çok önemli rol oynadığı kanıtlanmıştır. Bu hücrelerin her ikisi arasındaki etkileşim onların yüzeyi üzerinde adezyon moleküllerinin ekspresyonunu gerektirir. Lökosit adhezyonunda rol alan immunoglobuline süper ailesi intersellüler adhezyon molekülleri (İCAM), vasküler adezyon molekülleri (VCAM), platelet – endotelial hücre adezyon marker (PECAM) ve mukozal adresin-1 (Mad-cam-1) dir. ICAM' lar endotelial hücreler, makrofajlar ve epiteliyal hücreler üzerinde sürekli olarak ekspresse edilir. Hücreler sitokinler tarafından aktive olduğu zaman hücre yüzeyi üzerinde onların ekspresyonu artar.

Endotel aktive olduğu zaman, çok aşamalı bir süreç sonunda nötrofil adezyonu oluşur. Hasarı takiben vazodilatasyon meydana gelir ve kan akımı yavaşlar. Ardından damar içinde önceleri asellüler olan periferel zonda lökositler görülmeye başlar; bu olaya marjınasyon denir. Nötrofiller adhezyon molekülleri aracılığı ile endotelial hücrelerle ilişkiye geçerek endotelial yüzey üzerinde yuvarlanırlar (Rolling). Yuvarlanma evresinin başlangıcındaki bu adhezyon molekülleri selektinlerdir. Yuvarlanmada selektinlerin ekspresse edildiği inflamasyon alanındaki endotel yüzeyinde nötrofillerin lokalize olduğu görülür. Bu etkileşim düşük afiniteli bağlanma durumu gibi tanımlanır. Yeterli sayıda nötrofil yangısal alana lokalize olduktan sonra, yüksek afiniteli bağlanma durumu (Firm Adhesion) lökositler üzerindeki integrinler ve endotelial hücreler üzerine lokalize olan immunoglobulin süper ailesi (ICAM-1,2 ve VCAM-1) arasında meydana gelir (109). Bu yüksek afiniteli bağlanmadan sonra, dokuya transendotelial lökosit migrasyonu meydana gelir. Bu transmigrasyon asıl PECAM-1 tarafından stimüle edilir (110) ve transmigre olan lökositler nonspesifik doku yıkımına neden olur (Şekil 9).



Şekil 9: İnflamasyonda Adhezyon Moleküllerinin Rollerini

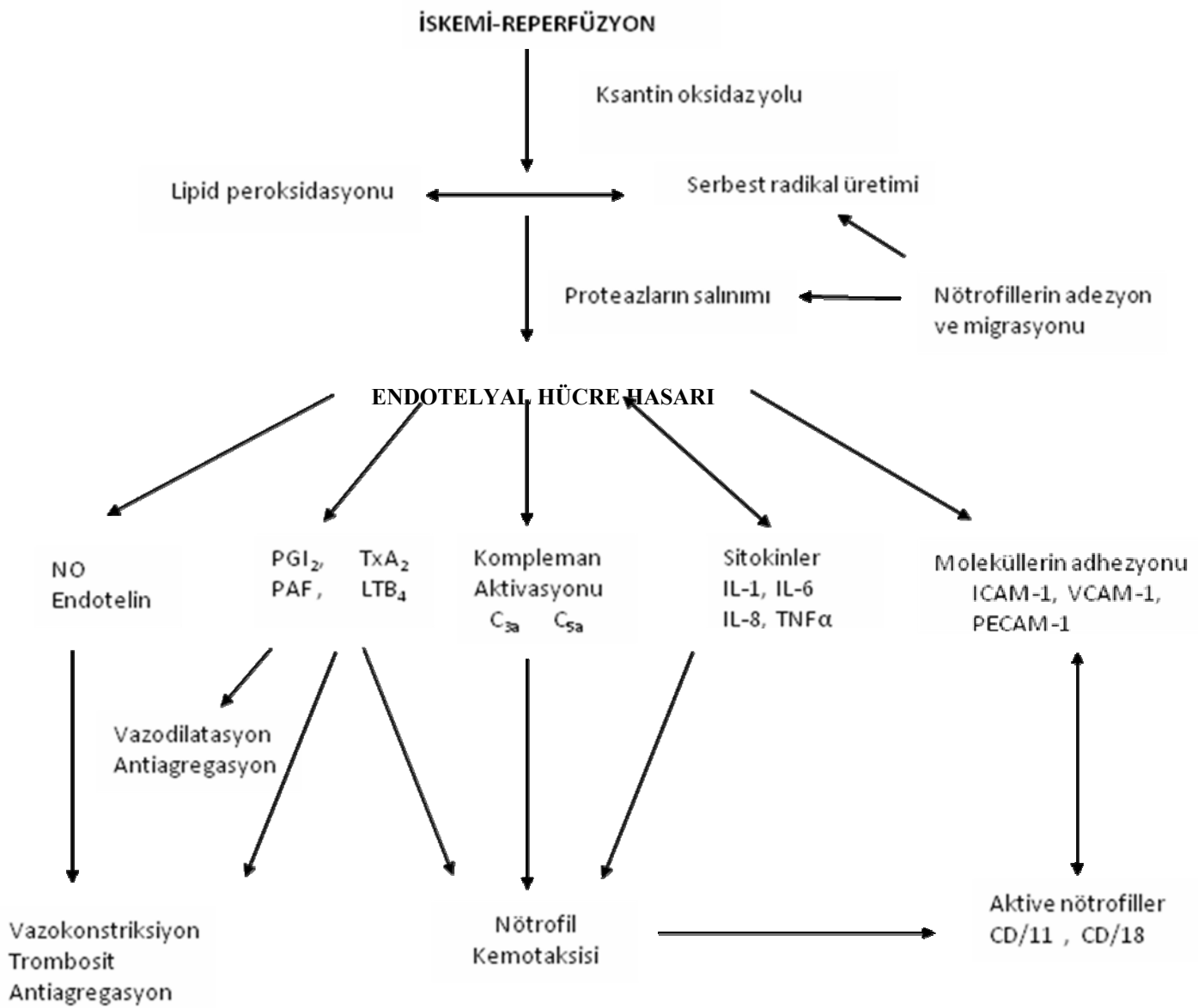
Histolojik incelemelerle nötrofil aracılı reperfüzyon hasarında aktive nötrofiller tarafından salınan yüksek enerjili serbest oksijen radikallerinin hücre membranının yıkımına, hücresel disfonksiyona, ödeme ve hücre ölümüne kısmen aracılık ettiği gösterilmiştir (111). Bu sonuçlar klinik seviyede stunning ve hücresel düzeyde ise miyokardial eksitasyon – kontraksyonda uyumsuzluk şeklinde görülür ve intraselüller kalsiyum artışına katkıda bulunur.

Angina pectoris atakları, akut miyokard enfarktüsü ve CABG sırasındaki reperfüzyonu içeren belirli patolojik durumlarda, plazma PNL (polimorfonükleer lokositler) ve endotel hücre aktivasyonu yapabilen çeşitli stimuluslar içerir (112). Bu durumlarda PNL ve endotel hücrelerinin adezyon molekülleri onların aktivasyonu üzerine bu hücrelerin her ikisi tarafından kan sirkülasyonu içine salınır ve soluble formlarda orada belirlenir. Onlar miyokardiyal hasara immunolojik yanıtı içerebilir (113) ve onların plazma düzeyleri iskemik miyokardiyumun reperfüzyonu sırasında PMN ve endotellerin aktivasyon yoğunluğunu gösterebilir (114). Dolayısı ile bizim bu çalışmadaki amacımız kardiyopulmoner baypas ile açık kalp cerrahisi uygulanan yetişkin hastalarda miyokardın korunmasında antegrad, antegrad/retrograd kardiyopleji tekniklerini kullanarak iskemi ve reperfüzyon injurisinde oluşan akut inflamasyonda rol oynayan soluble ICAM-1 adezyon molekülünün düzeyindeki değişiklikleri saptamak, elde edilecek sonuçlara göre her iki kardiyopleji tekniği arasında miyokard korunmasında farklılıklar olup olmadığını moleküler düzeyde ortaya koymaktır.

2.2.1.6. IL-1 ve TNF- α :

İskemik miyokardın reperfüzyonundan sonra inflamatuvar sürecin bir sonucu olarak aktive olmuş nötrofiller reperfüze dokuya invaze olurlar. Lökotrienler, kemotaktik peptidler ve mekanik bozulmaların hepsi nötrofil ve makrofajları aktive etmeye yardımcı olurlar, dolayısı ile aktive olmuş makrofajlar veya mast hücrelerinden IL-1 ve TNF α gibi sitokinlerin salınımı olur.

IL-1 ve TNF α gibi sitokinler ICAM 1, P-Selektin ve E-Selektin' i (Endotelial Lökosit Adezyon Molekülü) uyararak ekspresyonlarını artırıp akut inflamasyona katkıda bulunurlar (115).



Şekil 10: Miyokard iskemi-reperfüzyon hasarının fizyopatolojisi (NO: Nitrik oksit, PGI₂: Prostasiklin, PAF: Platelet aktivatör faktör, LTB₄: Lökotrien B₄, TNF α : Tümör nekroz faktör α , ICAM-1: İntrasellüler adhezyon molekülü 1, VCAM-1: Vasküler hücre adhezyon molekülü, PECAM-1: Platelet endotelial hücre adhezyon molekülü-1)

2.2.2. Hemodinamik Monitorizasyon:

2.2.2.1. Doku Dopler Ekokardiyografi:

Doku Dopler Ekokardiyografi bölgesel ve global miyokardial fonksiyonun kesin değerlendirilebilmesini sağlayan son yıllarda geliştirilmiş ileri bir tekniktir. Bu teknik miyokardiyal iskemi varlığında gelişen sistolik ve diyastolik fonksiyon bozukluğunun saptanması ve kardiyak olay geçirmiş olgularda prognoz belirlenmesinde önemlidir. Doku Dopler tekniği miyokardiyal hareketin derecelendirilmesinde dokudan elde edilen düşük amplitüdlü Dopler frekansındaki kaymaları kullanır (116).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Hasta Seçimi: Bu prospektif çalışma 2011-2012 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde KPB ile elektif KABGO uygulanan 60 hasta üzerinde yapıldı. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi etik kurulundan alınan 28.04.2011 tarih ve 2011/135 sayılı onay sonrası tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı gönüllü onamları alındı. Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1' de 30 hastaya aort kökü yoluyla antegrad ve koroner sinüs yoluyla retrograd kombine kardiyopleji solüsyonu verildi. Grup 2' de 30 hastaya ise sadece aort kökü yoluyla antegrad kardiyopleji solüsyonu verildi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet ayımı yapılmadı. Acil vakalar, EF değeri % 35' in altında olan hastalar ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalardan alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametrelerle beraber öncelikle, IMA (iskemi modifiye albumin), Troponin-I, CK-MB, ICAM-1(interselüler adezyon molekül1), BNP (B-Tipi Brain Natriuretic Peptide), TNF- α (tümör nekroz faktör-alfa) ve IL-1 (interlökin-1) gibi belirteçler bakıldı. Bu markırlardan iskemi modifiye albumin (İMA), ICAM-1 (interselüler adezyon molekül), TNF- α , IL-1, Tpl ve CK-MB düzeylerine; operasyon öncesi indiksiyon sırasında venöz yoldan alınan kan ile koroner sinüse yerleştirilen retrograd kanülden aldığımız pompa öncesi ve pompa sonrası kan örneklerinden bakıldı. Bunlardan farklı olarak IMA' ya post operatif 6. gün alınan venöz kandada bakıldı. Brain Natriüretik Peptid (BNP) ise Pre operatif indiksiyonda ve Post operatif 6. gün alınan kan örneklerinden bakıldı. Pre operatif ve post operatif 6. gün doku doppler ekokardiyografi ile sol ventrikülün her dört duvarından bakılarak hastalar değerlendirildi. Değerlendirme aynı kardiyolog tarafından yapıldı. Sm (Systolic myocardial velocity), Em (Early diastolic myocardial velocity), ICT (İzovolumic contraction time), IRT (İzovolumic relaksasyon time), ET (Ejection time) ölçümleri yapıldı. Bu ölçümlerden MPI (Myocardial performance index) hesaplandı. Standart kardiyak çaplar ve rutin EKO değerleri belirlendi. (EF, PAB...).

3.2. Hastaların Hazırlanması ve Anestezi Protokolü: Tüm hastalara operasyondan 12 saat önce 0,5 mg xanax oral yoldan verildi. Antibiyotik profilaksisi için cerrahi insizyon öncesi 1 gr sefazolin sodyum intravenöz (IV) yoldan yapıldı. Hastalar operasyon odasına alındı, monitörize edildi. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu takibi için pulse oksimetre probu takıldı. Sistemik arteriyel basınç ve arteriyel kan gazı takibi için sağ ya da sol radial artere 20 G branül yerleştirildi. 16–18 G branüllerle uygun periferik damar yolları açıldı.

Anestezi indüksiyonunda etomidate 0,1 mg/kg, fentanil sitrat 2 mcg/kg, roküronyum bromid 0,6 mg/kg IV yoldan uygulandı. Hastalar entübe edildi. Rektal ve/veya nazofarengeal ısı problemleri, foley idrar sondası takıldı. Seldinger tekniği ile sağ internal juguler vene iki yollu ve tek yollu santral venöz kateterler takıldı. Anestezi idamesi için IV infüzyon yoluyla fentanil sitrat 5–10 mcg/kg/h ve aralıklarla kas gevşetici olarak roküronyum bromid 0,15 mg/kg IV yoldan uygulandı. İnhaler anestezik olarak sevofluran kullanıldı.

3.3. Cerrahi Prosedür: Tüm hastalar elektif olarak operasyona alındı. Midsternal insizyon ve median sternotomi yapıldı. Perikard açıldı. LİMA, safen ve uygun vakalarda (nondominant koldan) sol radial arter greftleri hazırlandı. Sonra 300 Ü/kg heparin (heparin sülfat, Liquemin) yapıldı. Asendan aorta ve sağ atrium (tek two-stage kanül) kanüle edildi. Grup 1 ve Grup 2' deki hastaların hepsine antegrad ve retrograd kardiyopleji kanülleri yerleştirildi (Grup 2'ye konulan retrograd kardiyopleji kanülünün amacı koroner sinüsden değerlendirilmek üzere kan örnekleri almaktır). Bunun için önce aort köküne antegrad kardiyopleji kanülü ve sonra transatriyal teknikle koroner sinüse retrograd kardiyopleji kanülü konuldu. Pompa ve membran oksijenatör ile kardiyopulmoner bypass'a (KPB) geçildi. Prime volüm; 1000 ml Isolyt-S, 2,5 ml/kg mannitol, 20 mEq/L sodyum bikarbonat, 5000'ü heparin ile hazırlandı. Pompa non-pulsatil akımla, debi 1,8–2,4 L/dak/m² olacak şekilde ayarlandı. Modere hipotermi (28–32 °C) uygulandı. KPB' da hematokrit % 20–25, ortalama arter basıncı 50–70 mmHg arasında tutuldu. 20 dakikada bir bakılan aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) değerine göre ilave heparin yapılarak ACT 480 saniyenin üzerinde tutuldu. Kross klemp konulduktan sonra; Başlangıçta, 15-20 ml/kg' dan soğuk kan kardiyoplejisi verildi (4 °C). Grup 2' de antegrad yolla verilen soğuk kan kardiyoplejisi ile kalp durduruldu. Grup 1' de ise, aralıklı olarak önce antegrad (kardiyoplejinin 2/3'ü) + sonra retrograd (kardiyoplejinin 1/3'ü) yolla verilen soğuk kan kardiyoplejisi ile kalp durduruldu. İdamede ise, 10-15ml/kg soğuk kan kardiyoplejisi verildi. İdame kardiyopleji, Grup 2' deki hastalara 20 dakika aralıklarla distal anastomozu tamamlanan greftlerin içerisinden ve aort kökünden verilirken, grup 1' de; 20 dakika aralıklarla, hesaplanan kardiyopleji distal anastomozu tamamlanan greftlerin içerisinden, antegrad ve retrograd yolla verildi. Distal anastomozlar tamamlandıktan sonra her iki grubada kross klemp kaldırılmadan önce Hot-Shot (34-36 °C) kardiyopleji solüsyonu verildi. Kliniğimizde kullanılan soğuk kan kardiyoplejisi (4 °C); 500 cc % 0,9 NaCl içerisinde 40 mEq potasyum, % 10' luk 5 cc kalsiyum, 10 cc magnezyum ve 10 mEq

sodyum bikarbonatlı kristaloidli solüsyon ile kan arasında 1/4 oran olacak şekilde hazırlandı. Hot-Shot (sıcak kan) kardiyoplejisi ise; 100 cc % 09 NaCl içerisine 1 ampul $MgSO_4$ +2 ampul $NaHCO_3$ konuldu, bu solüsyon kan ile 1/4 oranında karıştırılarak 34-36 °C olacak şekilde hazırlandı. Her iki grupta da, aort kros klemp zamanı içinde distal anastomozlar yapıldıktan sonra hastalar ısıtıldı ve kalp çalıştırıldıktan sonra proksimal anastomozlar side klemp eşliğinde yapıldı. Sonra pompa desteği azaltılarak çıkıldı. Heparinin her 100' ü için 1 mg protamin sülfat (Protamin 1000; Roche, İstanbul, Türkiye) ile nötralize edildi. Kanülasyonlar sonlandırıldı. Ameliyat bittikten sonra hastalar yoğun bakım ünitesine alındı.

3.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizi: Bütün hastalardan biyokimyasal parameteler için, anestezi indüksiyonu esnasında ve postoperatif 6. günde venöz kan örnekleri alındı. Yine aynı hastalardan intaraoperatif dönemde ise pompa öncesi ve sonrasında retrograd kanül aracılığı ile koroner sinüsten kan örnekleri alındı. Jelli düz biyokimya tüpünde gelen kan numuneleri zaman kaybetmeden 4000 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası serumlar eppendorf tüplerine konulup -70 derecede saklandı. Çalışmalar numuneler tamamlandıktan sonra yapıldı.

3.5. Parametrelerin Çalışma Yöntemleri: Parametreler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında şu esaslara göre çalışıldı;

3.5.1. Herbir hastadan 4 ayrı dönemde kan alındı.

1. Dönem: Operasyon öncesi

2. Dönem: Pompa öncesi

3. Dönem: Pompa sonrası

4. Dönem: Operasyon sonrası (operasyondan 1 hafta sonra hasta taburcu edilirken)

Operasyon öncesinde ve sonrasında hastalardan 10-12 saat açlık sonrası sabah saatlerinde EDTA' lı tüplere ve düz tüplere 10 ml kan numuneleri alındı. Düz tüplere alınan kan numuneleri pıhtılaştıktan hemen sonra bekletilmeden, EDTA' lı tüplere alınan numuneler hemen 4 °C' ye ayarlı soğutmalı santrifüjde 1000 x g'de 15 dakika santrifüj edildi ve serum ve plazmaları ayrıldı. Serum ve plazma örnekleri, plastik ve kapaklı eppendorf tüplere transfer edilerek -70 °C 'de çalışma gününe kadar saklandı. IL-1 β , TNF α , SICAM1 seviyeleri ELİZA yöntemi ile, kütle CK-MB, BNP, Troponin I seviyeleri rutin immunassay metodlarla ölçüldü.

3.5.2. Kullanılan Kimyasallar ve Kitler

- IL-1 β kit (eBioscience)
- TNF α kit (eBioscience)
- SICAM-1 kit (eBioscience)
- CK-MB, BNP, TroponinI (Beckman Coulter)

3.5.3. Serum IMA Düzeyi Ölçümü: İMA seviyesi manuel ölçüldü ve Bar-Or ve arkadaşları tarafından belirtilen metodla analiz edildi. 200 μ l hasta serumu cam tüplere konuldu üzerine sonra 50 μ l % 0.1 lik kobalt klorit eklendi. Sonra bu solüsyon yaklaşık 10 dakika boyunca kobal-albumin bağı oluşumundan emin oluncaya kadar hafif sallamada kaldı. Albumine bağlanmayan kobaltı belirlemek için inkübasyondan sonra ölçüm küvetine 50 μ l ditiyotreitöl eklenerek karıştırıldı ve bu şekilde ditiyotreitölün, albumine bağlanmamış kobalt ile renkli kompleks oluşturulması sağlandı. Oluflan renkli kompleks 470 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü.

3.5.4. IL-1 β Ölçümü: IL-1 β , ELİZA yöntemi ile çalışan eBioScience marka kit kullanılarak (kat no: BMS224/2) ölçüldü. Çalışmaya başlamadan önce örneklerle 4 kat dilüsyon yapıldı. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir: kuyucuklar iki kere yıkama tamponu ile yıkanır. Standartlar, kontrol örnekleri ve serum numuneleri insan IL-1 β antikoru ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. İnkübasyon ve yıkamanın ardından biotin ile işaretli insan IL-1 β antikoru kuyucuklara ilave edildi. İkinci yıkamanın ardından, Streptavidin-HRP konjugatı eklendi. İnkübasyon ve son yıkamanın ardından kalan konjugata, substrat solüsyonu (TMB) eklendi ve reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Böylece, meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar IL-1 β konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart IL-1 β konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin IL-1 β konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı.

3.5.5. TNF α Ölçümü: TNF α , ELİZA yöntemi ile çalışan eBioScience marka kit kullanılarak (kat no:BMS223/4) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi şu şekildedir: kuyucuklar iki kere yıkama tamponu ile yıkanır. Kalibratör ve numuneler insan TNF α antikoru ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. İnkübasyon ve yıkamadan sonra, biotinle işaretli insan TNF α antikoru eklenerek inkübasyona bırakıldı. Yıkamanın ardından

Streptavidin-HRP konjugatı eklendi. İnkübasyon ve son yıkamanın ardından substrat eklendi. Asidik solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Absorbanslar TNF α konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Kalibratörlerin, TNF α konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri işaretlenerek standart eğri çizildi ve standart eğri kullanılarak numunelerin bilinmeyen konsantrasyonları pg/ml cinsinden bulundu.

3.5.6. SICAM 1 Ölçümü: SICAM1, ELİZA yöntemi ile çalışan eBioScience marka kit kullanılarak (kat no:BMS241) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi şu şekildedir: kuyucuklar iki kere yıkama tamponu ile yıkandı. Kalibratör ve numuneler insan SICAM1 antikoru ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. Streptavidin-HRP konjugatı eklendi. İnkübasyon ve son yıkamanın ardından substrat eklendi. Asidik solüsyon eklenerek reaksiyon sonlandırıldı. Oluşan sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda ölçüldü. Absorbanslar SICAM1 konsantrasyonu ile doğru orantılıdır. Kalibratörlerin, SICAM1 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri işaretlenerek standart eğri çizildi ve standart eğri kullanılarak numunelerin bilinmeyen konsantrasyonları ng/ml cinsinden bulundu.

3.5.7. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü: CK-MB, BNP, TroponinI analizleri, Beckman Coulter Unicel DxI-800 marka immün analizörde orijinal Beckman Coulter marka ticari kitleri kullanılarak kemiluminesan yöntemlerle ölçüldü. Kardiyak TnI, bir tanesi 24-40, amino asitlere karşı alkalen fosfataz ile işaretli, diğeri, 41-49. amino asitlere karlı paramagnetik partikül işaretli iki fare monoklonal antikoru kullanmaktadır. Triage BNP test, kantitatif olarak plazma B-Tipi Natriüretik Peptid (BNP) ölçümü yapmaktadır.

3.6. İstatistiksel Analiz: İstatistiksel verilerin analizinde SPSS for Windows v20.0 yazılımı kullanıldı. Hastalardan bir kez ölçülerek elde edilen nümerik değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Student-t Testi (Normal Dağılışa uyanlar) ve Mann-Whitney U Testi (Normal Dağılışa uymayan) kullanıldı. Tüm istatistiksel hipotez kontrolleri $\alpha=0.05$ önem seviyesinde uygulandı, yani $p<0.05$ çıkan sonuçlar anlamlı olarak yorumlandı.

4.BULGULAR

Çalışmaya kardiyopulmoner baypas ile açık kalp cerrahisi uygulanan toplam 60 hasta alınmıştır. Bu hastalar grup I antegrad+retrograd kombine kardiyopleji (n=30) ve grup II antegrad kardiyopleji (n=30) olarak iki eşit gruba randomize edilmiştir. Bu iki gruptaki hastaların preoperatif genel özellikleri tablo 1 ' de sunulmuştur.

Tablo 1: Olguların Preoperatif Klinik Ve Karakteristik Özellikleri

Preoperatif Özellikler	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	P-Değeri
ERKEK/KADIN	24(%80)/6(%20)	21(%70)/9(%30)	0,37
YAŞ (Yıl)	62,27 ± 9,15	60,57 ± 8,26	0,45
SKB (mmHg)	126,13 ± 16,78	124 ± 11,92	0,57
DKB (mmHg)	74,7 ± 9,99	73,33 ± 8,44	0,57
VYA (m ²)	1,85 ± 0,11	1,86 ± 0,19	0,89
DM	14 (%46,17)	11 (%36,17)	0,43
HT	20 (%66,7)	22 (%73,3)	0,57
Hiperlipidemi	15 (%50)	19 (%63,3)	0,30
KOAH	7 (%23,3)	2 (%6,7)	0,15
PAH	3 (%10)	1 (%3,3)	0,30
SİGARA	22 (%73,3)	19 (%63,3)	0,41
KAH (LMCA)	0	3 (%10)	0,07
KAH (İKİ DAMAR)	11 (%36,7)	5 (%16,7)	0,07
KAH (ÜÇ DAMAR)	19 (%63,3)	22 (%73,3)	0,07
EK PROSEDÜR	4 (%13,3)	0	0,11
ANJINA	25 (%83,4)	27 (%90)	0,61
MI	6 (%20)	9 (%30)	0,37

Çalışmamıza dâhil edilen her iki grubun yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımına bakıldığında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05). Antegrad+retrograd kombine kardiyopleji uygulanan Grup 1' deki hastaların yaş ortalaması 62,27 ± 9,15 olup yirmi dördü erkek, altısı kadındı. Antegrad kardiyopleji yöntemi uygulanan Grup' 2 deki hastaların yaş ortalaması ise 60,57±8,26 olup yirmi biri erkek, dokuzu kadındı.

Grup 1' deki olguların dört tanesinde cerrahi girişim gerektiren ek kapak hastalığı bulunurken grup 2'deki olgularda bu düzeyde kapak hastalığı yoktu. İki grup arasında ek kapak hastalığı birlikteliği açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p>0,05).

Grup 1'deki hastaların ortalama sistolik / diyastolik kan basıncı 126,13±16,78 / 74,7±9,99 iken grup 2'deki hastaların sistolik / diyastolik kan basıncı ortalama olarak

124±11,92/73,33±8,44 idi. Her iki grup arasında kan basınçları açısından anlamlı bir fark yoktu.

Olguların sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, periferik arter hastalığı, kronik obstruktif akciğer hastalığı, lezyonlu damar sayısı, anjina ve miyokard infarktüsü açısından karşılaştırıldığında; grup 1' de yirmi iki, grup 2' de on dokuz hastada sigara kullanma öyküsü vardı. Grup 1' de on dört, grup 2' de on bir hastada diyabetes mellitus mevcuttu. Grup 1' de yirmi, grup 2' de yirmi iki hastada hipertansiyon mevcuttu. Grup 1' de on beş, grup 2' de on dokuz hastada hiperlipidemi mevcuttu. Grup 1' de yedi, grup 2' de iki hastada koah mevcuttu. Grup 1' de üç, grup 2' de bir hastada PAH mevcuttu. Lezyonlu damar sayılarına bakıldığında grup 1' de LMCA lezyonu yokken, on bir hastada iki damar hastalığı, on dokuz hastada da üç damar hastalığı vardı. Grup 2' de ise üç hastada LMCA lezyonu, beş hastada iki damar hastalığı ve yirmi iki hastadada üç damar hastalığı vardı. Gruplar arası anjina ve MI hikâyeleri açısından bakıldığında; grup 1' de yirmi beş, grup 2' de yirmi yedi hastada anjina mevcuttu. Grup 1' de altı grup 2' de dokuz hastada MI hikâyesi mevcuttu. Her iki gruptaki olguların preoperatif klinik ve karakteristik özellikleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ($p>0,05$).

Her iki gruptaki olguların preopertif eko kardiyografi ve doku dopler değerleri karşılaştırıldığında (tablo 2' de sunulmuştur);grup 1'in ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) 50,5±8,94 iken, grup 2'nin ortalama EF' si 56,17±8,10 idi. İki grup arasında doku dopler parametreleri içinde yer alan Sm değerine bakıldığında; grup 1'de 7,98±1,96 iken, grup 2' de 9,36±2,22 idi. Bu iki değer istatistiksel olarak anlamlı idi ($p<0,05$). Buna göre grup 2' deki hastaların grup 1' deki hastalara göre preoperatif kardiyak sistolik fonksiyonlarının daha iyi olduğu izlendi. Diğer ekokardiyografik ve doku dopler verileri açısından bakıldığında her iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Tablo 2: Olguların Preoperatif Ekokardiyografi Ve Doku Dopler Değerleri

Eko/Doku Dopler	Grup1 (n=30)	Grup2 (n=30)	P-Değeri
LVDS1	5 ± 0,60	4,99 ± 0,57	0,93
LVSS1	3,17 ± 0,65	3,18 ± 0,68	0,97
IVS1	1,10 ± 0,16	1,04 ± 0,13	0,16
PW1	1,00 ± 0,20	0,98 ± 0,16	0,60
EF1	50,50 ± 8,94	56,17 ± 8,10	0,01
BEDV1	157,93 ± 48,36	171,07 ± 65,87	0,38
BESV1	79,37 ± 33,44	74,97 ± 34,10	0,62
LA1	3,69 ± 0,39	3,83 ± 0,49	0,23
EDZ1	190,97 ± 46,47	207,43 ± 49,05	0,19
Em1	8,43 ± 2,80	8,47 ± 2,86	0,95
Am1	9,50 ± 3,25	10,75 ± 4,16	0,20
EAoran1	1,08 ± 0,66	0,84 ± 0,28	0,08
EEmoran1	9,55 ± 4,26	8,27 ± 3,44	0,21
Sm1	7,98 ± 1,96	9,36 ± 2,22	0,01
ICT1	55,77 ± 11,27	57,00 ± 12,17	0,69
IRT1	57,87 ± 13,68	56,40 ± 12,71	0,67
ET1	277,10 ± 40,88	280,60 ± 47,77	0,76
PAB1	26,93 ± 4,37	24,70 ± 4,84	0,07
mpi1	0,42 ± 0,11	0,42 ± 0,11	0,98

Her iki grubun preoperatif biyokimyasal laboratuvar değerleri aşağıda tablo 3’ de sunulmuştur. Bu parametreler açısından istatistiksel olarak gruplar arası anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$).

Tablo 3: Olguların Preoperatif Laboratuvar Değerleri

Laboratuvar	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	P-Değeri
WBC	8,69 ± 2,23	8,22 ± 2,53	0,45
HTC	40,62 ± 6,06	38,81 ± 5,13	0,22
KREA	0,96 ± 0,25	0,85 ± 0,21	0,06
AST	35,90 ± 17,67	34,37 ± 18,28	0,74
TKOL	165,30 ± 55,11	158,97±53,27	0,65
HDL	33,30 ± 8,63	32,57 ± 9,84	0,76
LDL	102,97 ± 32,30	97,97 ± 44,79	0,62
TRIG	180,67 ± 129,53	150,20 ± 93,54	0,30
BNP1	240,57 ± 363,73	148,60 ± 140,58	0,20
TROP1	0,09 ± 0,18	0,29 ± 0,66	0,13
CKMB1	1,54 ± 0,72	2,10 ± 1,72	0,11
IMA1	1,38 ± 0,09	1,42 ± 0,10	0,11
IL1	19,51 ± 3,09	19,40 ± 3,84	0,89
SICAM1	361,43 ± 107,28	343,53 ± 106,69	0,52
TNFα	18,99 ± 5,55	17,45 ± 0,59	0,14

Tablo 4’ de sunulmuş olan olguların peroperatif dönemde klinik özelliklerine bakıldığında:

Grup 1’ de distal anastomoz sayısı ortalama $3,40 \pm 0,86$ iken, grup 2’ de $3,5 \pm 0,97$ idi. Ortalama distal anastomoz sayıları açısından her iki grup arasında statiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Operasyon esnasında total baypas süreleri ve kros klemp sürelerine bakıldığında; grup 1’ deki hastaların total baypas süreleri ortalama olarak $117,8 \pm 31,3$ iken grup 2’ deki hastaların ortalama total baypas süreleri $113,73 \pm 38,08$ idi. Grup 1’ in kros klemp süresi ortalama olarak $66,83 \pm 27,55$ iken, grup 2’nin $59,23 \pm 18,29$ idi. Her iki grup arasında total baypas süreleri ve kros klemp süreleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Grup 1’ deki hastalara operasyon esnasında verilen toplam kardiyopleji miktarı $2678,33 \pm 783,31$ iken grup 2’ ye verilen toplam kardiyopleji miktarı $2671,67 \pm 592,29$ olarak hesaplandı. Her iki grup arasında verilen kardiyopleji miktarı açısından istatiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p > 0,05$).

Peroperatif dönemde kros klemp kaldırıldıktan sonra spontan kardiyak aktivite gözlenen hasta sayısı grup 1’ de ondokuz iken grup 2’ de onbeş idi. Her iki grup arasında

spontan kardiyak aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasada ($p>0,05$), grup 1' deki spontan kardiyak aktivitenin daha fazla olmasının önemli olduğuna dikkat çekmek istiyoruz.

Grup 1' de yirmiyedi hastaya ve grup 2' de de yirmi yedi hastaya KPB çıkışı hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacı ile inotropik destek girilmiştir. Peroperatif inotropik destek açısından gruplar benzerdi. Yine peroperatif dönem de her iki grupta hiçbir hastaya İABP desteği girilmemiştir.

Tablo 4: Olguların Peroperatif Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	P-Değeri
DISTAL ANASTOMOZ	3,40 ± 0,86	3,50 ± 0,97	0,67
X KLEMP SÜRESİ (Dk)	66,83 ± 27,55	59,23 ± 18,29	0,21
KPB SÜRESİ (Dk)	117,80 ± 31,30	113,73 ± 38,08	0,65
KPLEJİ MİKTARI (ml)	2678,33 ± 783,31	2671,67 ± 592,29	0,97
SPONTAN KARDİYAK AKT.	19 (%63,3)	15 (%50)	0,30
IABP	0	0	
İNOTROP	27 (%90)	27 (%90)	1,00

Postoperatif süreçte grup 1' de bir hasta ve grup 2' de beş hasta drenajın fazla olması nedeni ile kanama kontrolü amacı ile tekrar operasyona alındı. Operasyon sonrası hastaların hemodinamik parametreleri ve klinikleri stabil seyretti. Ek bir komplikasyon görülmedi. Post op revizyona alınan hastalar açısından istatistiksel olarak her iki grup arasında anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Grup 1' deki hastaların postoperatif dönemde volüm-respiratuvar cihazında kalış süreleri ortalama olarak 18,97±23,52 saat iken grup 2' deki hastaların volüm-respiratuvardaki ortalama kalış süreleri 13,83±5,45 saat idi. Postoperatif süreçte her iki grup arasında volüm-respiratuvar cihazda kalış süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir($p>0,05$).

Postoperatif dönemde hastaların yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri sırası ile grup 1 için; 3,87±3,19 ve 8,9±4,72 iken, grup 2' deki hastalar için 2,93±1,02 ve 8,3±2,38 gün idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak yoğun bakımda kalış süreleri ve hastanede kalış süreleri açısından anlamlı fark yoktu ($>0,05$) .

Postoperatif dönemde mediasten veya toraks tüplerinden gelen drenaj miktarları karşılaştırıldığında grup 1' deki hastalardaki drenaj miktarı $1561,67 \pm 1343,35$ ml. iken grup 2' deki hastalar için drenaj miktarı $1673,33 \pm 1208,14$ idi. İki grup arasında postoperatif drenaj miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Grup 1 ve grup 2' de post operatif erken dönemde altışar hasta da atriyal fibrilasyon gelişti. Hastalarda herhangi bir komplikasyona yol açmadan erken dönemde yapılan medikal tedavi ile sinüse döndürüldüler. Her iki grup arasında postoperatif dönem de gelişen aritmi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p > 0,05$). Her iki grubun postoperatif klinik bilgileri tablo 5' de gösterilmiştir.

Tablo 5: Olguların Gruplara Göre Postoperatif Klinik Özellikleri

Klinik Özellikler	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	P-Değeri
VOLUME (saat)	$18,97 \pm 23,52$	$13,83 \pm 5,45$	0,25
REVIZYON	1 (%3,3)	5 (%16,7)	0,09
DRENAJ(ml)	$1561,67 \pm 1343,35$	$1673,33 \pm 1208,14$	0,09
YB KALIS(gün)	$3,87 \pm 3,19$	$2,93 \pm 1,02$	0,13
HAST KALIS(gün)	$8,90 \pm 4,71$	$8,30 \pm 2,38$	0,54
ARITMI	6 (%20)	6 (%20)	1,00

Grup 1 ve grup 2' deki hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6. günlerde yapılan doku dopler ve ekokardiyografik verileri karşılaştırmalı olarak tablo 6 ve 7' de sunuldu.

Buna göre; bazal EF her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştür ($p < 0,05$). Fakat her iki grubun ortalama EF'lerindeki düşüşleri karşılaştırıldığında (tablo:8' de sunulmuştur) grup 1'in ortalama EF düşüşü Grup 2' ye göre daha az olup istatistiksel açıdan anlamlı olarak yorumlandı ($p = 0,05$).

Yine her iki grubun doku dopler parametrelerinden en önemlisi olan sistolik miyokardiyal hız (Sm) değerlerine bakılacak olunursa; Grup 1' de post operatif sistolik miyokardiyal hızda anlamlı olarak artma ($p = 0,02$) yani düzelme görülürken grup 2' de postoperatif sistolik miyokardiyal hızda anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p = 0,51$). Her iki grubun Sm değişimi tablo 9' da karşılaştırıldı, bu tabloda görüldüğü üzere grup 1 deki iyileşmedeki değişim grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,026$).

Oysaki grup 2' nin operasyon öncesi hem EF hem de Sm değerleri Grup 1' e göre daha iyiydi.

Tablo 6: Grup 1'in (Antegrad-Retrograd Kardiyopleji Grubu) Preoperatif ve Postoperatif Ekokardiyografik Ve Doku Dopler Verilerinin Grup İçi Değerlendirilmesi (burada T test den faydalanıldı)

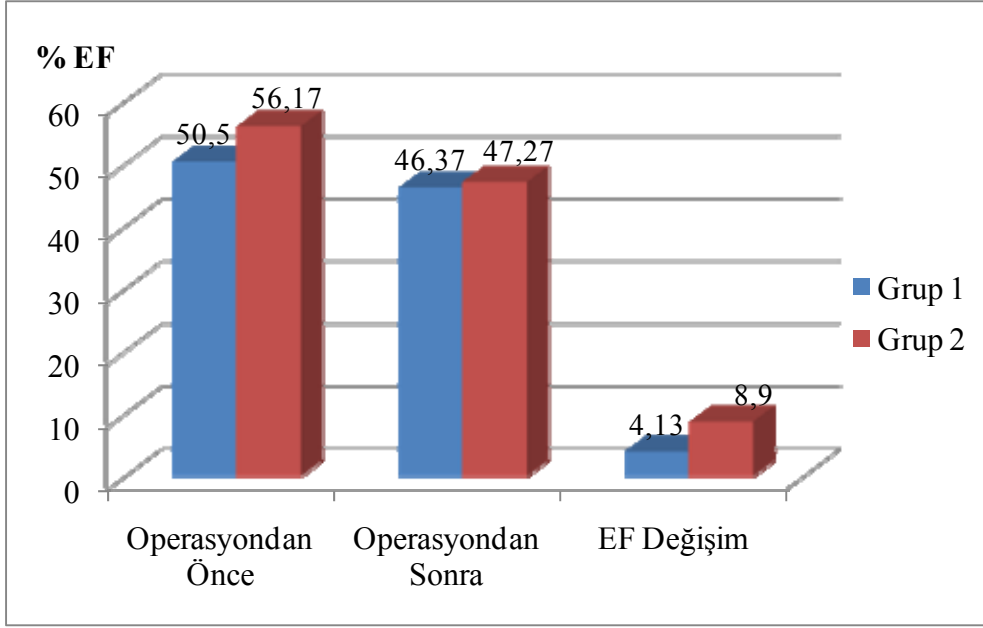
	Antegrad-Retrograd Kardiyopleji Grubu (Grup 1)		
	Operasyondan Önce	Operasyondan Sonra	P-Değeri
LVDSC	5,00 ± 0,60	5,02 ± 0,58	0,79
LVSSC	3,17 ± 0,66	3,26 ± 0,74	0,35
EF	50,50 ± 8,94	46,37 ± 8,32	0,02
BEDV	157,93 ± 48,36	151,67 ± 58,19	0,3
BESV	79,37 ± 33,44	82,53 ± 38,57	0,47
LA	3,69 ± 0,39	3,77 ± 0,41	0,16
EDZ	190,97 ± 46,47	189,10 ± 33,69	0,72
E	72,20 ± 21,17	73,50 ± 18,12	0,76
A	77,07 ± 20,86	74,07 ± 16,61	0,22
EAoran	1,08 ± 0,67	1,08 ± 0,51	0,97
Eemoran	9,55 ± 4,26	9,34 ± 2,93	0,77
PAB	26,93 ± 4,37	25,63 ± 4,06	0,11
Sm	7,98 ± 1,96	8,67 ± 1,85	0,02
Mpi	0,42 ± 0,11	0,42 ± 0,11	0,88

Tablo 7: Grup 2' nin (Antegrad Kardiyopleji Grubu) Preoperatif ve Postoperatif Ekokardiyografik Ve Doku Dopler Verilerinin Grup İçi Değerlendirilmesi (burada T test den faydalanıldı)

	Antegrad Kardiyopleji Grubu (Grup 2)		
	Operasyondan Önce	Operasyondan Sonra	P-Değeri
LVDS	4,99 ± 0,57	4,96 ± 0,65	0,69
LVSS	3,18 ± 0,68	3,23 ± 0,70	0,57
EF	56,17 ± 8,10	47,27 ± 8,26	0
BEDV	171,07 ± 65,87	163,87 ± 75,19	0,6
BESV	74,97 ± 34,10	85,73 ± 44,29	0,25
LA	3,83 ± 0,50	3,74 ± 0,46	0,22
EDZ	207,43 ± 49,05	196,17 ± 43,93	0,22
E	62,73 ± 14,35	67,80 ± 15,48	0,09
A	77,70 ± 15,09	72,70 ± 17,62	0,11
EAoran	0,84 ± 0,28	0,99 ± 0,35	0,02
Eemoran	8,27 ± 3,44	9,41 ± 3,92	0,05
PAB	24,70 ± 4,84	26,23 ± 5,34	0,15
Sm	9,36 ± 2,22	9,08 ± 2,32	0,51
Mpi	0,42 ± 0,11	0,44 ± 0,10	0,48

Tablo 8:Grup 1 ve Grup 2' deki EF Değişimi İki Grup Arasında Karşılaştırıldı. (T test kullanıldı)

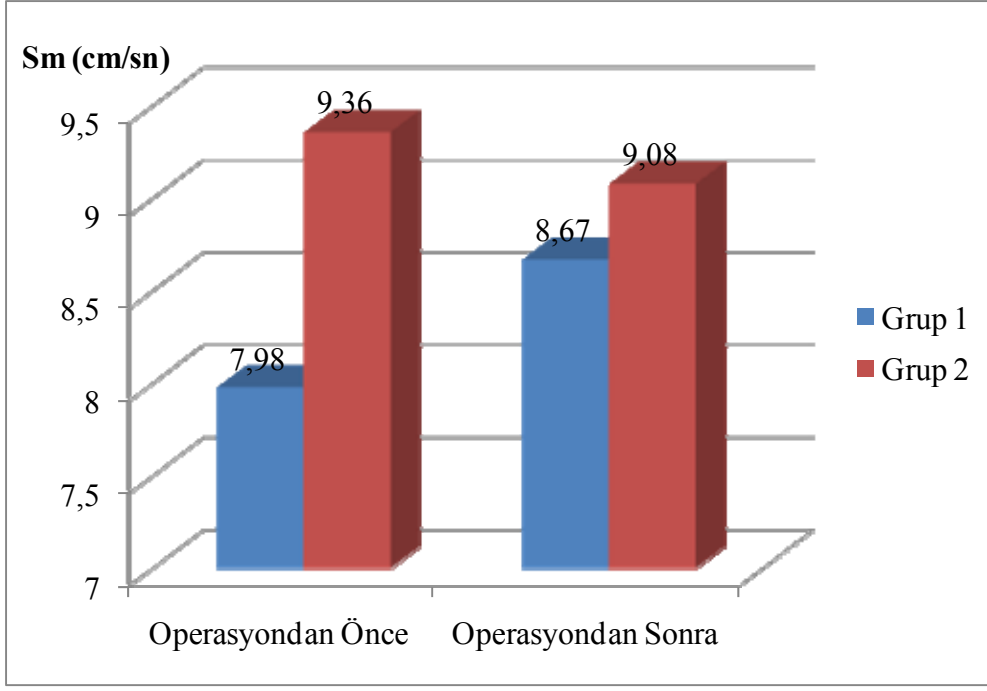
	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	P-Değeri
EF değişim	-4,13 ± 9,09	-8,90 ± 10,76	0,05



Şekil 11: Grup 1 ve Grup 2'nin Operasyon Öncesinde ve Sonrasındaki EF Değerleri ile EF Değişim Grafiği

Tablo 9: Grup 1 ve Grup 2' deki Sm Değişimi İki Grup Arasında Karşılaştırıldı.(**Mann-Whitney Test** kullanıldı)

	Kardiyopleji Metod	N	Mean Rank	Sum of Ranks	P-Değeri
Sm değişim	Grup 1	30	35,5	1065	0,026
	Grup 2	30	25,5	765	
	Total	60			



Şekil 12: Grup 1 ve Grup 2'nin Operasyon Öncesinde ve Sonrasındaki Sm Değerlerinin Karşılaştırılması

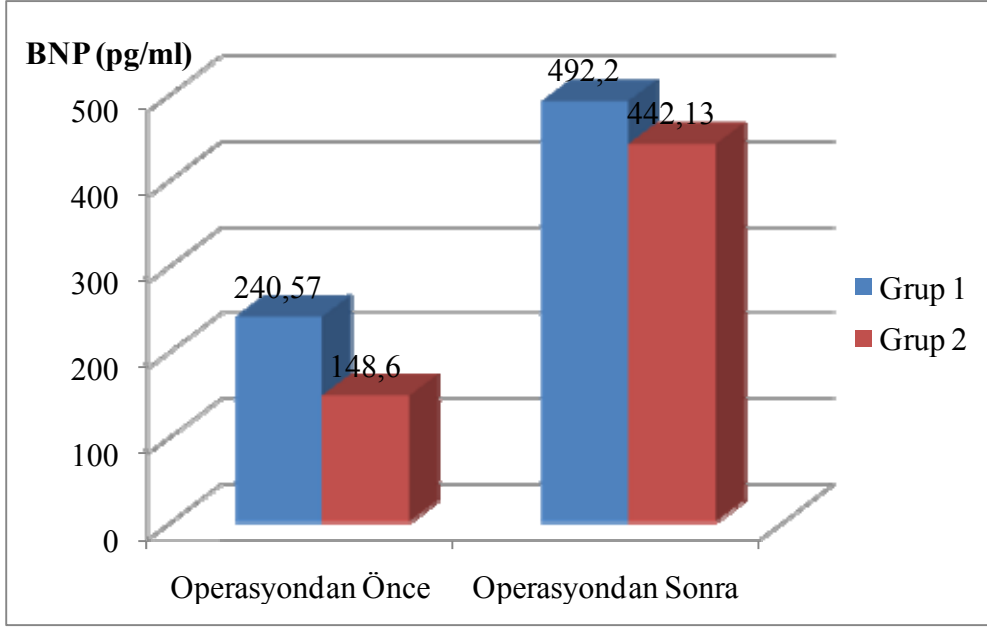
Grup 1 ve grup 2'deki hastaların preoperatif indüksiyon esnasında ve post operatif 6. günlerde alınan venöz kanlarında çalışılan İMA ve BNP düzeyleri tablo 10 da sunulmuştur. Buna göre BNP her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır ($p < 0,05$). Fakat iki grubun BNP değişimleri kıyaslanırsa grup 2' de daha fazla artmıştır.

Yine BNP ile aynı dönemde alınan kanlarda bakılan İMA ise grup 2' de düşme düşme eğiliminde olup istatistiksel olarak anlamlıdır, grup 1' de anlamlı bir değişiklik yok.

Tablo 10: Her iki grubun preoperatif ve postoperatif grup içi İMA ve BNP değerlerinin karşılaştırması

	Grup 1			Grup 2		
	Operasyondan Önce	Operasyondan Sonra	P-Değeri	Operasyondan Önce	Operasyondan Sonra	P-Değeri
İMA	1,38 ± 0,10	1,38 ± 0,13	0,82	1,42 ± 0,10	1,29 ± 0,21	0
BNP	240,57 ± 363,73	492,20 ± 328,45	0	148,60 ± 140,58	442,13 ± 279,81	0

Not: BNP: Wilcoxon Signed Ranks Test ile yorumlandı, İMA ise T test ile yorumlandı.



Şekil 13: Grup 1 ve Grup 2'nin Operasyon Öncesinde ve Sonrasındaki BNP Değerlerinin Karşılaştırılması

Grup 1 ve Grup 2'deki hastaların pompa öncesi ve sonrası koroner sinüs yolu ile alınan kanlarında çalışılan $TNF\alpha$, IL-1, SICAM-1, IMA, CKMB, TROPI düzeylerindeki grup içi değişim tablo 11 ve 12' de gösterilmiştir. Bu verilerle bağlantılı olarak tablo 13'te de grup 1 ve grup 2 arasında bu değerlerin değişimindeki kıyaslama vardır.

Tablo 11: Grup 1' deki Olgularda Pompa Öncesi Ve Sonrası $TNF\alpha$, IL-1, SICAM-1, IMA, CKMB, TnI Düzeylerindeki Grup İçi Değişim

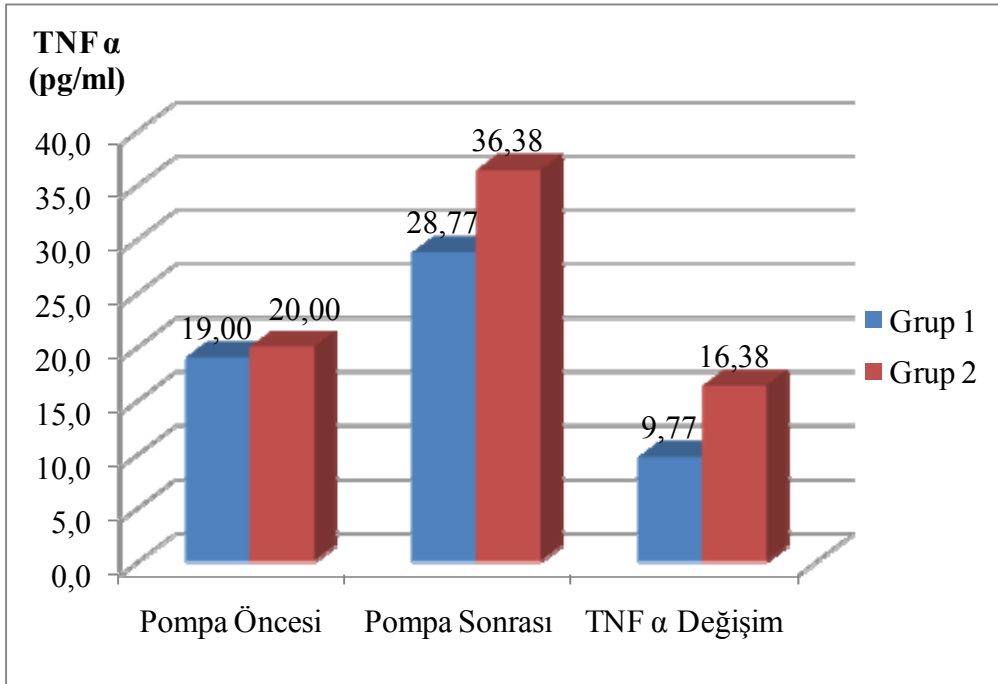
	Antegrad-Retrograd Kardiyopleji Grubu (Grup 1)		
	Pompa öncesi	Pompa sonrası	P-Değeri
$TNF\alpha$	$19,00 \pm 2,51$	$28,77 \pm 9,72$	0
IL-1	$21,25 \pm 2,76$	$20,72 \pm 5,05$	0,61
SICAM-1	$258,20 \pm 80,05$	$219,73 \pm 83,74$	0,02
IMA	$1,53 \pm 0,13$	$1,49 \pm 0,10$	0,20
CKMB	$5,05 \pm 8,17$	$16,24 \pm 5,71$	0
TROPI	$0,35 \pm 0,66$	$1,10 \pm 0,79$	0

Tablo 12: Grup 2’ deki Olgularda Pompa Öncesi Ve Sonrası TNF α , IL-1, SICAM-1, IMA, CKMB, TROPI Düzeylerindeki Grup İçi Değişim

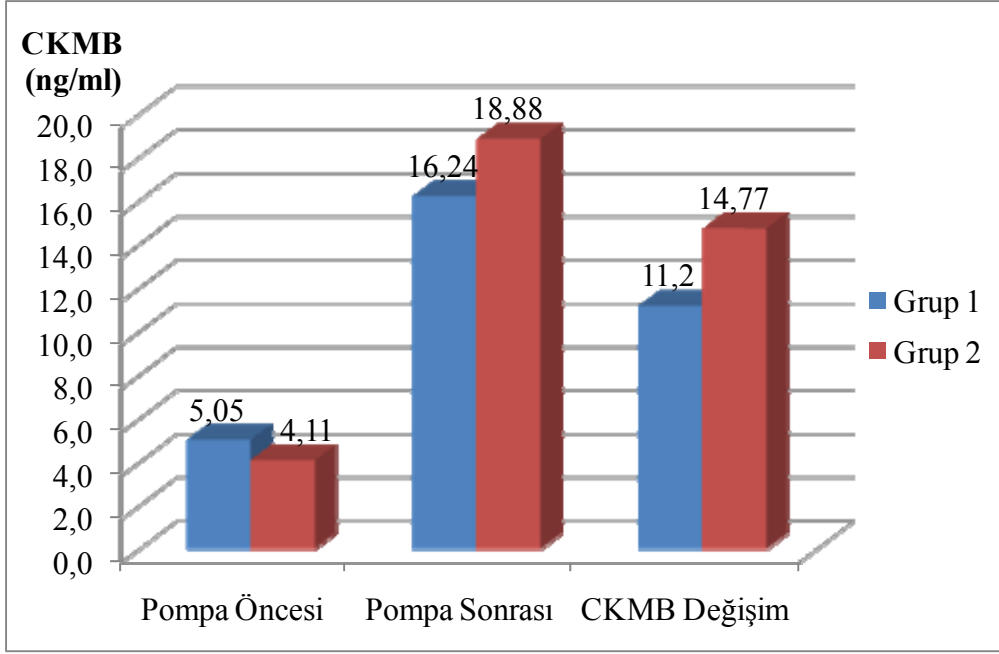
	Antegrad Kardiyopleji Grubu (Grup 2)		
	Pompa öncesi	Pompa sonrası	P-Değeri
TNF α	20,00 $\pm$ 1,92	36,38 $\pm$ 14,11	0,00
IL-1	21,87 $\pm$ 3,30	20,20 $\pm$ 2,06	0,06
SICAM-1	299,73 $\pm$ 88,40	241,23 $\pm$ 76,37	0,00
IMA	1,49 $\pm$ 0,11	1,39 $\pm$ 0,17	0,01
CKMB	4,11 $\pm$ 1,61	18,88 $\pm$ 8,14	0,00
TROPI	0,57 $\pm$ 1,12	1,15 $\pm$ 0,95	0,00

Tablo 13: Grup 1 ve Grup 2 Arasında TNF α , IL-1, SICAM-1, IMA, CKMB, TnI’nın Pompa Öncesi ve Pompa Sonrası Değerlerdeki Değişimlerin Karşılaştırılması

	Grup 1 (n=30)	Grup 2 (n=30)	P-Değeri
TNF α değişim	9,77 $\pm$ 10,12	16,38 $\pm$ 14,72	0,05
CKMB değişim	11,20 $\pm$ 8,93	14,77 $\pm$ 8,20	0,11
İMA değişim	-0,03 $\pm$ 0,14	-0,10 $\pm$ 0,20	0,13
İL-1 değişim	-0,53 $\pm$ 5,61	-1,67 $\pm$ 4,51	0,39
SCAM-1 değişim	-38,47 $\pm$ 15,09	-65,17 $\pm$ 68,61	0,18



Şekil 14: Grup 1 ve Grup 2'nin Pompa Öncesinde ve Sonrasındaki TNF α Değerleri ve TNF α Değişim Grafiği



Şekil 15: Grup 1 ve Grup 2'nin Pompa Öncesinde ve Sonrasındaki CKMB Değerleri ve CKMB Değişim Grafiği

Yukarıda gösterilen (11,12 ve 13) tablolara bakıldığında; CKMB, IL-1, IMA düzeylerinde değişim açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

CKMB değerinde her iki grupta istatistiksel olarak kendi içinde anlamlı artış var, fakat anlamlı olmamakla birlikte oransal olarak Grup 2' de daha fazla artış olup iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmamıştır.

Grup 1 ve Grup 2'de IL-1 değerleri açısından düşme vardır. Fakat istatistiksel olarak anlamlı değildir. Gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

IMA her iki grupta da azalmış, fakat grup 2' de istatistiksel olarak anlamlı iken grup 1'de anlamlı değildir. Yinede iki grup karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur.

Troponin her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artmış, fakat gruplar arası anlamlı fark yoktur.

SICAM her iki grupta da anlamlı olarak düşme eğilimindedir. Fakat her iki grup kıyaslandığında gruplar arası anlamlı bir fark yoktur.

TNF α düzeylerinde ise her iki grupta istatiksel olarak anlamlı olarak artış vardır. Bununla beraber TNF α düzeyindeki değişim grup 1 ve 2 arasında kıyaslandığında, istatiksel açıdan anlamlı olarak TNF α düzeyi grup 2' de daha fazla artmıştır.

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Cerrahi tekniklerdeki gelişmelere ve miyokardiyal koruma yöntemlerindeki ilerlemelere rağmen, kardiyopulmoner baypas sırasında oluşan miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı hala açık kalp cerrahisinde en önemli problemdir. Reperfüzyon hasarı genellikle kendini, KPB’ den dakikalar ya da saatler sonra ortaya çıkan miyokardiyal kontraktıl disfonksiyon olarak gösterir. Günümüzde, açık kalp cerrahisinde yeterli miyokardiyal koruma, sistemik ve topikal hipotermi ile birlikte, soğuk potasyum kardiyoplejisinin hızla verilmesiyle sağlanan diastolik arrest sayesinde olmaktadır.

Son 30 yılda birçok açık kalp cerrahisi yapılan merkezde kan kardiyoplejisi kullanımı atılmıştır. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla kan kardiyoplejisi ile aortik kros klemp esnasında aerobik miyokardiyal metabolizmanın arttığı, anaerobik laktat üretiminin azaltıldığı ve yüksek enerjili fosfat depolarının korunduğu, postoperatif sistolik ve diastolik fonksiyonların daha iyi olduğu, perioperatif miyokard infarktüsünün daha az gözlemlendiği bildirilmiştir (17). Kliniğimizde de daha önceki yıllarda yapılan tez çalışmasıyla da kan kardiyoplejisinin kristaloid kardiyoplejisine olan üstünlükleri deneysel olarak gösterilmiş ve bu uygulama rutin kullanıma alınmıştır.

Klinik çalışmamızı planlarken miyokardiyal koruma yöntemleri içinde yer alan kardiyoplejik solüsyonun verilış yolunun önemli bir kriter olduğunu baz aldık. Bu konuda literatürde birçok yayın mevcuttur (25, 117, 118). Çalışmaların bir kısmında antegrad kardiyoplejinin miyokardiyal koruma etkinliğinin daha iyi olduğu savunulurken bir kısım araştırmacılar da retrograd yöntemle verilen kardiyoplejik solüsyonun miyokardı daha iyi koruyabileceğini savunmaktadırlar. Diğer taraftan, antegrad ve retrograd kardiyopleji yöntemlerini birbirlerini tamamlayıcı yöntem olarak gören diğer bazı araştırmacılar ise, bu iki yöntemin kombine olarak kullanılabileceğini düşünerek kombine kardiyopleji yöntemi üzerinde çalışmalar yapmışlardır.

Antegrad kardiyoplejinin üstünlüğüne inanan bir kısım araştırmacı; antegrad kardiyoplejide solüsyonun verilmesinin basit olduğunu, retrograd kardiyoplejiden daha hızlı diastolik arrest sağladığını, reperfüzyon sonrası ventrikül fonksiyonlarını oldukça iyi koruduğunu ve antegrad yoldan multidoz şeklinde verilen kardiyoplejik koruma yöntemi ile postoperatif dönemde ritm bozukluklarının diğer kardiyopleji yöntemlerine göre daha nadir görüldüğünü bildirmişlerdir. Koroner arterlerde ciddi darlık ve kollaterallerin yetersiz olduğu durumlarda kardiyoplejik solüsyonun koroner arterlerin distaline yeterli düzeyde

verilememesi ve aort yetmezliğinin eşlik ettiği koroner lezyonlu hastalarda aort kökünden verilen kardiyoplejinin koroner arterlere yeterince ulaşamaması antegrad kardiyopleji yönteminin kullanımını kısıtlamaktadır (119) .

Diğer taraftan yapılan birçok araştırma göstermiştir ki, özellikle LAD’ de ciddi koroner darlığı olan hastalarda antegrad yolla verilen kardiyopleji distale yeterince gidemediği için bu bölgeler iyi korunamamıştır. Oysa retrograd kardiyopleji yöntemi ile şiddetli koroner arter lezyonu olan vakalarda LAD’ deki lezyonun arkasına kardiyoplejik solüsyon yeterince verilebilinmiş ve özellikle sol ventrikülün fonksiyonlarının mükemmel korunabildiği belirtilmiştir.

Yine ateroemboli riski açık kalp cerrahisinde oldukça önem taşır. Antegrad kardiyopleji yöntemi ile oluşabilecek ateroemboli veya hava embolisi riskinin de retrograd kardiyopleji yöntemi ile azaltıldığına dair çalışmalar mevcuttur (120). Fakat retrograd kardiyopleji yöntemi de yavaş akım hızı, heterojen dağılım, sağ ventrikül duvarının zayıf korunması gibi nedenlerden dolayı tek başına kullanımı kısıtlanmaktadır. Bu yüzden antegrad ve retrograd kardiyopleji yöntemlerinin birlikte kullanılması etkinliği artıracaktır(119-121) .

Antegrad ve retrograd kardiyoplejinin kombine olarak kullanılmasındaki amaç; her iki kardiyopleji yönteminin tek tek kullanıldıkları zaman eksik kalan veya istenmeyen yönlerini tamamlamaktır.

Antegrad-retrograd kombine kardiyopleji yöntemi ile iskemi sonrası miyokardiyal fonksiyonların büyük oranda korunduğu, miyokardiyal laktat üretiminin daha düşük olduğu, ATP’ nin daha iyi korunduğu ve miyokardın daha iyi perfüze olduğu, postoperatif dönemde aritmi ve hastanede kalış sürelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (122, 54) .

Bu çalışmada ortaya çıkan veriler yukarıda bahsettiğim literatür bilgileri ile hemen hemen uyumlu olarak tespit edilmiştir. Özellikle, kros klemp sonrası spontan kardiyak aktivite ve sinüs ritmine dönme insidansında çalışma grubunda kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar elde edilmiştir.

Miyokardiyal korumanın değerlendirilmesinde çeşitli yöntemler kullanılabilir. Bunlar, ekokardiyografik değerlendirmeler ve kan testleridir. Günümüzde perioperatif miyokardiyal korumanın değerlendirilmesinde miyokardiyal iskemik ve inflamatuvar markırlar kullanılmaktadır. Bu markırların başlıcaları bizim çalışmamızda da

kullanılmıştır. Özellikle BNP, ICAM-1, TNF- α , IL-1, BNP, IMA, Troponin, CKMB, değerleri bize bu çalışmada ışık tutmuştur. Çalışma ve kontrol grubunda bu parametrelerin zamana göre değişimleri ve değişimler arasındaki ilişki istatistiksel olarak çıkarılmıştır.

Kardiopulmoner baypas ile açık kalp cerrahisi sırasında PNL ve endotel hücrelerinin etkileşimi iyi bilinen bir fenomendir (124, 125).

Kardiopulmoner baypas sırasında meydana gelen miyokardial iskemi ve reperfüzyon sürecinde, ICAM-1 yolu ile endotel yüzeyine tutunan lökositler aracılığı ile doku yıkımı oluşur.

Çeşitli deneysel ve klinik çalışmalar nötrofil anti serum, lökosit filtreleri ve lökosit adezyon moleküllerine karşı monoklonal antikorlar gibi farmakolojik girişimleri içeren çeşitli yöntemlerle PNL'lerin azaltılması yoluyla miyokardial hasarın boyutunun azaltılabileceğini göstermiştir (112, 113, 114, 123,).

Ryszard Kalawski ve arkadaşları koroner arter bypass greft ameliyatı olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada reperfüzyon sırasında ICAM-1 ve VCAM-1 düzeylerinde periferik arter örneklerine karşın koroner sinüs örneklerinde artış saptamışlardır ki bu onların transkardiyak salınımını doğrular (44).

Bizim çalışmamızda pompa öncesinde ve pompa sonrasında koroner sinüsten aldığımız kan örneklerinde ICAM-I her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı düşme eğiliminde olup gruplar arası farklılık yoktur.

Yine akut inflamasyonun erken dönemlerinde salınan ve ICAM-1'in ekspresyonunu artıran IL-1 ve TNF- α 'a pompa öncesi ve sonrası koroner sinüsten alınan kan örneklerinde bakıldığında; grup 1 ve 2 arasında IL-1'in zamana bağlı değişiminde istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmezken, IL-1 her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı olmayan düzeyde düşmüştür. TNF α düzeylerinde her iki grupta istatistiksel olarak anlamlı olarak artış vardır. Bununla beraber TNF α düzeyindeki zamana bağlı değişim grup 1 ve 2 arasında kıyaslandığında, istatistiksel açıdan anlamlı olarak TNF α düzeyi grup 2' de daha fazla artmıştır ($p=0,05$).

TNF α düzeyinde iskemi öncesi döneme göre reperfüzyon döneminde gözlenen bu artış sadece koroner sinüs bölgesinden alınan kan örneklerinde gözlemlendiğinden bu artışın kalpte meydana gelen iskemi ve reperfüzyon hasarına bağlı inflamasyon sonucunda

oluştüğünü net bir şekilde söyleyebiliriz. Dolayısı ile TNF α 'nın zamanlar arası artışı grup 1 de grup 2' e göre istatistiksel açıdan anlamlı olarak daha az olması nedeni ile açık kalp cerrahisinde miyokardiyal korumanın sağlanması açısından antegrad+retrograd kombine kardiyopleji yönteminin antegrad kardiyopleji yöntemine göre daha üstün olduğunu söyleyebiliriz.

CKMB ve TROP I günümüzde en yaygın olarak kullanılan miyokardiyal iskemiyi gösteren kardiyak markırlardır. Bu markırların miyokardiyal iskemiden sonra kanda yüksek seviyelerde bulunma özelliklerine göre iskeminin süresi ve ciddiyeti hakkında fikir sahibi olabiliriz. Kalp cerrahisi sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişmese bile kardiyak markırlar normal seviyelerinden daha yüksek olarak tespit edilebilirler (126). İntramiyokardiyal arterlerin görülebilmesi için miyokardın diseksiyonu, miyokardın manüplasyonu, kanülasyon için purse string sütürlerin yerleştirilmesi miyokardiyal lezyona sebep olabilir. Bu hasra bağlı olarak kros klemp alınmasından önce kardiyak troponin I ve CKMB kanda tespit edilebilir ve erken dönemde artış gösterebilir (127). Hastalarımızın hiçbirinde MI gibi perioperatif bir komplikasyon gözlenmemiştir. Ancak tüm hastalarda CKMB ve troponin I değerleri zamana bağlı olarak yükselmiştir. Çalışmamızda pompa öncesi ve pompa sonrası dönemde koroner sinüsten alınan kanda değerlendirilen troponin I ve CKMB her iki grupta istatistiksel açıdan literatüre uygun olarak anlamlı artmıştır. Diğer yandan, istatistiksel açıdan gruplar arası anlamlı fark olmamakla birlikte, CKMB düzeyi oransal olarak Grup 2' de daha fazla artmaya meyilli olduğu görülmüştür.

Kalbin aynı zamanda bir endokrin fonksiyonunun olduğu ve natriuretik peptid salgılamasında rol oynadığı anlaşıldıktan sonra; natriuretik peptidlerin etkileri üzerinde geniş çalışmalar yapılmıştır. Chello ve arkadaşları (128) sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda preoperatif BNP değerlerinin sol ventrikül disfonksiyonunun ciddiyeti ile korole olduğunu ve koroner arter baypas girişiminden sonra sol ventrikül fonksiyonlarının ne kadar düzelebileceğinin göstergesi olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada postoperatif dönemde BNP düzeyleri ile sol ventrikül fonksiyonundaki düzelme arasında paralellik olduğu saptanmıştır. Yapılan bazı çalışmalarda preoperatif BNP plazma seviyesinin koroner arter baypas girişimi uygulanacak hastalarda postoperatif sol ventrikül sistolik fonksiyonu için bir indikatör olduğu diğer bir deyişle preoperatif yüksek BNP değerlerinin koroner baypas uygulanacak hastalar için yüksek risk görtergesi olabileceği bildirilmiştir (90, 94, 129, 130, 131).

Bizim çalışmamızda pompa önce ve sonrası dönemde koroner sinüsden alınan kan örneklerinde yapılan BNP çalışmasında; BNP her iki grupta istatistiksel açıdan anlamlı olarak artmıştır ($p<0,05$). Fakat iki grubun BNP değişimleri kıyaslanırsa BNP oransal olarak grup 2' de daha fazla artmıştır. Bu bize antegrad+retrograd kombine kardiyopleji grubunda sol ventrikül fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu gösteren diğer bir delil olmuştur. Yine operasyon öncesi ve sonrası dönemde yapılan ekokardiyografi de; her iki grubun ortalama EF' lerindeki düşüşleri karşılaştırıldığında (tablo:8' de sunulmuştur) grup 1'in ortalama EF düşüşü Grup 2' ye göre daha az olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,05$). Grup1 deki EF değerlerinin grup 2'ye göre operasyon sonrası daha iyi korunmuş olması BNP ile EF arasındaki literatürde belirtilen olumlu ilişkiye işaret etmektedir. Bu iki olumlu sonuçtan yola çıkarak diyebiliriz ki; antegrad+retrograd kombine kardiyopleji ile antegrad kardiyopleji' ye göre sol ventrikül fonksiyonları daha iyi korunmuştur ve bu da antegrad+retrograd kombine kardiyoplejide iskemi reperfüzyon hasarının daha az olmasının bir yansımasıdır.

Çalışmamızın diğer bir boyutunu oluşturan ve sol ventrikül fonksiyonunu bize gösteren doku dopler parametreleri içinde en önemlilerinden biri olan sistolik miyokardiyal hız (Sm) değeride grup 1 açısından olumlu olarak yorumlanmıştır. Buna göre hastaların operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6. günlerde bakılan doku dopler değerlendirmesinde Grup 1' de post operatif sistolik miyokardiyal hızda anlamlı olarak artma ($p=0,02$) yani düzelme görülürken grup 2' de postoperatif sistolik miyokardiyal hızda anlamlı değişiklik görülmemiştir ($p=0,51$). Her iki grubun Sm değişimi tablo 9' da karşılaştırıldı, bu tabloda görüldüğü üzere grup 1 deki iyileşmedeki değişim grup 2'e göre istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,026$).

Burada EF ve Sm değerlerindeki postoperatif dönemde grup 1' deki olumlu değerlendirmeye ek olarak, antegrad+retrograd kombine kardiyopleji grubunun operasyon öncesi EF ve Sm değerleri antegrad kardiyopleji grubuna göre daha düşük olduğuna dikkat çekmek istiyoruz. Buna göre grup 2' deki hastaların grup 1' deki hastalara göre preoperatif kardiyak sistolik fonksiyonlarının daha iyi olduğunu söyleyebiliriz. Buna rağmen Sm ve EF'nin post operatif dönemde grup1 lehine istatistiksel olarak olumlu bulunması antegrad+retrograd kombine kardiyopleji grubunun üstünlüğünü miyokardiyal korunma açısından bir kez daha göstermiş oluyor.

Çalışmamızda 4 ayrı zaman da alınan IMA değerleri her iki grupta da düşme eğilimde olup antegrad grupta istatistiksel olarak anlamlı düşme tespit edilmiştir.. Fakat her iki grup bir biri ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bize göre IMA’ daki bu sonuç doğrultusunda istatistiksel açıdan gruplar arası değerlendirmenin tam yapılamaması standart sapmanın yüksek olması ve hasta sayısının yetersizliğine bağlı olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak; açık kalp cerrahisi sırasında kalbin durdurulması ile kalpte meydana gelen iskemik değişikliklerin geciktirilmesi, azaltılması ve irriversibl hasarın oluşmaması için etkin bir miyokardiyal koruma şarttır. Günümüzde kullanılan miyokardiyal koruma yöntemlerinde; kardiyoplejik solüsyon ile kalbin durdurulması ve hipotermi ile hücresel düzeyde enerji tüketiminin en aza indirilmesi bütün kalp cerrahları tarafından kabul edilmektedir. Yaygın olarak kullanılan antegrad kardiyopleji metodunun miyokardi iskemiden yeterince koruduğuna dair literatürde pek çok yazı vardır. Bizimde kendi merkezimizde antegrad kardiyopleji yöntemi rutinde yaygın olarak kullandığımız bir metoddur. Ne varki antegrad kardiyopleji yönteminde ciddi koroner arter lezyonlarının distaline kardiyoplejinin geçişinin yeterli olmaması bu yöntemin handikapıdır. Bu amaçla kardiyopulmoner baypas sırasında kullandığımız antegrad kardiyopleji yönteminin etkinliğini ve miyokardiyal korumayı arttırabilmek için bu çalışmayı yaptık. Çalışmamızda kros klemp konulduktan sonra antegrad olarak verdiğimiz kardiyoplejiye ek olarak koroner sinüsden bir kanül yardımı ile retrograd yoldan da kardiyopleji verdik. Antegrad ve retrograd kardiyopleji tekniklerinin birlikte uygulandığı bu yöntem ile bu tekniklerin her birinin dezavantajının minimuma indirilmiş ve daha iyi bir miyokardiyal koruma sağlanmış olabileceğini düşündük.

Çalışmamızda antegrad+retrograd kombine kardiyopleji grubunu antegrad kardiyopleji grubu ile hem biyokimyasal hemde ekokardiyografik parametreler ile kıyasladık. Her iki grubu randomize olarak eşit sayıda ayırdık. EF ve Sm değerleri hariç her iki grup benzerdi. Gruplar arası sol ventrikül sistolik fonksiyon göstergesi olan EF ve Sm değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede antegrad grupta iyi idi. Çalışma sonrası yapılan istatistiksel verilerde görüldüğü; antegrad +retrograd kombine kardiyopleji grubundaki hastaların EF ve Sm değerleri daha iyi korunmuş ve bu sonuç biyokimyasal parametreler ile desteklenmişti. Oysaki operasyon öncesi antegrad+retrograd kombine kardiyopleji grubunun sol ventrikül fonksiyonları antegrad kardiyopleji grubuna göre daha kötü idi. Bu durum bizim çalışmamamızın sonuçlarını dahada güçlendirmiş olup antegrad+retrograd

kombine kardiyopleji metodunun üstünlüğünü ortaya koymuştur. Bu doğrultuda diyebilirizki; sol ventrikülü ileri derecede deprese ve proksimalinde ciddi koroner lezyonları olan hastalarda, LİMA, RİMA, RGEA gibi arteryel greft ile revaskülarizasyon yapılan olgularda kardiyoplejinin daha homojen dağılması ve redo vakalarda ateromatöz materyalin distal embolizasyonunu engellemek için antegrad+retrograd kombine kardiyopleji tekniği daha üstün bir metod olup miyokardiyal korunma açısından önemlidir.

6.ÖZET

“Koroner bypass cerrahisinde antegrad kardiyopleji yönteminin, antegrad-retrograd kardiyopleji yöntemi ile ekokardiyografi, iskemi modifiye albumin, beyin natriüretik peptit ve interselüler adezyon molekül parametreleri ile karşılaştırılması”

Amaç:

Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan itibaren intraoperatif miyokardiyal koruma kardiyovasküler cerrahiyi ilgilendiren en önemli sorun olmuştur.Bu problem, günümüzde üzerinde tüm dünyada yaygın olarak çalışılan bir konu olarak güncelliğini sürdürmektedir.Kalp cerrahisinde miyokardiyal korumada etkin yeri olan kardiyopleji ise, üzerinde en çok tartışılan ve çalışma yapılan konulardandır. Buna bağlı olarak, kardiyoplejik solüsyonların içerikleri ve uygulama yöntemlerinin geliştirilmesinde günümüzde daha iyi sonuçlar elde edilmektedir. Bu çalışma ile, özellikle proksimal ve kritik darlığı olan koroner hastalarında, antegrad kardiyopleji yöntemi ile antegrad-retrograd kombine kardiyopleji yönteminin erken dönemde hangisinin daha iyi miyokardiyal koruma sağladığı, uzun dönemde ise mortalite ve morbidite üzerine etkileri araştırılacaktır. Bu amaçla tasarlanan prospektif, randomize çalışmamızda açık kalp cerrahisi uygulanan erişkin olgularda doku dopler ekokardiyografi, BNP (Brain Natriüretik Peptid), IL-1(interlökin-1), ICAM-1 (interselüler adezyon molekül) ve yeni bir iskemi belirteci olan IMA (iskemi modifiye albumin) parametrelerine bakılacaktır.

Gereç ve Yöntem:

Hastalar randomize olarak iki gruba ayrıldı. Grup 1’de 30 hastaya aort kökü yoluyla antegrad ve koroner sinüs yoluyla retrograd kombine kardiyopleji solüsyonu verildi. Grup 2’de 30 hastaya ise sadece aort kökü yoluyla antegrad kardiyopleji solüsyonu verildi. Hastalardan alınan kan örneklerinde rutin biyokimyasal parametrelerle beraber öncelikle, IMA (iskemi modifiye albumin),Troponin-I, CK-MB, ICAM-1(interselüler adezyon molekül), BNP (B-Tipi Brain Natriuretic Peptide),TNF- α (tümör nekroz faktör-alfa) ve IL-1 (interlökin-1) gibi belirteçler bakıldı. Bu markırlardan iskemi modifiye albumin (İMA), ICAM-1 (interselüler adezyon molekül), TNF- α , IL-1, Tpl ve CK-MB düzeylerine; operasyon öncesi indiksiyon sırasında venöz yoldan alınan kan ile koroner sinüse yerleştirilen retrograd kanülden aldığımız pompa öncesi ve pompa sonrası kan örneklerinde bakıldı.Bunlardan farklı olarak IMA’ ya post operatif 6. gün alınan venöz kandada bakıldı. Brain Natriüretik Peptid (BNP) ise Pre operatif ve Post operatif 6. gün

alınan kan örneklerinden bakıldı. Pre operatif ve post operatif 6. gün doku doppler ekokardiyografi ile sol ventrikülün her dört duvarından bakılarak hastalar değerlendirildi.

Bulgular:

Çalışmamızda antegrad+retrograd kombine kardiyopleji grubunu antegrad kardiyopleji grubu ile hem biyokimyasal hemde ekokardiyografik parametreler ile kıyasladık. EF ve Sm değerleri hariç her iki grup benzerdi. Gruplar arası sol ventrikül sistolik fonksiyon göstergesi olan EF ve Sm değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede antegrad grupta iyi idi. Çalışma sonrası yapılan istatistiksel verilerde görüldüğü; antegrad +retrograd kombine kardiyopleji grubundaki hastaların EF ve Sm değerleri daha iyi korunmuş ($p<0,05$) ve bu sonuç biyokimyasal parametreler ile de desteklenmişti. Şöyleki; Antegrad+retrograd kombine kardiyopleji grubunda, antegrad kardiyopleji grubuna göre BNP ve CKMB istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte oransal olarak daha az artmıştır. TNF- α ise istatistiksel açıdan anlamlı olarak antegrad kardiyopleji grubunda daha fazla artmıştır.

Sonuç:

Sonuç olarak, sol ventrikülü ileri derecede deprese ve proksimalinde ciddi koroner lezyonları olan hastalarda, LİMA, RİMA, RGEA gibi arteriyel greft ile revaskülarizasyon yapılan olgularda kardiyoplejinin daha homojen dağılması ve redo vakalarda ateromatöz materyalin distal embolizasyonunu engellemek için antegrad+retrograd kombine kardiyopleji tekniği daha üstün bir metod olup miyokardiyal korunma açısından önemlidir.

Anahtar kelimeler:

Açık kalp cerrahisi, Miyokardiyal koruma, Retrograd kardiyopleji

7. ABSTRACT

A Comparison of Antegrade Cardioplegia Technique Versus Antegrade and Retrograde Cardioplegia Technique in the Coronary Artery Bypass Graft Surgery with Echocardiography, Ischemia Modified Albümin, Brain Natriuretic Peptide and Intercellular Adhesion Molecule

Background:

Myocardial protection has been a major problem since open heart surgery started. This problem as widely studied subject all over the world keeps its actuality nowadays. Cardioplegia, the most important part of myocardial protection in cardiac surgery is still being discussed topic. Consequently, the content and application method of cardioplegic solutions has been improved. In this study, antegrade cardioplegia technique compared with antegrade and retrograde combined cardioplegia technique in patients undergoing cabg with critical stenosis of the proximal coronary arteries. In the early postoperative period myocardial protection was assessed and mortality and morbidity will be evaluated in long-term period. For this purpose, a prospective randomized controlled study designed to determine the ischemia parameters such as tissue doppler imaging, BNP (brain natriuretic peptide), IL-1 (interleukin-1), ICAM-1(intercellular adhesion molecule) and a new ischemia marker IMA(ischemia modified albumin).

Methods:

Randomly selecting patients divided into two groups. In group-1 (30 patients), antegrade cardioplegia solution was given into the heart through the aortic root and retrograde cardioplegia through the coronary sinus. In group-2 (30 patients), only antegrade cardioplegia solution was given. In blood samples taken from patients in addition to routine biochemical parameters; IMA (ischemia modified albumin), Troponin-I, CK-MB, ICAM-1 (intercellular adhesion molecule), BNP (B type brain natriuretic peptide), TNF- α (tumor necrosis factor-alfa) and IL-1 (interleukin-1) levels determined.

Results:

In this study, combined cardioplegia group was compared with antegrade cardioplegia group by both biochemical and echocardiographic parameters. Both group was similar except EF and Sm. EF and Sm as a marker of left ventricular sistolic function

were better in antegrade cardioplegia group. But statistical analysis showed that in combined cardioplegia group patient's EF and Sm were better protected ($p<0,05$) and this result was supported with biochemical parameters.

CONCLUSIONS:

In antegrade and retrograde combined cardioplegia technique, cardioplegic solution can be distributed homogeneously in patients with severe left ventricular dysfunction, critical stenosis of the proximal coronary arteries and myocardial revascularization using arterial grafts (LIMA, RIMA, RGEA). On the other hand, this technique is better to prevent the distal embolization of friable atheromatous material in redo operations.

KEYWORDS:

Open heart surgery, myocardial protection, retrograde cardioplegia

8. KAYNAKLAR

- 1.** Kirklin JW Barrat-Boyes BG. Hypothermia Circulatory arrest, cardiopulmonary bypass in cardiac surgery 2nd edition. New York Churchill Livingstone Inc. 1993 p. 62
- 2.** Gibbon JH Jr. application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. Minn Med 37:171, 1954
- 3.** Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type):Report of eight cases. Mayo Clin Proc 30:201,1955
- 4.** Shumway NE, Lower RE, Stofer RC. Selective hypotermia of the heart in anoxic cardiac arrest. Surg Gynecol Obstet 1959;109:750-754
- 5.** Ikonomidis JS, Yau TM, Weisel RD, Hayashida N, Fu X Komeda M, Ivanov J, Carson S, Mohabeer MK, Tumiati L, Mickle DAG. Optimal flow rates for retrograde warm cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 1994; 107.510-519
- 6.** Arthur E. Baue: Myocardial protection menagement during adult cardiac operations in: Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery 6th edition USA. Appleton&Lange 1996 sayfa 1656
- 7.** Reducing reperfusion injury with hypocalcemic, hyperkalemic, alkalotic blood during reoxygenation. Follette DM, Fey KH, Steed DL, Foglia RP, Buckberg GD. Surg Forum. 1978;29:284-6
- 8.** Kozlovski VI, Olszanecki R, Chlopicki S. Free radicals generated by xanthine/xanthine oxidase system augment nitric oxide synthase (NOS) and cyclooxygenase (COX)-independent component of bradykinin-induced vasodilatation in the isolated guinea pig heart. Pharmacol Rep. 2006 May-Jun;58(3):405-12
- 9.** Buckberg GD, Brazier JR, Nelson RL. Studies of the effects of hypotermia on regional myocardial flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. The adequately perfused beating, fibrilating and arrested heart. J Thorac Cardiovas Surg. 1977;73:87-94.
- 10.** Kirklin JW Barrat-Boyes BG. Hypothermia Circulatory arrest, cardiopulmonary bypass in cardiac surgery 2nd edition. New York Churchill Livingstone Inc. 1993 p. 62
- 11.** Weiss J, Hiltbrand B. Functional compartmentation of glycolytic versus oksidative metabolism in isolated rabbit heart. J Clin Invest 1985;75:436-47
- 12.** Weisel RD, Mickle DAG, Finkle CD, Tumiati LC et al. Delayed myocardial metabolic recovery after blood cardioplegia. Ann Thorac Surg 1989;48.503-7.
- 13.** Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD, et al. Decreased postoperative myocardial fatty acid oksidation. J Surg Res 1988;44:36-44.

14. Bernard WF, Schwartz HF, Malick NP: Selectivehypothermic cardiac arrest in normothermicanimals. Ann Surg 1961; 153:451
15. Buckberg GD: Myocardial protection duringadult cardiac operations. Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. 5th ed. editor, Arthur E.Baue. Prentise Hall. 1991,1417-1441.
16. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. In: Duran E, eds. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, Cilt II,2004;1:1091-1106.
17. Vivek R,Weisel RD. Intraoperative protection of organs. Hypotermia, cardioplegia, and cerebroplegia. In: Edmunds, LH. Cardiac Surgery in the Adult. US: McGraw-Hill, 1997:295-318
18. Patel B, Seroudi OM, Bolli R: Pathogenesis of ischemic myocardial injury and methods for myo-cardial protection. The science and practice of pediatric cardiology. Ed, Gerson A, Bricker TS, McNamara DG. Lca & Febiger, Philadelphia /London. 1990; 226-279
19. Das DK, Engelman RM, Rousou JA, et al. Pathophysiology of superokside radical a potential mediator of reperfusion injury in pig hearts. Basic Res Cardiol. 81:155,1986.
20. Moore GW, Hutchins GM. Coronary artery bypass grafts in 109 autopsied patients, statistical analysis of graft and anastomosis patency and regional myocardial injury. JAMA 1981;246:1785-1789.
21. Assad-Morell JL, Wallance RB, Elveback LR, etal: Serum enzyme data in diagnosis of myocar-dial infarction dur ing or early after aorta-coronary saphenous vein bypass graft operations. J Thorac Cardiovasc Surg 1975; 69:851.
22. Hottenrott CE, Towers B, Kurkji J F, et al: The Hazzard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardiopluminary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 66:742.
23. Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Korunması. In: Duran E, eds. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi, Cilt II,2004;1:1091-1106.
24. 5. Atay Y, Okur FF. Kalp cerrahisinde miyokard koruması. In: Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarıoğlu T, eds. Kalp ve Damar Cerrahisi. Ankara: MN Medikal ve Nobel, 2004;7:151-69.
25. Casthely PA, Shah C, Mekhjian H, swistel D, yoganathan T, komer C, Miguelino RA, Rosales R. Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: A correlative study with three different myocardial protection techniques. J Thorac Cardiovasc Surg 1997;114:254-260
26. chitwood WR, Sink JD, Hill RC. The effect of hypotermia on myocardial oxygen consumption and transmural coronary blood flow in the potassium-amested heart. Ann Surg 1979;190:106

27. Kaplan AJ. Cardiac anesthesia Second Edition Volume 2. 1987;927-945
28. Fabiani JN, Perier P, Chelly J, et al: Blood versus crystalloid cardioplegia. A Textbook of Clinical Cardioplegia ed, Engelman RM, Levitsky S. Mt. Kisco, New York, Futura Publishing Co, 1982,285-295.
29. Roberts AJ, Moran JM, Sanders JH, et al: Clinical evaluation of the relative effectiveness of multidose crystalloid and cold blood potassium cardioplegia in coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 1982; 33:42.
30. Kirklin- Barrat- Byes: Myocardial protection during cardiac surgery with cardiopulmonary by-pass. Cardiac surgery. I. Edition, New York: Wiley Medical Publication, 1986, 83- 108
31. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH, et al: Elective cardiac arrest. *Lancet* 1955; 2:21.
32. Hultgren HN, Myagawa M, Buch W, Angell WW: ischemic myocardial injury during car-dioplumunary bypass surgery. *Am Heart J* 1973;85:167.
33. Catinella FP, Cunningham JN, Spencer FC: Myocardial protection during prolonged aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 77:803.
34. Langer GA: Control of calcium movement in the myocardium. *Eur Heart J* 1983;4(2):5
35. Yamamoto F, Manning AS, Braimbridge MV, et al: Cardioplegia and slow calcium channelblockers. Studies with verapamil. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86:252.
36. Steward JR, Blacwell WH, Crute SL, et al: Inhibition of surgically induced ischemia/reperfusion injury by oxygen free radical scavenger. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 86, 262.
37. Foglia RP, Steed DL, Follette DM, et al: Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78(21):217.
38. Beyersdorf F, Allen BS, Buckberg GD. Myocardial protection with antegrated blood cardioplegia. *Advanced Therapy in Cardiac Surgery*; Franco KL, Verrier ED, editors. BC Decker Inc, Hamilton-London-St Louis. pp: 38-50,1999
39. Jacob S, Kallikourdis A, Sellke F, Dunning J. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2008;7:491-8.
40. Buckberg GD. Myocardial protection during adult cardiac operations. Glenn's Thoracic and Cardiovascular surgery. Baue AA, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS editors. Fifth edition, Volume II, Appleton & Lange, pp:1417-1441, 1995.
41. Kawasuji M, Tomita S, Yasuda T, Sakakibara N, Takemura H, Watanabe Y. Myocardial Oxygenation During Terminal Warm Blood Cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1998;65:1260-1264

42. Kawahito K, Mohara J, Misawa Y, Kato M, Fuse K. Assessment of myocardial protective effect of antegrade warm blood cardioplegia by measuring the release of biochemical markers. *Surg Today* 1999;29:322-326
43. Shiki K, Masuda M, Yonenaga K, Asou T, Tokunaga K. Myocardial Distribution of Retrograde Flow through the Coronary Sinus of the Excised Normal Canine Heart. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:265-71.
44. Midel I AI, DeBoer A, Bermudez G. Postperfusion Coronary Ostial Stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976; 72:80-5.
45. Shiki K, Masuda M, Yonenaga K, Asou T, Tokunaga K. Myocardial Distribution of Retrograde Flow through the Coronary Sinus of the Excised Normal Canine Heart. *Ann Thorac Surg* 1986; 41:265-71
46. Heineman IW, MacGregor DC, Wilson GJ, Ninomiya J. Regional and Transmural Myocardial Temperature Distribution in Cold Chemical Cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981; 81:851-9.
47. Hilton CJ, Teubl W, Acker M, et al. Inadequate Cardioplegic Protection with obstructed Coronary Arteries. *Ann Thorac Surg* 1979; 28:323-32.
48. Menasche P, Kural S, Fauchet M, et al: Retrograde coronary sinus perfusion. A safe alternative for ensuring cardioplegic delivery in aortic valve surgery. *Ann Thorac Surg* 1982; 34:647
49. Drinkwater DC, Laks H, Buckberg GD: A new simplified method of optimizing cardioplegia delivery without right heart isolation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100:56.
50. Buckberg GD. Antegrade Cardioplegia, Retrograde Cardioplegia, or Both? *Ann Thorac Surg* 1988; 45:589-90.
51. Saylam A, Aytaç A, Andaç O, Tuncer I ve ark.: Koroner arter cerrahisinde miyokard korunmasının retrogram olarak koroner sinüsden soğuk perfüzyon ile sağlanması. (Deneysel çalışma) *Hacettepe Tıp / Cerrahi Bülteni* 1981;14:379
52. Masuda M, Yonenaga K, Shiki K, Morita S, Kohno II, Tokunaga K. Myocardial Protection in Coronary Occlusion by Retrograde Cardioplegic Perfusion via the Coronary Sinus in Dogs. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 92:255-6
53. Buckberg G. D. Antegrade cardioplegia, retrograde cardioplegia, or both? *Ann Thorac Surg* 1998;45:89-590
54. Aldea GS, Hou D, Fonger JD, Shemin RJ: Inhomogeneous and complementary antegrade and retrograde delivery of cardioplegic solution in the absence of coronary artery obstruction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994;107:449-504

- 55.** Biagoli B, Glomeralli P, Gnudi G, artioli E, Simeone F, Paolini G, Marchetti L, Grossi A: Myocardial function in early hours coronary artery bypass grafting: comparison of two cardioplegic methods. *Ann. Thorac. Surg.* 1993;56:1315-1323
- 56.** Teoh KH, Ivanov J, Weisel RD, et al. The surgical management of unstable angina: A clinical trial of warm induction glutamate-aspartate blood cardioplegia for urgent revascularization. In *Abstracts of the American Association for Thoracic Surgery*. Toronto, Ontario, Canada, 87:1990.
- 57.** Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD, et al. Improving myocardial metabolic and functional recovery after cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:788-98
- 58.** Bojar RM. Myocardial protection In: *Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery*. Massachusetts: Blackwell Publishing. 2005;4:205-17.
- 59.** Teoh KH, Christakis GT, Weisel RD et al. Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1986;91:888-95
- 60.** Antman EM, Braunwald E: Acute myocardial infarction. In: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 5th ed. Braunwald, ed. Philadelphia, W.B.Saunders Co..1997. pp.1184-1268
- 61.** Roberts R, Henry PD, Witteven S, et al. Quantification of serum creatine phosphokinase isoenzyme activity. *Am J Cardiol* 1974; 33: 350-54.
- 62.** Adams JE, Abendschein DR. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s ? *Circulation* 1993; 88:750-63.
- 63.** Caputo M, Dihmis N, Birdi I, et al. Cardiac Troponin T and Troponin I release during coronary artery surgery using cold crystalloid and cold blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:254-260
- 64.** Hillis WS, Birnie D, Docherty A. Troponin T and myocardial damage. *Br J Cardiol* 1993;16-21
- 65.** Katus H, Schoepenthaus M, Tanzeem A. Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. *Br Heart J* 1991;65:259-264
- 66.** Hendriks M, Jiang h, Gutermann H, Toelsie J, Renard D. Release of cardiac troponin I in antegrade crystalloid versus cold blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:452-459
- 67.** Inderpaul B, Gianni DA, Alan JB. Biochemical markers of myocardial injury during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:879-884
- 68.** Adams J, Miracle VA. Cardiac biomarkers: Past, present and future. *Am J Crit Care* 1998;7:418-423

69. Debashis Roy, Juan Quilesa, Guillermo Aldamaa, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *International Journal of Cardiology* 2004;97: 297–301
70. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19:311–315.
71. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem.* 2003;49:581–585.
72. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 2001;141:985–991.
73. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), *Harper's Biochemistry*. Middle East Edition, California 1993. pp 665–687.
74. ML Gallisteo, PL Mateo, JM Sanchez-Ruiz, et al. Kinetic study on the irreversible denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. *Biochemistry.* 1991;30:2061–2066.
75. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. *Heart* 2006;92:113–114.
76. Bhagavan NV, Lai EM, Rios P, et al. Evaluation of Human Serum Albumin Cobalt Binding Assay for the Assessment of Myocardial Ischemia and Myocardial Infarction. *Clin Chem.* 2003; 49:4, 581–585.
77. Pollack CV, Jr, Peacock WF, IV, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med.* 2003;10:555–556
78. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, et al. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann. Clin. Biochem.* 2003;40:156–160.
79. Sharma R, David Gaze, et al. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:493–502.
80. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med.* 2000;19:311–315.
81. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *Medical Laboratory Observer.* 2003;12:36–40.

- 82.** M K Sinha, D Roy, D C Gaze, et al. Role of “Ischemia Modified Albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischaemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29–34
- 83.** Henry JP, Gauer OH, Reeves JL. Evidence of the atrial location of receptors influencing urine flow. *Circ Res* 1956;4:85-90.
- 84.** Kisch B. Electronmicroscopy of the atrium of the heart. *Exp Med Surg* 1956;14:99-112.
- 85.** Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988;332:78-81.
- 86.** Suga S, Nakao K, Hosoda K, et al. Receptor selectivity of natriuretic peptide family, atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and C-type natriuretic peptide. *Endocrinology* 1992;130:229-39
- 87.** Magga J, Marttila M, et al. Brain natriuretic peptide in plasma, atria, and ventricles of vasopressin- and phenlephrine-infused conscious rats. *Endocrinology* 1994;134:2505-15.
- 88.** Holmes SJ, Espiner EA, Richards AM, et al. Renal, endocrine, and hemodynamic effects of human brain natriuretic peptide in normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:91–6
- 89.** Guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:2101-13
- 90.** Wei CM, Heublein DM, Perella MA, et al. Natriuretic peptide system in heart failure. *Circulation*. 1993;88:1004-9.
- 91.** Spevack DM, Schwartzbard A. B-type natriuretic peptide measurement in heart failure. *Clin. Cardiol*. 2004;27:489-494.
- 92.** Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma C, et al. Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation*. 1996;94:308-15.
- 93.** Avidan MS, Meehan M, Ponte J, El-Gamel A, Sherwood RA. Change in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta*. 2001;303:127-32.
- 94.** Saribulbul O, Alat I, Coskun S, Apaydin A, et al. The role of brain natriuretic peptide. *Tex Heart Inst J*. 2003;30:298-304.
- 95.** Mair P, Mair J, Bleier J, Hormann C, Balogh D, Puschendorf B. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 1997; 261: 57–68

- 96.** Sodian R, Lobe M, Schmitt C, Potapov EV, et al. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory systems. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1942-9
- 97.** Potapov E, Hennig F, Wagner F, Volk H, et al. Natriuretic peptides and E-selectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope dependent heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27:899-905
- 98.** Jaagsild P, Dowson NV, Thoms C, et al. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use, and survival. Support Investigators. The study of understanding prognosis and preferences for outcomes and risk of treatments. *Arch Intern Med.* 1998;158:1081-9.
- 99.** Masters R, Davies R, Veinot J, Hendry P, et al. Discordant modulation of natriuretic peptides during acute cardiac allograft rejection in humans. *Circulation.* 1999;100:287-91
- 100.** Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. *Curr Probl Cardiol.* 2004; 29:707-69.
- 101.** Kikuta K, Yasue H, Yoshimura M, Morita E, Sumida H, Kato H, Kugiyama K, Ogawa H, Okumura K, Ogawa Y, Nakao K. Increased plasma levels of B-type natriuretic peptide in patients with unstable angina. *Am Heart J.* 1996; 132:101-7
- 102.** Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:437-45
- 103.** James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation.* 2003; 108:275-81.
- 104.** Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106:2913-1
- 105.** Qi W, Mathisen P, Kjekshus J, et al. Natriuretic peptides in patients with aortic stenosis. *Am Heart J.* 2001;147:725-32
- 106.** Gerber IL, Stewart RAH, Legget ME, et al. Increased plasma natriuretic peptides reflect symptom onset in aortic stenosis. *Circulation.* 2003;107:1884-90.
- 107.** Bergler Klein C, Klačar U, Rosenhek R, et al. Prognostic value of natriuretic peptides in asymptomatic and symptomatic severe aortic stenosis. *Circulation.* 2002;(Supl 2):640-7.
- 108.** Bardenheuer HJ, Weigand MA. Leukocyte endothelial interactions-a double edged sword. *Cardiovasc Res.* 1999; 41:511-3.

- 109.** Springer TA. Traffic signals for lymphocyte recirculation and leukocyte emigration: the multistep paradigm. *Cell* 1994;76:301–14.
- 110.** Lefer AM. Role of the β 2-integrins and immunoglobulin superfamily members in myocardial ischemia-reperfusion *Ann Thorac Surg* 1999;68:1920–3.
- 111.** Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989;320:365–6.
- 112.** Kalawski R, Baliski M, Bugajski P, et al. Stimulation of neutrophil activation during coronary artery bypass grafting: comparison of crystalloid and blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2001;71:827–31.
- 113.** Siminiak T, Smielecki J, Dye JF, et al. Detection of soluble adhesion molecules L-selectin and vascular cell adhesion molecule 1 during acute myocardial infarction. *Ekspr Clin Cardiol* 1997;2:215–8.
- 114.** Kalawski R, Bugajski P, Smielecki J, et al. Soluble adhesion molecules in reperfusion during coronary bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;14:290–5.
- 115.** Feldman M. Intercellular adhesion molecules. In: Roitt I, Brastaff J, Male D, eds. *Immunology*. Barselona: Mosby, 143-5. 1996
- 116.** Lange A, Palka P, Caso P, et al. Doppler myocardial imaging vs. B- mode gray scale imaging: a comparative in- vitro and in-vivo study into their relative efficiency in endocardial boundary detection. *Ultrasound Med Biol* 1997; 23: 69-75.
- 117.** Fabian JR, Deloche A, Swanson J. Retrograde cardioplegia through the right atrium. *Ann Thorac Surg* 1986;41:101.
- 118.** Bhyana J, Kalmbach T, Booth FV, Mentzer M, Schimert G. Combined antegrade/retrograde cardioplegia for myocardial protection: A clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:956-960
- 119.** Fiore AC, Naunheimer KS, Kaiser GC, Willman VL, McBride LR, Pennington DG, Barner HB. Coronary sinus versus aortic root perfusion with blood cardioplegia in elective myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1989;47:684-688
- 120.** Kulshrestha P, Rousou JA, Emgelman RM, Flack JE, Deaton DW, Wait RB, Hampf HM. Does warm blood retrograde cardioplegia preserve right ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1572-1575
- 121.** Rao V, Cohen G, Weisel RD, Shionon N, Nonami Y, Ivanov J, Borger MA, Cusimano RJ, Mickle DAG. Optimal flow rates for integrated cardioplegia. *J. Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:226-235
- 122.** Arom KV, Emery RW, Petersen RJ, Bero JW. Evaluation of 7000+ patient with two different routes of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1619-1624.

- 123.** Siminiak T, Flores NA, Sheridan DJ. Neutrophil interactions with endothelium and platelets: possible role in development of cardiovascular injury. *Eur Heart J* 1995;16:160–170.
- 124.** Chello M, Mastroroberto P, Romano R, et al Complement and neutrophil activation during cardiopulmonary bypass: a randomized comparison of hypothermic and normothermic circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:162–8.
- 125.** Valen G, Paulsson G, Vaage J. Induction of inflammatory mediators during reperfusion of the human heart. *Ann Thorac Surg* 2001;71:226–232.
- 126.** jacquet L, Noirhomme P, Khoury G, Goenenen M, Philippe M, Col J, Dion R Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:378-384
- 127.** Kutsal A, Saydam GS, Yucel D. Changes in serum levels of CKMB, LDH, LDH1, SGOT and myoglobin due to cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1991;32:516-521
- 128.** Chello M, Mastroroberto P, Perticone F, Cirillo F, et al. Plasma levels of atrial and brain natriuretic peptides as indicators of recovery of left ventricular systolic function after coronary artery bypass. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2001;20:140-6. E-selectin and ICAM-1 but not E-selectin during attacks of angina pectoris. *Heart Vessels* 1998;13:189–6
- 129.** Song M, Kobayashie Y, Michi H. Clinical implication of atrial and brain natriuretic peptide in coronary artery bypass grafting. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2004;12:41-6. 31
- 130.** Matsumoto A, Hirata Y, Momomura S, Suzuki E, Yokoyama I, Sata M, Ohtani Y, Serizawa T (1995) Effects of exercise on plasma level of brain natriuretic peptide in congestive heart failure with and without left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 129:139-145
- 131.** Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, Ogawa H, Okumura K, Mukoyama M, Nako K Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90:195-203