T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME (CABG) YAPILAN HASTALARDA DEL NİDO, KAN MİKROPLEJİSİ VE ST.THOMAS II KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa Akdi

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA ŞEHİR HASTANESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ KLİNİĞİ

KORONER ARTER BYPASS GREFTLEME (CABG) YAPILAN HASTALARDA DEL NİDO, KAN MİKROPLEJİSİ VE ST.THOMAS II KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa Akdi

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Sinan Sabit Kocabeyoğlu

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ANKARA 2021

TEŞEKKÜR

Öncelikle Ankara Şehir Hastanesi'ne geçmiş olsak da "Kalp ve Damar Cerrahisi" eğitimine başladığım, bilgili, becerikli, saygılı ve her anlamda donanımlı hekimler yetiştiren Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi okulundan eğitim almaktan ve adını yaşatacak olmaktan gurur duyuyorum.

Asistanlık eğitimimizde bizlere destek olan ve her türlü imkanı sağlayan hocalarımız sayın Prof. Dr Mustafa PAÇ'a ve sayın Prof. Dr Mehmet Ali ÖZATİK'e

Cerrahi becerisi, hasta görüşü, esprili kişiliği, planlı ve sakin duruşu ile her anında bizlere katkı sağlayan klinik şefimiz Prof. Dr. Zeki ÇATAV'a

Asistanlık yaşamım boyunca ve meslek hayatımın her aşamasında işimi özveriyle ve eksiksiz bir şekilde yapmam gerektiğini aşılayan, hastalara kendi ailem gibi bakmayı öğreten, transplantasyonu bize sevdiren, cerrahi becerisi ve akademik duruşunu her zaman örnek alacağım abim Prof. Dr. Ümit KERVAN'a

Asistanlık yaşamım boyunca hastaneyi ikinci evim, transplantasyon ekibini ikinci ailem olarak görmeyi sağlayan tez danışmanım ve abim Doç. Dr. Sinan Sabit KOCABEYOĞLU, Op. Dr. Doğan Emre SERT ve Op. Dr. Mehmet KARAHAN'a

Asistanlığı kendilerinden öğrendiğim, uzun çalışma saatlerini birlikte paylaştığımız kıdemli abilerim Op. Dr. Osman Fehmi BEYAZAL ve Op. Dr. Emre AYGÜN'e

Her birinden ayrı ayrı çok değerli şeyler öğrendiğim büyüklerim klinik koordinatörümüz sayın Prof. Dr. Şeref Alp Küçüker'e, sayın Prof. Dr. Erol ŞENER'e, Prof. Dr. Levent BİRİNCİOĞLU'na, Prof. Dr. Ahmet SARITAŞ'a, Prof. Dr.Mahmut ULAŞ'a, Prof. Dr. Mete HIDIROĞLU'na, Prof. Dr. Serdar GÜNAYDIN'a, Prof. Dr. Kanat ÖZIŞIK'a, Doç. Dr. Emrah 3UĞUZ'a, Doç.Dr. Ertekin Utku ÜNAL'a, Doç. Dr. Levent MAVİOĞLU'na, Doç.Dr. Soner YAVAŞ'a, Doç. Dr. Aslıhan KÜÇÜKER'e, Doç.Dr.Ayşen AKSÖYEK'e, Doç.Dr. Zafer İŞCAN'a, Doç. Dr. Garip ALTINTAŞ'a, Doç.Dr. Gökhan LAFÇI'ya, Doç. Dr. Erdal ŞİMŞEK'e, Doç.Dr. Anıl ÖZEN'e, Doç. Dr. İlknur GÜNAYDIN'a, Doç. Dr. Hüseyin BAYRAM'a, Op. Dr Göktan AŞKIN'a, Op.Dr. Bahadır AYTEKİN'e, Op. Dr. Ferit KASIMZADE'ye, Op. Dr. Boğaçhan AKKAYA'ya, Op. Dr Fethi SAĞLAM'a, Op. Dr. Kemal ERDOĞAN'a, Op. Dr. Hüseyin Ünsal ERÇELİK'e, Op. Dr. Seyhan BABAROĞLU'na, Op. Dr. Boran Tümer'e, Op.

Dr. Onur KARAHASANOĞLU'na, Op. Dr. Murat YÜCEL'e, Op. Dr. Gökay DENİZ'e, Op. Dr. Elif ÇOŞKUN'a,

Uzun çalışma saatlerinde zorluklara birlikte göğüs gerdiğimiz ekip arkadaşlarım Dr. Abdulkadir YILMAZ, Dr. Nuh Can KOÇAK ve diğer asistan kardeşlerime,

Asistanlığımın her anında desteğini esirgemeyen, çıkmaza girdiğim zamanlarda bana yol gösteren, uzun çalışma saatlerine dayanmamı sağlayan sevgili eşim Öznur EGE AKDİ' ye

Çok teşekkür ederim…

Dr. Mustafa AKDİ

ANKARA 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
İÇİNDEKİLER iii
ÖZET v
ABSTRACT vii
SİMGELER VE KISALTMALAR ix
TABLOLAR DİZİNİ xi
ŞEKİLLER DİZİNİ xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ 1
2. GENEL BİLGİLER 3
2.1. TARİHÇE 3
2.2. GENEL KARDİYAK FİZYOLOJİ VE METABOLİZMA 5
2.2.1. Aksiyon potansiyeli oluşumu ve iyon dengesi 6
2.2.2 Kardiyak işin tanımlanması ve myokardial kontraktilite 7
2.2.3 Myokardial oksijen ihtiyacı ve belirleyicileri 8
2.3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI, SONUÇLARI VE TEDAVİ YÖNETİMİ 9
2.3.1 Myokard İskemi Hasarı 9
2.3.2 Myokard Reperfüzyon Hasarı 11
2.3.3 Stunned ve Hiberne Myokard 13
2.3.4 Nekroz 14
2.3.5 İskemi Reperfüzyon Hasarında Tedavi Yönetimi 15
2.3.5.1 Kardiyak İnotropik ve Vazoaktif İlaçlar: 16
2.3.5.2 Mekanik Destek Sistemleri: 17
2.4. KÖTÜ MYOKARDİYAL KORUMANIN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL TANISI 18
2.4.1 Perioperatif Myokard Enfarktüsü 19
2.5. MİYOKARDİYAL KORUMA YÖNTEMLERİ 20
2.5.1 Hipotermi 20
2.5.2 Fibrilasyon ve İskemik Arrest 21
2.5.3 Kardiyopleji 22
2.3.5.3 Kardiyopleji Çeşitleri: 23
2.3.5.4 Kardiyopleji Veriliş Yolları: 25
3. MATERYAL VE METOD 27

3.1. HASTALAR ve VERİ TOPLAMA 27
3.2. CERRAHİ PROSEDÜR 29
3.3. TAKİP 31
3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ 32
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ 32
4. BULGULAR 33
4.1. DEMOGRAFİK ve PREOPERATİF VERİLER 33
4.2. KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONLARININ ÖZELLİKLERİ 37
4.3. İNTRAOPERATİF VERİLER 39
4.4. POSTOPERATİF VERİLER 43
5. TARTIŞMA 54
6. KISITLILIKLAR 66
7. SONUÇ VE ÖNERİLER 67
8. KAYNAKLAR 68
EKLER 78
EK-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu 78

ÖZET

Amaç: Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri intraoperatif ve postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri miyokardiyal korumanın yetersiz olmasıdır. Kristalloid veya tam kanda yüksek potasyumlu kardiyopleji kalp cerrahisinde 1980'li yıllardan beri standart uygulama olarak kullanılmaktadır. St.Thomas II solüsyonu ve Del Nido solüsyonu kliniğimizde koroner arter bypass cerrahisi ameliyatlarında uzun zamandır güvenli ve efektif bir şekilde kullanılmakla birlikte, mikropleji solüsyonunun da kullanımı yaygınlaşmaktadır. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde de kullanılan St.Thomas II, Del nido ve mikropleji kardiyopleji solüsyonlarının myokard koruması üzerindeki etkinliklerinin klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik veriler üzerinden karşılaştırılmasıdır.

Materyal-metod: Şubat 2020- Şubat 2021 tarihleri arasında Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde, koroner anjiyografi sonuçlarına göre koroner arter bypass cerrahisi yapılmasına karar verilen 157 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar koroner arter bypass cerrahisi operasyonu sırasında Del Nido solüsyonu, St Thomas II solüsyonu ve mikropleji solüsyonu kullanımına göre 3 gruba ayrılmıştır. Hastaların preoperatif, intraoperatif (kardiyopleji solüsyonunun özellikleri, x-klemp ve CPB süreleri, kan gazı parametreleri vb.) ve postoperatif verileri (inotrop ihtiyacı, kardiyak biyomarker değerleri, ekokardiyografik ölçümleri, komorbidite durumları vb.) karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Koroner arter bypass cerrahisi operasyonu sırasında Del Nido solüsyonu %56 (n=88), St Thomas II solüsyonu %23,6 (n=37), mikropleji solüsyonu %20,4 (n=32) hastada kullanılmıştır. Her üç grup arasında hastaların yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi, preoperatif komorbidite varlığı, laboratuar değerleri ve ekokardiyografi değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Del Nido kardiyopleji grubunda diğer iki kardiyopleji grubuna göre daha az kardiyopleji hacmi ve doz ihtiyacı olmuştur ($p<0.001$ ve $p<0.001$). İntraoperatif veriler değerlendirildiğinde 3 kardiyopleji tipi arasında aortik klemp süresi, intraoperatif şok ihtiyacı, adrenalin ihtiyacı ve dopamin ihtiyacı bakımından istatiktiksel anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.027$ ve $p=0.003$). CPB zamanı, intraoperatif peak potasyum değeri, diğer inotropik ve vazoaktif ilaç desteği ile intraaortik balon pompası ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı. Postoperatif kardiyak

biyomarkerlardan AST, 1. Saat troponin, 1. Saat CK-MB ve 24. saat troponin değerleri bakımından 3 kardiyopleji tipi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0.023, p=0.002, p=0.004 ve p=0.013). 1.saat troponin, 1.saat CK-MB, 24.saat troponin değerleri Del Nido grubunda St.Thomas II grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Çalışmamızda ayrıca preoperatif-postoperatif LVEF, 1.saat ve preoperatif kardiyak biyomarker farklarına bakılmıştır. EF, troponin ve CK-MB'ye ait farklar bakımından 3 kardiyopleji tipi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0,013, p=0,014, p=0,044 ve p=0,006). Mikropleji grubunda diğer iki kardiyopleji grubuna göre EF'deki azalma en düşük düzeydedir. Troponin ve CK-MB fark değerleri Del Nido grubunda St.thomas II grubuna göre anlamlı düşük bulunmuştur. Postoperatif yoğun bakımda kalış süresi, hospitalizasyon süresi bakımından kardiyopleji grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p=0,034 ve p=0,027). Hospitalizasyon süresi 6,6±2,6 gün ile mikropleji grubunda en az bulunmuştur. Postoperatif inotrop ve vazoaktif ilaç ihtiyacı, intraaortik balon pompası ihtiyacı, mekanik ventilatörde kalış süresi, LVEF ve komorbiditeler açısından her üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Sonuç: Çalışmamız, üç solüsyonun klinik düzeyde birbirlerine üstünlüğünün tartışılabilmesi açısından önem taşımaktadır. Elde ettiğimiz bulgular Del nido, St.Thomas II ve mikropleji solüsyonlarının CABG vakalarında güvenli ve efektif bir şekilde kullanılabileceğini desteklemiştir. St.Thomas II kardiyoplejisinin intermittant multidoz olarak uygulanması verilen kardiyopleji hacmini arttırmakta, Del nido kardiyoplejisinin uzun doz intervali cerrahi akışın kesilmesini engellenmekte ve daha az hacimde kardiyopleji ile güvenli cerrahi yapılmasını sağlamaktadır. Mikroplejinin kan ile konsantre edilerek verilmesi myokardial ödemi azaltabilir, erken dönemde myokardial toparlanmayı hızlandırabilir, bu sayede yoğun bakım ve hastane yatış süreleri azalabilir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter bypass greft, miyokardiyal koruma, Del Nido solüsyonu, St.Thomas II solüsyonu, mikropleji solüsyonu, kardiyopleji

ABSTRACT

Aim: Since the first years of open heart surgery, one of the most important causes of intraoperative and postoperative morbidity and mortality is inadequate myocardial protection. Crystalloid or high potassium cardioplegia in whole blood has been used as standard practice in cardiac surgery since the 1980s. While St.Thomas II solution and Del Nido solution have been used safely and effectively in coronary artery bypass surgery in our clinic for a long time, the use of microplegia solution is becoming widespread. The aim of this study is to compare the efficacy of St.Thomas II, Del nido and microplegia cardioplegia solutions, which are also used in our clinic, on myocardial protection based on clinical, biochemical and echocardiographic data.

Methods: Between February 2020 and February 2021, 157 patients who were decided to have coronary artery bypass surgery according to the results of coronary angiography in the Department of Cardiovascular Surgery of the Ankara City Hospital of Health Sciences University were included in the study. Patients were divided into 3 groups according to the use of Del Nido solution, St Thomas II solution and microplegia solution during coronary artery bypass surgery. Preoperative, intraoperative (characteristics of cardioplegia solution, x-clamp and CPB times, blood gas parameters, etc.) and postoperative data (inotrope requirement, cardiac biomarker values, echocardiographic measurements, comorbidity status, etc.) of the patients were compared.

Results: Del Nido solution was used in 56% (n=88), St Thomas II solution in 23.6% (n=37), and microplegia solution in 20.4% (n=32) patients during coronary artery bypass surgery. There was no statistically significant difference between the three groups in terms of age, gender, body mass index, presence of preoperative comorbidity, laboratory values and echocardiography values. The del Nido cardioplegia group had less cardioplegia volume and dose requirement than the other two cardioplegia groups ($p<0.001$ and $p<0.001$). When intraoperative data were evaluated, a statistically significant difference was found between the 3 cardioplegia types in terms of aortic clamp duration, intraoperative shock requirement, adrenaline requirement and dopamine requirement ($p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.027$ and $p=0.003$, respectively). There was no statistically significant difference between CPB time, intraoperative peak potassium value, other inotropic and vasoactive drug support and

intraaortic balloon pump requirement. Significant differences were found between the 3 cardioplegia types in terms of postoperative cardiac biomarkers AST, 1st hour troponin, 1st hour CK-MB and 24th hour troponin values (p=0.023, p=0.002, p=0.004 and p=0.013, respectively). 1st hour troponin, 1st hour CK-MB, and 24th hour troponin values were found to be significantly lower in Del Nido group compared to St.Thomas II group. In our study, preoperative-postoperative LVEF, 1st hour and preoperative cardiac biomarker differences were also examined. Significant differences were found between the 3 cardioplegia types in terms of differences in EF, troponin and CK-MB (p=0.013, p=0.014, p=0.044 and p=0.006, respectively). The decrease in EF was the lowest in the microplegia group compared to the other two cardioplegia groups. Troponin and CK-MB difference values were found to be significantly lower in the Del Nido group than in the St.Thomas II group. There was a significant difference between the cardioplegia groups in terms of postoperative intensive care stay and hospitalization time (p=0.034 and p=0.027, respectively). Hospitalization time was the lowest in the microplegia group with 6.6±2.6 days. There was no significant difference between the three groups in terms of postoperative inotropic and vasoactive drug needs, intraaortic balloon pump requirement, length of stay on mechanical ventilator, LVEF and comorbidities.

Conclusion: Our study is important in terms of discussing the differences between the three solutions at the clinical level. Our findings supported that Del nido, St.Thomas II and microplegia solutions can be used safely and effectively in CABG cases. The application of St.Thomas II cardioplegia as intermittent multidose increases the volume of cardioplegia given, the long dose interval of Del nido cardioplegia prevents the interruption of surgical flow and provides safe surgery with less volume of cardioplegia. Concentrating microplegia with blood can reduce myocardial edema, accelerate myocardial recovery in the early period, thus reducing intensive care and hospital stays.

Keywords: Coronary artery bypass graft, myocardial protection, Del Nido solution, St.Thomas II solution, microplegia solution, cardioplegia

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACP: Antegrad kardiyopleji
ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı
AF: Atriyal fibrilasyon
ALT: Alanin transaminaz
ASD: Atriyal septal defekt
AST: Aspartat transaminaz
ATP: Adenozin trifosfat
AVR: Aort kapak replasmanı
BCP: Kan kardiyoplejisi
BE: Baz açığı
BMI: Body mass index (vücut kitle indeksi)
BNP: B-tip natriüretik peptit
Ca^{+2}: Kalsiyum
CABG: Koroner arter bypass grefting
CCP: Kristalloid kardiyoplejiler
CK-MB: Kreatin kinaz
CPB: Kardiyopulmoner bypass
CVP: Central venous pressure (santral venöz basınç)
DM: Diabetes mellitus
DNA: Deoksiribonükleik asit
ECLS: Ekstrakorporyel yaşam desteği
ECMO: Ekstrakorporyel membran oksijenasyonu
EF: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
ES: Eritrosit süspansiyonu
GVHD: Graft versus host disease
H_2O_2: Hidrojen peroksit
Hb: Hemoglobin
HCO3: Bikarbonat
Hct: Hematokrit
HT: Hipertansiyon
İABP: İntraaortik balon pompası

K^+: Potasyum
KCL: Potasyum klorür
KOAH: Kronik obstruktif akciğer hastalığı
LCOS: Low cardiac output syndrome (Düşük kardiyak debi sendromu)
LİMA: Left internal mammarian artery (sol internal mammarian arter)
LV: Left ventricle (sol ventrikül)
LVEDD: Left ventricle end diastolic diameter (sol ventrikül diyastol sonu çapı)
LVEF: Left ventricle ejection fraction (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu)
Mg^{+2}: Magnezyum
MVO_2: Myokardial oksijen ihtiyacı
Na^+: Sodyum
NaHCO3: Sodyum bikarbonat
O_2: Oksijen
OH: Hidroksi radikali
PAH: Periferik arter hastalığı
PDE: Phospho di esterase (fosfodiesteraz)
PMI: Perioperatif myokard enfarktüsü
RCP: Retrograd kardiyopleji
ROT: Reaktif oksijen türevleri
SPSS: Statistical Package for the Social Sciences
SVO: Serebrovasküler olay
TDP: Taze donmuş plazma
TİA: Geçici iskemik atak
TRALİ: Akut akciğer hasarı
TS: Trombosit süspansiyonu
V-A ECMO: Venö-arteryel ekstrakorporyel membran oksijenasyonu
VAD: Ventriküler destek sistemleri
VF: Ventriküler fibrilasyon
VSD: Ventriküler septal defekt
V-V ECMO: Venö-venöz ekstrakorporyel membran oksijenasyonu

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo		Sayfa
2.1.	Myokard oksijen tüketimini etkileyen durumlar	8
2.2.	İnotropik ve vazoaktif ilaçların hemodinamik etkileri.	17
2.3.	İdeal Kardiyopleji Solüsyonunun Özellikleri	22
4.1.	Hastalara ait Demografik Verilerin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	33
4.2.	Hastaların Preop Laboratuvar Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	35
4.3.	Preop Kan Gazı Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	36
4.4.	Kardiyopleji Solüsyonlarının Özelliklerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	38
4.5.	Operasyon Esnasındaki Verilerin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	40
4.6.	Operasyon Esnasındaki Kan Gazı Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	42
4.7.	Postop 1. Saat Kan Gazı Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	44
4.8.	Postop 24. Saat Kan Gazı Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	46
4.9.	Postop Laboratuvar Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	48
4.10.	Postoperatif Verilerin 3 Grup Arası Karşılaştırılması	50
4.11.	Postoperatif kan ürünü kullanımı açısından 3 Grubun Karşılaştırılması	51
4.12.	Postoperatif kan ürünü kullanımı miktarı açısından 3 Grubun Karşılaştırılması	51
4.13.	Farkların 3 Grup Arası Karşılaştırılması	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil **Sayfa**

2.1. Depolarizan potasyum kardiyoplejisinin tarihçesi 5

2.2. Kardiyomyosit aksiyon potansiyeli oluşumu. 6

2.3. Sol ventriküler iş 7

2.4. Değişen myokardial kontraktilite ile sol ventriküler basınç hacim döngüleri. 7

2.5. Kardiyomyositte iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası apoptozis mekanizması 10

2.6. Reaktif Oksijen Türevlerinin (ROT) hücre hasarında üretilmesi, uzaklaştırılması ve rolü. 12

2.7. Posterolateral sol ventriküldeki akut myokard enfarktüsü ve koagülasyon nekrozu 15

2.8. Myokardial Oksijen İhtiyacı (mvO_2). 21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp normal fonksiyonunu sürdürebilmek için sürekli olarak oksijen teminine ihtiyaç duyar. Myokard oksijen tüketiminin yaklaşık %80'i kontraksiyon sırasındaki elektromekanik iş için kullanılır [1]. Fibrilasyonda bulunan veya iskemide çalışan bir kalp, arrest halinde olan bir kalpten daha fazla enerjiye ihtiyaç duyar. Myokard oksijen ihtiyacının diğer belirleyicileri miyokardın duvar gerilimi ve metabolizma hızın direkt olarak etkileyen miyokard ısısıdır [2]. Miyokardın oksijen rezervi iskeminin başlangıcından itibaren birkaç saniye içinde tüketilir. İskemi sırasında, myositler ve vasküler endotel hücrelerin hasara uğraması sonucu myokardial hasar meydana gelmektedir.

Aortik cross-klemp (x-klemp) koroner sirkülasyonu kesintiye uğratır. Koroner akımın kesilmesiyle birlikte anaerobik metabolizmaya geçiş ve laktat birikmesi, myokardial asidoz, myokardial enerji stoklarının tükenmesi ve hücresel şişme görülür. Hipotermi veya kimyasal kardiyak arrest ile myokardial metabolizma yavaşlatılmazsa aortik oklüzyon sonucu meydana gelen iskemik arrest ile 15-20 dakika içerisinde ciddi myokardial disfonksiyon meydana gelir.

Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri intraoperatif ve postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri miyokardiyal korumanın yetersiz olmasıdır. Dikkat edilmesi gereken miyokarda sunulan enerji ile miyokardın ihtiyacı olan enerji arasındaki hassas dengenin her dönemde korunması gerektiğidir. Myokardı iskeminin ve sonrasında oluşan reperfüzyon hasarının neden olduğu olası olumsuz etkilerden korumak için myokardiyal koruma yöntemleri geliştirilmiştir. Günümüzde yaygın olarak uygulanmakta olan myokardiyal koruma yöntemleri;

a) Genel hipotermi ve topikal myokardiyal soğutma

b) Kardiyopleji

c) Reperfüzyon injurisini önlemek

olarak özetlenebilir.

Aortik cross-klemp sonrası uygulanan kardiyoplejik arrest birçok kardiyak cerrahi tipinde uygulanan bir yöntemdir. Kardiyopleji uygulaması cerraha arrest olmuş bir kalp ile birlikte daha az kanlı bir ortamda çalışma imkanı sunar. Kardiyopleji ile kalp diastolik safhada arrest edilerek myokardial enerji depoları korunması, myokardial hücreler içine kalsiyum girişinin kısıtlanması ve myokardial enerji

ihtiyacının minimuma indirilmesi amaçlanmaktadır [3-5]. Myokardial korumanın yeterliliği, kardiyopleji solüsyonunun içeriği, veriliş yolu, sıklığı, cross-klemp süresi, kardiyopulmoner bypass (CPB) süresi, cerrah ve hasta ile ilgili birçok faktöre bağlıdır. Kardiyopleji ile iskemik kardiyak arrest yaşanmadan cerrahi işlemin tamamlanması beraberinde mükemmele yakın sonuçlar getirmiştir.

Kalbin hızlı diastolik arrestinin sağlanması için kullanılması gereken solüsyonun 20-25 mEq/L potasyum (K^+) içermesi gerekmektedir. Hızlı diyastolik arrest sağlanması, soğuk olması, anaerobik ve aerobik enerji üretimini devam ettirmek için yeterli substratı sağlaması, oluşan asidozu nötralize etmek amacıyla alkalotik olması, membran stabilizasyonu sağlaması, hiperosmolar olması (350-370 mosm) iyi bir kardiyopleji solüsyonunun özelliklerindendir. Bunun için farklı kardiyopleji solüsyonları ve yardımcı yöntemler geliştirilmiştir. Solüsyonlar özelliklerine göre tek doz veya intermittant çoklu dozlarda verilebilmektedir. Bu solüsyonlar potasyumun dilue edilmemiş kristalloid bir solüsyona eklenmesiyle elde edilen kristalloid kardiyopleji veya kristalloid solüsyonun konsantre edilerek ve değişik oranlarda kan ile karıştırılarak (genellikle 4:1 veya 8:1 kan: kristalloid solüsyon) elde edilen kan kardiyoplejisidir. Bazen de potasyum hemodilüsyonu azaltmak için belirli sistemlerle direk kana eklenebilmektedir (minipleji veya mikropleji). Bu sistemlerle, hemodilusyon azaltılarak plejinin oksijen taşıma kapasitesi arttırılır ve kan kardiyoplejisi gibi doğal osmotik faydalar elde edilir. Böylece 8:1 kan kardiyoplejisine göre postoperatif myokardial ödemin azaldığı, sol ventrikül (LV) fonksiyonlarının daha hızlı düzelmesine olanak sağlandığı gösterilmiştir [6-8]. Uzun cross-klemp süresi gerektiren kalp cerrahisi vakalarında tek doz kardiyopleji kullanılması intermittant multiple doz kardiyopleji uygulamasına göre vakanın cerrahi akışını bozmaması ve idame doz için ilave zamana ihtiyaç duyulmaması nedeniyle cerrahın konforunu arttırmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde de sıkça kullanılan St.thomas II, Del nido ve mikropleji kardiyopleji solüsyonlarının miyokard koruması üzerindeki etkinliklerinin klinik, biyokimyasal ve ekokardiyografik veriler üzerinden karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

1940 ve 1950 yıllarında konjenital kalp hastalıklarının tedavisinde cerrahi dışındaki tedavilerin yetersiz kalması kalp cerrahisinin öncülerini konjenital kalp hastalıklarının intrakardiak tamirini mümkün kılan teknikler geliştirmeye yöneltmiştir. Minnesota Üniversitesinden F.John.Lewis 1952 yılında direk görüş ile ilk insan açık kalp ameliyatını 5 yaşındaki bir kızda atrial septal defekt (ASD) onarımı yaparak gerçekleştirmiştir. Bunu orta şiddette total vücut hipotermisi ve inflow stazı uygulayarak yapmıştır. Devam eden bir yıl içerisinde Lewis 11 ASD vakasını %18 mortalite ile gerçekleştirmiştir. Fakat bu başarı ekstrakorporeal oksijenasyon ve perfüzyon olmaksızın daha kompleks defektlerde devam ettirilememiştir.

Gibbon kalp kateterizasyonu, heparin ve protaminin keşfi sonrası 6 Mayıs 1953' te IBM® ile beraber tasarladıkları kalp akciğer makinesi yardımıyla genç bir bayan hastada ASD onarımını başarılı bir şekilde gerçekleştirmiştir [9]. Takiben Lillehei 'kontrollü çapraz dolaşım' adıyla yeni bir teknik geliştirmiş ve 1954-1955 yılları arasında bu teknikle total düzeltme yapılan ventriküler septal defekt (VSD) ve Fallot Tetralojili 45 hastalık bir seri yayınlamıştır [10]. Aynı tarihlerde, John W. Kirklin ve ark., Gibbon-IBM® kalp akciğer makinesini modifiye ederek açık kalp operasyonlarına başlamıştır. Kirklin ve ark. dünyada ilk defa kalp akciğer makinesi kullanarak VSD ve Fallot tetralojisinde total düzeltme ameliyatlarını başarı ile gerçekleştirmiş ve açık kalp ameliyatlarının tüm dünyada yaygın olarak kullanımının önünü açmıştır [11]. Öngörülemeyen ise CPB ile kalbin boşaltılabilmesine karşın atmaya devam etmesi ve anatomik onarımın sağlanabilmesi için durdurulması gerektiğiydi. Cerrahın ihtiyacı hızlı indüksiyon, kalbin iyi korunması ve kalp durmasının kolayca tersine çevrilmesi, mobilizasyon ve traksiyona izin vermek için rahat bir kalp, tercihen kansız ve korunmasız bir alan, kardiyak ve koroner unsurların tedavisi için yeterli zaman gerekliliğiydi.

Kalbi durdurmak veya korumak için yaygın olarak kullanılan ilk teknikler:

- Hipotermi, sistemik ve topikal soğutma ile desteklenen [12-14]
- Devamlı veya aralıklı aortik oklüzyonla sağlanan global iskemi [15]

- Kan ile aort kökünün veya intrakoroner perfüzyonun sağlanması [16] ve gerektiğinde elektif olarak ventriküler fibrilasyon gerçekleştirilmesi [17]

Bu yöntemler tek başına veya birleşik olarak günümüze kadar varlığını sürdürürken, 1970'lerde çoğunlukla kimyasal yöntemlere dayalı "kardiyopleji" ile kalbin arrest edilmesiyle desteklenmiş veya değiştirilmiştir [18-24].

Kardiyopleji terimi (kardiyo, kalp ve pleji, felç) ilk olarak 1957'de Lam tarafından tanıtıldı [25]. 1883 yılında Ringer'in kalsiyum (Ca^{+2}) ve K^{+}'un kalp atımı üzerindeki zıt etkilerini tanımlaması [26], Melrose ve ark.'nın K^{+}'un kardiyoplejik etkilerini araştırmasını destekledi [27]. 1977 yılında Buckberg ve ark. intermittant soğuk 4:1 oranında dilüe edilmiş kan kardiyoplejisinin kullanılmasını önerdi. 1980'li yıllarda kristalloid veya tam kanda yüksek K^{+}'lu (20-40 mEq/L) kardiyopleji kalp cerrahisinde standart uygulama haline geldi. Yine 1980'li yıllarda yüksek K^{+}'un kalbe olan zararlı etkisini en aza indirmek için geniş çaplı araştırmalar yapıldı (Şekil 2.1). Değişken hipotermi derecesinde, intermittant veya devamlı, kristalloid veya 4:1 tam kan, antegrad veya retrograd, "hot shot" kardiyopleji verme gibi araştırmalar bu yıllarda yapıldı. 1990'lı yıllarda kalbi durdurmak, korumak ve yeniden canlandırmak için gereken optimal kardiyoplejik içerik, sıcaklık ve perfüzyon yöntemleri konusundaki tartışmalar devam etti [28]. Tam kan miniplejisinin önerilmesi, yüksek K^{+}'lu kardiyoplejiye alternatif olabilecek non-depolarizan moleküllerle (adenozin [29-32], K^{+} kanal açıcıları [33, 34], opioidler [35], lidokain [36], tetradoksin [37], esmolol [38, 39]) yapılan araştırmalar, koroner endotelium korumasının öneminin bildirilmesi [40, 41] gibi çalışmalar bu dönemde yapıldı. 2000-2013 yılları arasında yüksek K^{+}'lu kardiyopleji dünya çapında standart uygulama olmaya devam etmiştir. Yeni bir polarizan normokalemik adenozin-lidokain-magnezyum (Mg^{+2}) kardiyoplejisi yüksek K^{+}'a alternatif olarak kalbin arrest, idame ve reanimasyonu için mevcuttur [28].

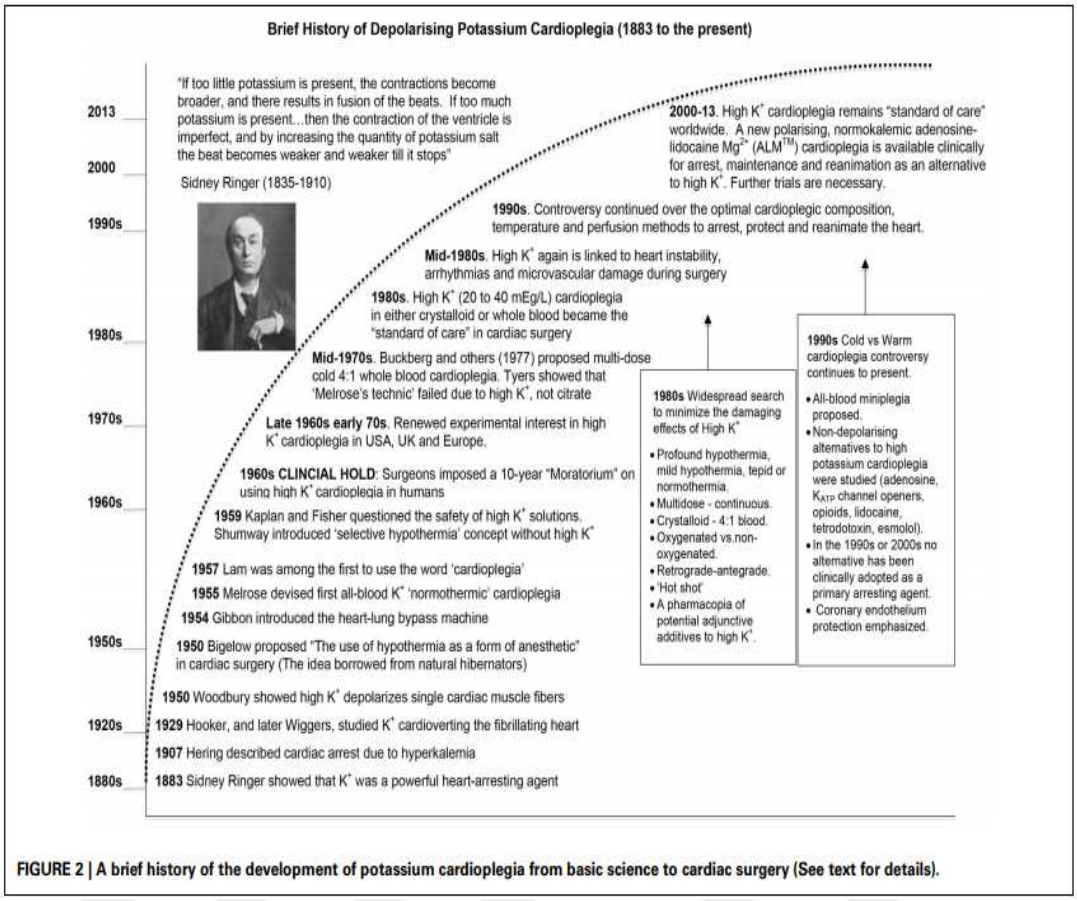


FIGURE 2 | A brief history of the development of potassium cardioplegia from basic science to cardiac surgery (See text for details).

Şekil 2.1. Depolarizan potasyum kardiyoplejisinin tarihçesi

2.2. GENEL KARDİYAK FİZYOLOJİ VE METABOLİZMA

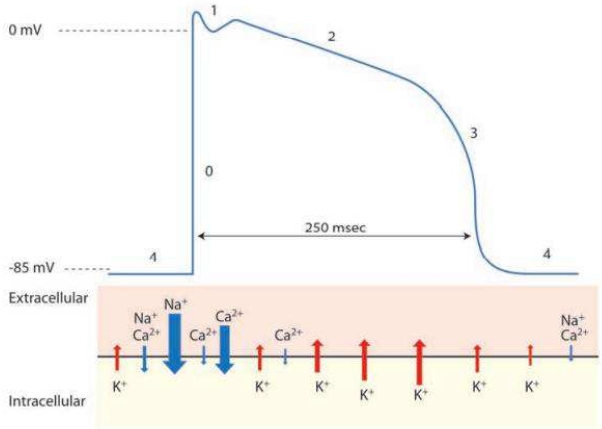
Kardiyovasküler sistemin 3 temel fonksiyonu; oksijen ve diğer elementleri hücrelere taşımak, metabolik artıkların hücrelerden taşınmasını sağlamak, hormonlar ve diğer substratları vücudun bir kısmında diğer kısmına taşımaktır [42, 43]. Kalbin ihtiyaç duyduğu enerji hemen tamamen aerobik metabolizmayla sağlandığından, kalbin oksijen tüketimi oldukça yüksektir. Dinlenme durumunda myokard oksijen tüketimi 100 gr myokard dokusu için dakikada 6-8 ml'dir. Bu değer genç erişkinlerde 3-4 katına çıkabilmektedir. Dinlenen insanda myokardın bazal fizyolojik şartlarda ihtiyaç duyduğu kan akımı 60-90 ml/dk/100 gr doku kadardır. Organizmada hemen başka hiçbir yerde görülmeyen şekilde, myokard kendisine gelen kandaki oksijenin %50 den fazlasını alabilmektedir. Myokardın enerji ihtiyacının arttığı durumlar myokarda gelen kan akımı arttırılarak kompanze edilir. CPB sırasında kardiyak dolum sağlanmadığı durumlarda kardiyak oksijen ihtiyacı 6 ml/dk'nın altındaki bir akımla

sağlanabilmektedir. Kardiyopleji verilmesi sonucu gerçekleştirilen elektromekanik kardiyak arrest ile myokardın oksijen ihtiyacı 1 ml/dk ya kadar inmekte oksijen tüketimi minimalize edilmektedir.

2.2.1. Aksiyon potansiyeli oluşumu ve iyon dengesi

Ventrikül kasılması sırasında oluşan aksiyon potansiyeli yaklaşık 105 mV'dur. Yani her atım sırasında -85 mV ile +20 mV arasında bir elektriksel değer oluşur. Başlangıçta oluşan dikensi potansiyelden sonra zar, yaklaşık 0,2 sn depolarize kalarak bir plato oluşturur. Plato sonrası ani repolarizasyon olur. Aksiyon potasiyelinde bu platonun oluşması ventrikül kasılmasını iskelet kasından 15 kat daha yavaş hale getirir. Aksiyon potansiyeli oluşum fazları (Şekil 2.2):

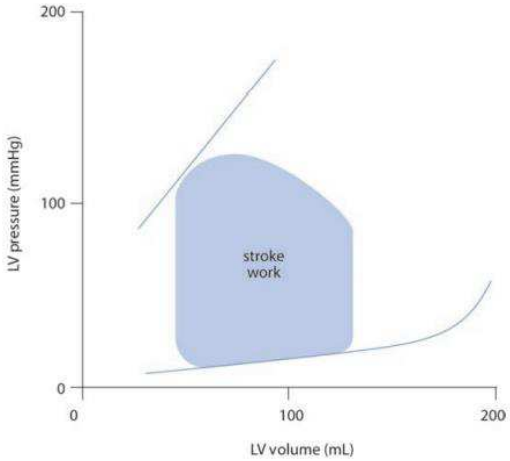
- Faz 0: Na^{+} iyonlarının hızlı akışı geçici olarak pozitif membran potansiyeline neden olur.
- Faz 1: K^{+} kanallarının açılması, potasyumun hücreyi terk etmesine neden olarak membran potansiyelini yaklaşık sıfıra geri getirir.
- Faz 2: Yavaş Ca^{+2} kanallarının açılmasıyla Ca^{+2} içeri girişi K^{+} çıkışı ile dengelenerek plato fazını oluşturur.
- Faz 3: Ca^{+2} kanallarının kapanması ve K^{+} çıkışının devam etmesi -85 mV'ye repolarizasyona ve membranın restorasyonuna izin verir.
- Faz 4: Hücre bir sonraki depolarizasyona kadar dinlenme fazına geçer.



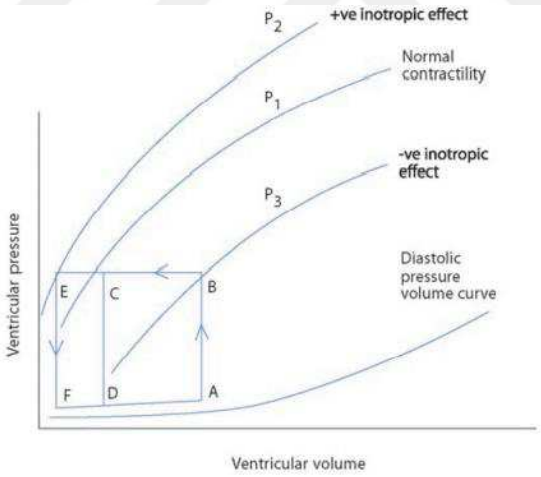
Şekil 2.2. Kardiyomyosit aksiyon potansiyeli oluşumu. K^{+}: potasyum iyonu; Ca^{+2}: kalsiyum iyonu; Na^{+}: sodyum iyonu (Key Questions in CARDIAC SURGERY Narain Moorjani Nicola Viola Sunil K. Ohri, p71-72)

2.2.2 Kardiyak işin tanımlanması ve myokardial kontraktilite

Sol ventrikülün kardiyak işi, aorta belirli bir hacimde kan püskürtmek işin yapılan işi temsil eder. Myokardial kontraktilite ise kalp kasının belirli bir preload ve afterload da kasılma yeteneğini belirler (Şekil 2.3- Şekil 2.4).



Şekil 2.3. Sol ventriküler iş



Şekil 2.4. Değişen myokardial kontraktilite ile sol ventriküler basınç hacim döngüleri.A = diastol sonu hacim. C = sistol sonu hacim. A'dan B'ye = izovolümetrik kasılma, B'den C'ye = ventriküler ejeksiyon, C'den D'ye = izovolümetrik gevşeme, D'den A'ya = ventriküler dolum. Myokardial kasılmanın artması, sol ventrikül ejeksiyonunu (B'den E'ye) arttırarak atım hacminin artmasına neden olur. (Key Questions in CARDIAC SURGERY Narain Moorjani Nicola Viola Sunil K. Ohri, p62-64)

Myokardial kontraktilitenin dolayısıyla kardiyak işin artması myokardial oksijen ihtiyacı ile yakından ilişkili durumlardır.

2.2.3 Myokardial oksijen ihtiyacı ve belirleyicileri

Kalp kası, iskelet kası gibi, kasılma işlevini yerine getirmek için kimyasal enerji kullanır. Bu enerjinin %70-90'ı yağ asitlerinden, %10-30'u laktat ve glikoz olmak üzere diğer besinlerin oksidatif metabolizmasından gelmektedir. Dolasıyla, kalbin oksijen tüketim hızı kalbin iş yaparken kullandığı kimyasal enerjinin mükemmel bir ölçütüdür. Myokardiyal oksijen tüketimini belirleyen faktörler aşağıdaki tabloda verilmiştir. Oksijen tüketiminin hemen hemen kalp kasılması sırasında oluşan gerim ve kasılmanın devam ettiği süre ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sistolik basınç yüksek olduğu zaman gerim de artacağı için enerji ihtiyacı artar ve buna bağlı olarak daha fazla oksijen kullanılır. Ayrıca kalp kasının gerimi ventrikül çapı ile doğru orantılı olduğu için kalp yetmezliğinde paradoksik olarak daha fazla kimyasal enerji harcanır.

Tablo 2.1. Myokard oksijen tüketimini etkileyen durumlar

Myokardiyal gerilmede artış
Kontraktilite
Kalp hızı
Yüke karşı kasılma(shortening)
Hücrenin yaşamsal durumunun bazal şartlarda devam ettirilmesi
Depolarizasyon (elektriksel aktivite)
Aktivasyon
Katekolaminlerin direk metabolik etkisi
Yağ asidi uptake'i

Myokarda gelen oksijen miktarı ise arteriyel kandaki oksijen (O_2) miktarına ve koroner kan akımına bağlıdır:

MVO_2 (mL/min) = CBF (dL/100g/min) x arteriyel O_2 miktarı (mL/dL)

Arteriyel O_2 miktarı ise:

Arteriyel O_2 miktarı = (1.34 x Hb [g/dl] x O_2 doygunluğu) + çözünmüş O_2 (0.0031 x PaO_2)

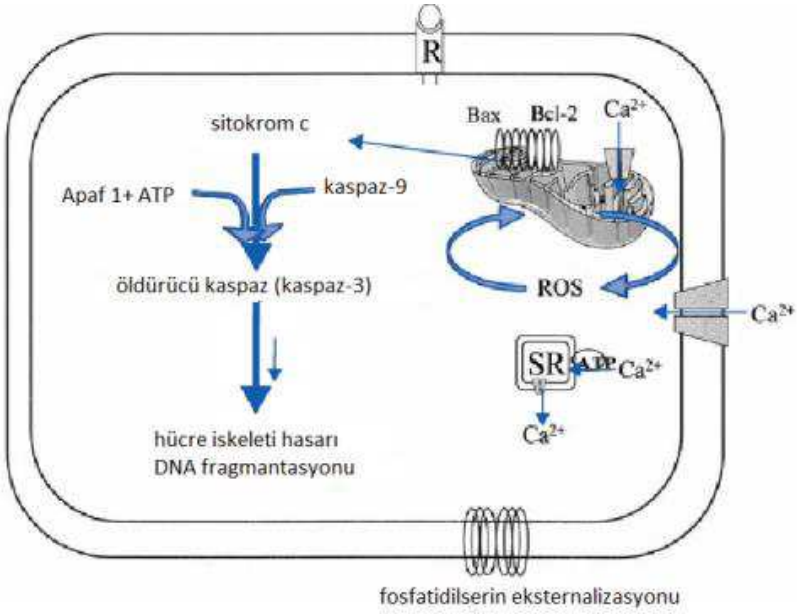
2.3. İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI, SONUÇLARI VE TEDAVİ YÖNETİMİ

İskemi, doku perfüzyonunun azalması sonucunda gelişen oksijen yoksunluğu olarak tanımlanabilir. "Post iskemik myokard fonksiyon bozukluğu", iskemi-reperfüzyon hasarı fenomeninin bir parçası olarak nitelendirilebilir. Reperfüzyon dönemiyle birlikte iskemi sırasında oluşan hasar daha şiddetli ve belirgin bir hale gelebilmektedir. Myokard kan akımı ve oksijen sunumunun değişmesi, enerji üretimini azaltıp hücre morfolojisi üzerinde irreversible değişikliklerin meydana gelmesine neden olabilmektedir. Perioperatif dönemde myokard hasarından olabildiğince kaçınmak ve iyi bir myokardiyal korunma yapılması mükemmele yakın klinik sonuçları da beraberinde getirecektir. İskemi-reperfüzyon hasarından korunma amacı güden myokardiyal korunma ise kardiyak fizyopatolojiyi özümseyerek ve iskemi-reperfüzyon hasarının yönetimi iyi yapılarak gerçekleştirilir.

2.3.1 Myokard İskemi Hasarı

Myokard iskemisi, kalbe gelen kan (perfüzyon) miktarıyla kalp kasının oksijen ve besleyici madde ihtiyacı arasında dengenin mevcut olmaması olarak tanımlanabilir. Myokard oksijen tüketiminin %80'i kontraksiyon sırasındaki elektromekanik iş için kullanılır [1]. Fibrilasyonda bulunan veya iskemide çalışan bir kalp, arrestteki kalpten daha fazla enerjiye gereksinim göstermektedir. Myokard oksijen sağlanmasına o kadar duyarlıdır ki; akut koroner oklüzyonu takiben doku ve koroner sinüs oksijen içeriği hemen düşer. Myoglobine bağlı haldeki oksijen yalnız 2 ile 6 kalp vurumu için yeterli olabilir. İnsanlarda koroner oklüzyondan sonraki 10'uncu vurumda kalbin kontraktil fonksiyonunda azalma oluşur [44]. Böylece myokardın oksijen rezervi iskeminin başlangıcından itibaren birkaç saniye içinde tüketilir ve doku oksijen basıncının 5 mm Hg'nın altına düşmesiyle birlikte anaerobik metabolizmaya geçiş ve laktat birikmesi, myokardial asidoz, myokardial enerji stoklarının tükenmesi ve hücresel şişme görülür. İskemi sırasında sodyum (Na^+) ve Ca^{+2}'un hücre dışına çıkarılması için ATP bağımlı

aktif transport mekanizması bozulduğundan hızlı bir şekilde Ca^{+2} birikimi olur. Hücre içine Ca^{+2} girişi mitokondriyal geçirgenliği arttırır ve hücre üzerinde tehlikeli etkilere sahip olabilecek çok sayıda enzimi aktive eder (Şekil 2.5).



Şekil 2.5. Kardiyomyositte iskemi-reperfüzyon hasarı sonrası apoptozis mekanizması (Cardiac surgery in the adults.Lawrence H. Cohl. Chapter 15: Myocardial protection. Robert M. Menhtzer, Jr. M. Salik Jahania,Robert D. Lasley p:447-454)

İskemi periyodunun meydana getirdiği hasar ve hasarın ilerleme hızı oldukça heterojen ve değişkendir. Myokardda aynı anda viabl ve non-viabl alanlar bir arada bulunabilir. Normotermik iskemiden 20 dk sonra gibi kısa bir sürenin ardından subendokardiyal nekrozun geliştiği gösterilen çalışmaların yanında [45, 46], 6 saat sonra dahi hala canlı kalmış myokardiyal alanların olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [47]. İskeminin oluşturduğu mekanik etkiler ile igili yapılan çalışmalarda kan akımında %80 azalma akinezi ile sonuçlanmakta, %95 azalma ise diskineziye neden olmaktadır [48]. Sol ventrikülün %20-25'inde kontraksiyon bozulduğunda, sol ventrikül yetmezliğinin hemodinamik bulguları ortaya çıkar. Fonksiyonel miyokardın %40 veya daha fazlasının kaybı şiddetli pompa yetersizliğine yol açar. Eğer bu kayıp akut olarak oluşmuşsa genellikle kardiyojenik şok gelişir ve ölümcül olabilir [49]. İskemik hasar; kardiyomyositleri, vasküler endoteli ve ileti sistemini etkilemesinin

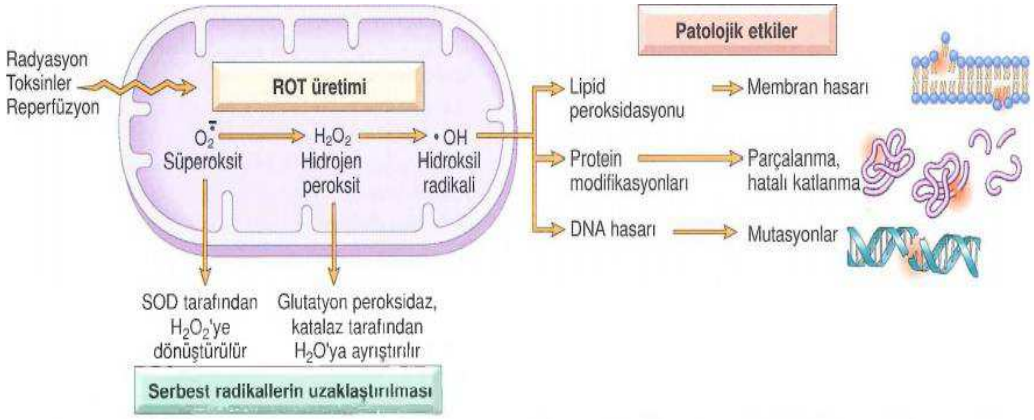
yanında geri dönüşümlü stunning ve geri dönüşümsüz koagülasyon nekrozu gibi birçok patolojik süreci içinde barındıran karmaşık bir süreçtir.

2.3.2 Myokard Reperfüzyon Hasarı

Henüz canlı olan dokulara yeniden kan sağlanması, çelişkili şekilde, geri dönüşsüz şekilde hasarlanmamış olan hücrelerin ölümüyle sonuçlanması iskemi-reperfüzyon hasarı olarak bilinen klinik açıdan önemli bir proçesin oluşmasına neden olur. Reperfüzyon hasarı anormal myokardiyal oksidatif metabolizma ile ilişkilidir. Reaktif oksijen türleri (ROT) reperfüzyon hasarının patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır [50, 51]. Atomik oksijen eşlenmemiş elektronu nedeniyle serbest radikal olarak tanımlanır. Oksijenin tek değerlikli olarak redüksiyonu ROT'un açığa çıkmasına neden olur. Serbest oksijen radikalleri süperoksit (O_2), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksi radikalinden (OH) oluşur.

Reaktif oksijen türevleri başlıca üç reaksiyonla hücre hasarına neden olur:

- Membranların lipit peroksidasyonu: Membranlarda bulunan çoklu doymamış lipitlerdeki çift bağlar oksijen kaynaklı serbest radikallerin saldırısına duyarlıdır. Lipitlerin radikallerle etkileşimi, peroksitlerin ortaya çıkmasına yol açar ve otokatalitik bir zincirleme reaksiyonu gelişir.
- Proteinlerdeki çapraz bağlanma ve diğer değişiklikler: Serbest radikaller proteinlerin, sülfidril aracılığıyla gerçekleşen çapraz bağlanmasını arttırırlar. Böylece proteinlerin yıkımını arttırırlar ve enzimatik aktivitelerini kaybetmelerine neden olurlar.
- DNA hasarı: Serbest radikallerin çekirdek ve mitokondri DNA' sındaki timin ile reaksiyona girmesi, tek iplikçik kırılmalarına (single strand breaks) neden olur. Bu tür bir DNA hasarının hücre ölümü, yaşlanması ve malign transformasyonuyla alakalı olduğu düşünülmektedir (Şekil 2.6).



Şekil 2.6. Reaktif Oksijen Türevlerinin (ROT) hücre hasarında üretilmesi, uzaklaştırılması ve rolü. ROT üretimi, hasara neden olan birçok uyarana yanıt olarak artar. Bu serbest radikaller, kendiliklerinden bozunarak ya da özelleşmiş enzim sistemleri tarafından uzaklaştırılır. Bunların aşırı üretilmesi veya yeterince uzaklaştırılamaması, hücrelerde birikimlere yol açarak lipidlere (peroksidasyonla), proteinlere ve deoksiribonükleik aside (DNA) zarar verir ve sonuçta hücre hasarına yol açabilir. (Cardiac surgery in the adults.Lawrence H. Cohl. Chapter 15: Myocardial protection. Robert M. Menhtzer, Jr. M. Salik Jahania,Robert D. Lasley p:447-454)

Reperfüzyon sırasında iskemik myokardial alandan salgılanan sitokinler, subsellüler orjinli kemotaktik faktörler, endotelde aktive olmuş faktörler, C5a gibi aktive kompleman fragmanları nötrofilleri aktive ederek serbest radikallerin oluşturduğu reperfüzyon hasarına önemli katkıda bulunmaktadır. Nötrofiller aynı zamanda endotel hasarı, vazokonstriksiyon ve trombosit agregasyonu yapan araşidonik asit metabolitlerinin salınımına da neden olur [52]. Reperfüzyon hasarı myokardiumda irreversibl hasar görmüş miyositlerin nekrozunun hızlanması, miyokardial ödem artışı ve ventrikül kompliansında azalma, intramiyokardiyal kanama, no-reflow fenomeni, atrial ve ventriküler aritmiler, kan akımı ve oksijen içeriği normale döndüğü zaman oksijeni kullanamama ile karakterizedir [53].

2.3.3 Stunned ve Hiberne Myokard

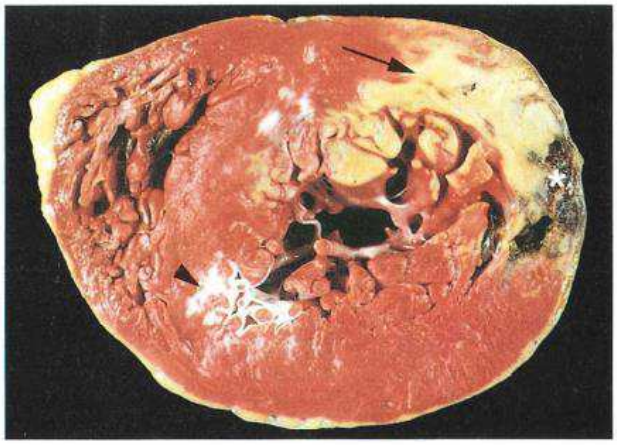
Myokard stunnigi (myokard afallaması) koroner kan akımının kısa süreli (15 dk) kesintiye uğramasından sonra kan akımı normale dönmüş olmasına rağmen, saatler ve günler boyu devam edebilen, kas nekrozu olmaksızın oluşan postiskemik sistolik-diastolik fonksiyon bozukluğudur [54, 55]. Daha kısa süreli (<5 dk) tekrarlayan geçici kan akımı durmaları da stunnnige yol açabilir [56, 57]. Postoperatif düşük kalp debisi sendromunun (LCOS) altında yatan etyolojilerden biri bu durumdur. Normal kan akımı sağlanmış olmasına rağmen kontraksiyon zayıflığı devam eder, yani bir perfüzyon-kontraksiyon uyumsuzluğu vardır. Başlangıçta stunning'in oksijen tüketiminin azalmasına katkıda bulunarak nekroza karşı myokardiyal dokuyu koruduğu öne sürülmüşse de, sonrasında bu alanların yüksek oksijen tükettiği gösterilmiştir [58]. Stunned myokardda yüksek enerjili fosfat düzeyleri azalmış, reaktif oksijen türevleri artmış, hücre içi Ca^{+2} miktarı artmış ve mikrodolaşım bozulmuştur. Sistolik-diastolik fonksiyon bozukluğunun normale dönmesi için geçen süre iskemi süresi ile doğru orantılı ve genellikle daha uzun olmaktadır. Stunned myokardiyum koroner kan akımındaki artışa ve inotropik stimulasyona inotropik fonksiyonlarını arttırmak yoluyla cevap verir. Stunned myokardda fonksiyonel düzelmenin 1-3.günlerde başladığı, anlamlı düzelmenin 10-15 gün sonunda olduğu gözlemlenmiştir [59].

Hiberne myokard (kış uykusuna yatmış myokard) koroner kan akımında meydana gelen kronik azalma sonucu ortaya çıkan sürekli sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) bozukluk olarak tanımlanabilir [60]. Subepikardiyal kan akımı normal olmasına rağmen subendokardiyal kan akımının azalmasının transmural myokardiyal disfonksiyona ve hiberne myokarda neden olmaktadır. Revaskülarizasyonu takiben perfüzyonun iyileşmesi ile bölgesel duvar hareket bozukluğu hemen normale döner. Bazı çalışmalarda myokard infarktüsüne ait klinik veya elektrokardiyografi (EKG) bulgusu olmaksızın LVEF düşmüş olan hastalarda revaskülarizasyon sonrası asinerjik segmentlerin %85'inde kasılmanın düzeldiği, %75 inde ise kasılmanın tamamen normale döndüğü gözlenmiştir [61]. Fonksiyondaki bu düzelmenin hiberne myokardı olan segmentlerden kaynaklandığı kabul edilmektedir [62]. Hiberne myokardın gelişmesi için iskeminin aylar yıllar sürmesi gerekmektedir. Hiberne, stunned ve infarktüslü myokard sırasıyla artan şiddetteki iskemik

myokardiyal hasarı gösteren klinik süreçlerdir. Hiberne ve stunned myokard fizyopatolojik olarak birbirinden farklı iki durum olmakla birlikte, klinik olarak hibernasyon ve stunnig'e bağlı sol ventrikül fonksiyon bozukluğunu ayırt etmek mümkün olmayabilir. Hibernasyon ve stunning birlikte sol ventrikül fonksiyon bozukluğuna katkıda bulunabilir. Bu iki süreç aynı hastada aynı anda hatta aynı myokard segmentinde birlikte bulunabilir. Bu nedenlerle revaskülarizasyonla fonksiyonu düzelecek hiberne veya stunned myokard segmentlerinin tanımlanması klinik olarak büyük önem kazanmaktadır.

2.3.4 Nekroz

Nekroz hücre ölümünün; membran bütünlüğünün bozulması hücre içeriğinin ekstrasellüler aralığa sızması sonucu hücrelerin lizise gitmesi ile ilişkili tipi olup; büyük ölçüde enzimlerin ölümcül düzeyde hasar görmüş hücre üzerindeki yıkıcı etkileri sonucu gelişir. Kalp cerrahisi sırasında gelişen myokard nekrozu, x-klemp konulması ile global myokard iskemisinin başlaması, sürmesi ve x-klemp kaldırıldıktan sonra ortaya çıkan reperfüzyon iskemisi ile şiddetlenen sürecin ilk aşamasıdır. İskemi süresi uzadıkça hücresel metabolizma ve ATP üretimi kesilir, glikojen depoları tükenir [63]. İskemi başlangıcından sonraki 15 dakika içerisinde glikoliz ve mitokondriyal fonksiyon tamamen kaybolur. Sarkolemmal membran geçirgenliği kaybolarak hücre içeriği boşalır ve otoliz olur. 20-40 dakika süreyle devam eden şiddetli iskemi sonucunda kritik bir seviyeye ulaşılır ve myokardda kontraktür görülmeye başlanır [64]. Bu seviyeden sonra iskemi geri dönüşsüz hasara ve koagülasyon nekrozuna yol açarak myosit ölümüne neden olur. Kontraktür ilk önce subendokardiyal seviyeden başlar. Subendokardiyal infarktüste nekroz myokardın üçte bir iç bölümünde sınırlıyken transmural infarktüste ventrikül duvarı tüm kalınlığıyla nekroze olur (Şekil 2.7).



Şekil 2.7. Posterolateral sol ventriküldeki akut myokard enfarktüsü ve koagülasyon nekrozu (ok), eski bir enfarktüse bağlı oluşmuş nedbe dokusu (ok başı) , koagülasyon nekrozunun sağ kenarındaki myokard kanama alanı (yıldız) (Klatt, Edward C. *Robbins and Cotran atlas of pathology*. Elsevier Health Sciences, 2014. p:380-381)

2.3.5 İskemi Reperfüzyon Hasarında Tedavi Yönetimi

Açık kalp cerrahisinin ilk yıllarından beri morbidite ve mortalitenin büyük ölçüde postoperatif pompa yetersizliği ile ilgili olduğu dikkat çekmiştir. Özellikle koroner arter cerrahisinde, postoperatif kardiyak pompa yetersizliğinin en önemli nedeninin iskemik kardiyak arrest ve reperfüzyona bağlı gelişen myokardial hasar olduğu yapılan çalışmalar neticesinde anlaşılmıştır [65]. Kardiyojenik şok, akut myokard enfarktüsü gibi hemodinamisi bozulmuş iskemik kalpler ile ileri derecede sol veya sağ ventrikül hipertrofisi veya yetmezliği bulunan kalplerde myokardial korumayı gerçekleştirmek daha zordur. Bu kalpler enerji seviyeleri ve glikojen depolarının yetersiz olması nedeniyle iskemiyi daha az tolere ederler. Cross-klemping esnasında bazal hücresel metabolizmayı devam ettiremeyip cross-klemping sonrasında meydana gelen reperfüzyon esnasında da oksijeni etkili kullanamadıkları için daha fazla hasar görürler [66].

Postoperatif dönemde yeterli kardiyak outputu sağlamak, myokardial korumanın birinci hedefidir. Hastaların postoperatif dönemde daha iyi toparlanması için operasyondan kardiyak indeks 2.2 L/dk/m²'den büyük, pulmoner kapiller wedge basıncı (PCWP) veya pulmoner arter basıncı (PAB) 20 mmHg altında çıkması

gerekmektedir. Myokardial korumanın yetersiz kalması sonucu oluşan ciddi iskemi reperfüzyon hasarı postoperatif dönemde düşük kardiyak debi sendromundan medikal tedavinin yetersiz kaldığı ciddi kardiyojenik şok tablosuna kadar değişen derecelerde farklı klinik tablolarla karşımıza gelebilmektedir.

Düşük kardiyak output sendromuna:

- Yaş, malnutrisyon, ek morbidite, LV disfonksiyonu
- Preoperatif dönemde anemi ve BNP değerinin yüksek olması
- Diastolik disfonksiyon
- Uzamış cross-klemp ve CPB süresi, inkomplet revaskülarizasyonla sonuçlanan koroner arter bypass greft (CABG) prosedürleri, kombine cerrahi prosedürler, reoperasyon veya acil operasyona alınan hasta grubunda sık rastlanmaktadır [67, 68].

Reperfüzyondan 5 dakika sonra meydana gelen laktat düzeylerindeki artış düşük kardiyak debi sendromunun bağımsız göstergesidir [69].

Düşük kardiyak debi sendromunda tedavi klinik durumun şiddetine bağlı olarak kardiyak inotropik ve vazoaktif ilaç desteğinden mekanik destek sistemi uygulamalarına kadar uzanmaktadır.

2.3.5.1 Kardiyak İnotropik ve Vazoaktif İlaçlar:

Myokardial fonksiyonu yetersiz olan hastalarda yeterli santral venöz basınç (CVP) altında yeterli kardiyak indeksi (>2.2 l/dk/m²) ve ortalama arter basıncını (>70 mmhg) sağlamak amacıyla dikkatli bir şekilde kullanılmalıdırlar. Katekolaminler α ve β adrenerjik reseptörleri etkileyerek intrasellüler cAMP düzeyini arttırırken, PDE inhibitörleri (milrinon) cAMP hidrolizini azaltarak intrasellüler cAMP miktarını arttırırlar.

- α_1 ve α_2 reseptör stimülasyonu sonucu sistemik ve pulmoner vasküler rezistans artar.
- β_1 reseptör stimülasyonu sonucu pozitif inotropik, pozitif kronotropik ve pozitif dromotropik etkiler gelişir.
- β_2 stimülasyonu sonucu periferik vazodilatasyon ve bronkodilatasyon gelişir.

Tablo 2.2. İnotropik ve vazoaktif ilaçların hemodinamik etkileri. Doz düzeyi ile ilacın etkisi de değişebilmektedir. (özellikle dopamin ve epinefrin)

İnotropik ve Vazoaktif İlaçların Hemodinamik Etkileri				
İlaç	MAP	HR	SVR	CI
Dopamin	+/-	+++	+/-	+
Dobutamin	+/-	+++	-	+
Norepinefrin	+++	++	++	+
Epinefrin	+	++	+/-	+
Milrinon	-	+	--	+

2.3.5.2 Mekanik Destek Sistemleri:

İskemi reperfüzyon hasarının çok şiddetli olması durumunda myokardial korumanın yetersiz kaldığı durumlarda, inkomplet revaskülarizasyona veya ciddi koroner arter hastalığına bağlı ileri derecede sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda medikal tedaviye rağmen düzelmeyen dirençli hemodinamik bozukluk ve kardiyojenik şok durumu ortaya çıkabilir. Kombine inotropik ve vazoaktif ilaç tedavisine rağmen hemodinamik değerlerin sağlanamaması ve düşük kardiyak debi sendromu bulgularının devam etmesi mekanik destek sistemi kullanma endikasyonu gerektirebilir.

İntraaortik Balon Pompası (İABP)

1958'den günümüze kadar preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde hemodinamik unstabilite riski yüksek hastalarda mekanik yolla dolaşım desteği ve iskemi kontrolü sağlamak amacıyla kullanılan yerleştirilmesi ve çıkarılması basit mekanik destek cihazlarıdır. 1968 yılında Kantrowitz ve ark. akut myokard enfarktüsü (MI) sonrası kardiyojenik şoku İABP ile başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir [70]. ''Diastolik kontpulsasyon'' yöntemi ile çalışarak sistolde deflasyonla afterloadu azaltıp kardiyak ouputu arttırmasının yanı sıra diastolde inflasyonla myokardial oksijen ihtiyacını azaltıp koroner kan akımını arttırarak koroner perfüzyonu iyileştirmesi ile koroner arter bypass cerrahisinin her aşamasında en sık kullanılan mekanik destek cihazıdır. Ciddi koroner arter hastalığı (genellikle LAD ve CX ciddi darlıkları) ve sol ventrikül yetmezliği olan yüksek riskli hastalarda

preoperatif dönemde profilaksi amacıyla, off-pump kardiyak cerrahi sırasında lateral ve posterior duvar greftlenirken kalbe pozisyon verildiğinde hemodinamik stabiliteyi sağlamak için intraoperatif dönemde, düşük kardiyak debi ve kardiyojenik şok tedavisi için postoperatif dönemde kardiyoloji ve kalp damar cerrahisinde yaygın olarak kullanılmaktadır.

Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu (ECMO)

1965'ten bu yana ventrikül destek cihazlarına alternatif olarak kulanılan hem kardiyak hemde pulmoner yaşam desteği sağlayan tek ekstrakorporeal yaşam desteği (ECLS) sistemidir [71]. Kanın vücuttan alınıp roller veya sentrifugal bir pompayla oksijenize edilerek tekrar vücuda verilmesini sağlayan CPB ile aynı çalışma prensibine sahip fakat destek süresi daha fazla olan cihazlardır. Veno-venöz ECMO (V-V ECMO) pulmoner destek sağlarken, Veno-arteriyel ECMO (V-A ECMO) kardiyak ve pulmoner destek sağlamaktadır. Sıklıkla koroner arter bypass cerrahisi sonrası postkardiyotomi kardiyojenik şok ve pulmoner yetmezlik için postoperatif dönemde ve ender olarak yüksek riskli koroner anjiyoplasti ve stent uygulamalarından önce preoperatif olarak uygulanabilmektedir [72].

Ventriküler Destek Sistemleri (VAD)

İlk kez 1960-1980 yıllarda postkardiyotomi şok tedavisi amacıyla ,1980-1990 yılları arasında kalp nakline bridging amaçlı geliştirilen ventriküle implante edilebilir pulsatil-non pulsatil olarak çalışabilen, intrakorporeal parakorporeal ve ekstrakorporeal çeşitleri bulunan kalıcı (hayat boyu) veya geçici (0-6 ay) olarak kullanılabilen destek sistemleridir. Primer revaskülarizasyonun zayıf olduğu CABG vakalarında postoperatif dönemde yeterli inotrop tedavisi ve mekanik destek sistemine rağmen recovery gelişmemişse VAD implantasyonu sağ kalımı olumlu yönde etkileyen kabul edilebilir bir tedavi yöntemidir [73].

2.4. KÖTÜ MYOKARDİYAL KORUMANIN KLİNİK VE BİYOKİMYASAL TANISI

Kardiyopulmoner bypass sonrası bozulmuş myokard performansı teknik bir neden veya metabolik bir bozukluk yoksa myokardın özellikle de subendokardın

operasyon sırasında iskemik hasar gördüğünü ve bu hasarın daha düzeltilememiş olduğunu düşündürür.

İntraoperatif dönemde aortik x-klemp kaldırıldıktan sonra hipotermiden yavaşça normotermik duruma geçilir. Normotermik duruma geçildikten sonra uygun kardiyak aktivite sırasında yeni gelişen duvar hareket bozukluğu ve buna bağlı olarak EKG parametrelerinde (dekompanse metabolik alkaloz ile birlikte ph'ın asidoz tarafına kayması, laktat düzeylerinin artmış olması) bozukluk olması, kardiyak inotrop ve mekanik destek sistemi gereksinimi myokardial korumanın yetersiz olduğunu gösterebilir.

Postoperatif dönemde yeterli CVP altında dolum basınçları normal olmasına rağmen volüm infüzyonuna cevapsız dirençli hipotansiyon olması kardiyak outputun azalmış olduğunu işaret edebilir. Postoperatif yeni gelişen iskemik EKG değişikliği (yeni Q dalgası veya ST segment değişiklikleri), postoperatif yapılan ekokardiyografide (EKO) yeni gelişen bölgesel veya global duvar hareket bozukluğu, kardiyak biyokimyasal markerların anlamlı düzeyde yükselişi ile birlikte EKG parametrelerinde bozukluk olması myokardiumun perfüzyonunun bozuk olduğuna dolayısıyla myokardial korumanın yetersiz olduğuna işaret edebilir.

2.4.1 Perioperatif Myokard Enfarktüsü

Myokardial korumadaki gelişmeler, off-pump prosedürlerin daha sık kullanılması günümüzde CABG yapılan hasta popülasyonun daha yaşlı ve diffüz çoklu damar hastalığına sahip olmasına rağmen perioperatif myokard enfarktüsü (PMI) gelişme sıklığının %5' ten az rastlanmasını sağlamıştır. Kısa dönemde PMI, düşük kardiyak debi sendromu, malign aritmi ve kardiyak arreste neden olabilirken uzun dönemde sağ kalımı düşürebilmektedir [74].

Genellikle kardiyoplejik arresti takiben gelişen ciddi iskemi-reperfüzyon hasarı ve yetersiz myokardial korumaya bağlı ortaya çıksa da anestezi indüksiyonun uzaması, uzamış aortik x-klemp ve CPB süresi, inkomplet revaskülarizasyon, greft patensisinin azalması, koroner vazospazm ve embolizasyona bağlı da ortaya çıkabilmektedir.

PMI tanısı [75] :

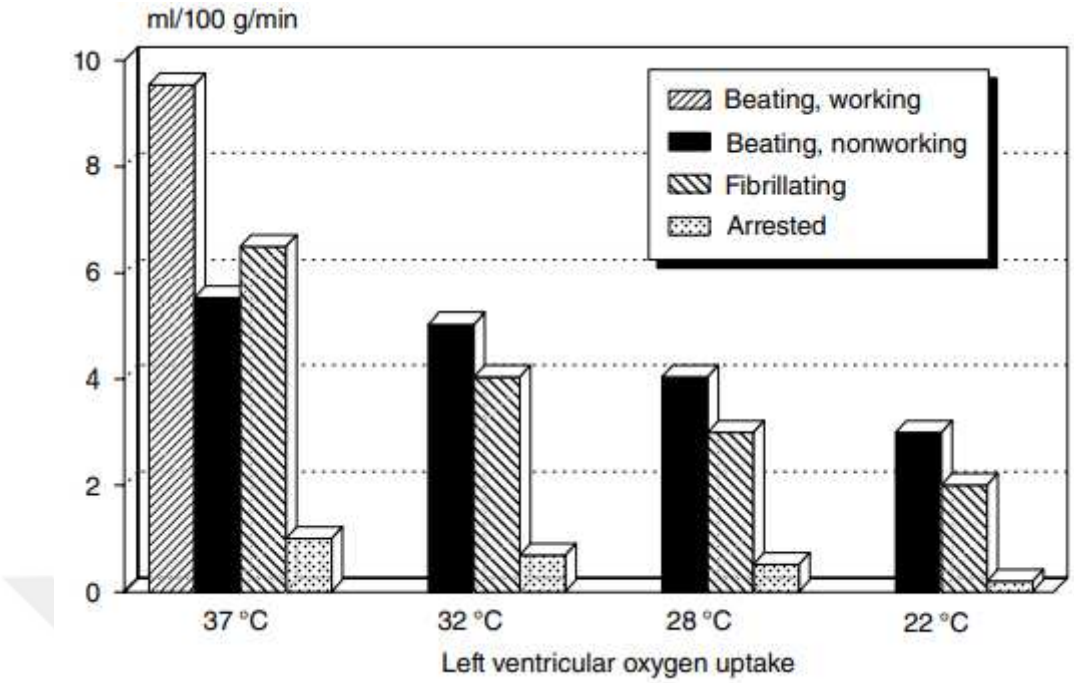
- İlk 12 saatte Troponin-I değerinin >15-20 µg/L veya 24 saatte >30 µg/L 'yi geçmesi ile birlikte yeni gelişen iskemik EKG değişikliği, anjiyografik kanıt veya myokardial viabilite kaybının gösterilmesi
- CK-MB değerinin normalin üst sınırının 10 katından fazla yükselmesi veya normalin üst sınırının 5 katından fazla yükselmesi ile birlikte iskemik EKG değişikliği olması ile konur.

2.5. MİYOKARDİYAL KORUMA YÖNTEMLERİ

Kalp cerrahisi kardiyak arrest sağlandığı ve yeterli kansız ortam oluşturulduğu takdirde kolaylıkla yapılabilmektedir. Günümüzde kardiyak arrestin oluşturulması için genellikle kardiyoplejik solüsyonlarla sağlanan farmakolojik arrest tercih edilse de iskemik ve hipotermik uygulamalarda etkili kardiyak arrestin sağlanması için yardımcı yöntemler olarak kullanılmaktadır.

2.5.1 Hipotermi

Kardiyopleji solüsyonlarının gelişiminden önce, myokardial koruma sistemik ve topikal hipotermi ile sağlanmaktaydı. Günümüzde ise hemen hemen tüm kardiyak cerrahlar tarafından myokardın enerji ihtiyacını azaltmak amacıyla iskemik ve farmakolojik prosedürlere ek olarak kullanılmaktadır. Hipotermi ile ek olarak oksijen tüketimi (MVO_2), perfüzyon akım oranı, yüksek enerjili fosfat (ATP) kullanımı, reperfüzyon hasarı azalır. Hipoterminin faydaları ilk olarak Bigelov [12] tarafından keşfedilmiştir. Günümüzde ise myokardial sıcaklığının her 10 ºC düşmesinin myokardın metabolizmasını %50 azalttığı bilinmektedir. Buna rağmen hipoterminin myokard metabolizması üzerinde yarattığı etki myokardın diastolde arrest edilmesinin yarattığı etkiye göre çok daha önemsizdir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Myokardial Oksijen İhtiyacı (mvO_2). (Journal Throcic and Cardiovascular Surgery 73;87-94.© 1977 Elsevier)

Günümüzde myokardial hipotermi genel vücut soğutması, kardiyoplejik solüsyonlarla birlikte soğuk eriyiklerin aort kökünden ve retrograd kanül aracılığıyla koroner perfüzyon yoluyla verilmesi ve topikal soğuk uygulama ile sağlanmaktadır. Farmakolojik arrest sağlanmadan yapılan hipotermi soğutma sırasında myokardı fibrilasyon durumuna sokarak enerji ihtiyacını arttıtmaktadır [76]. Bu nedenle hipoterminin kardiyoplejik solüsyonlarla birlikte kullanılması myokardial korumada altın standart haline gelmiştir.

2.5.2 Fibrilasyon ve İskemik Arrest

Geçmişte birçok kalp cerrahı ventriküler fibrilasyon tekniğiyle uygun bir operasyon alanı sağladığını ve bu süre içinde kalbin oksijensiz kalmadığını düşünmüşlerdir. Buckberg yaptığı çalışmada 1 saat boyunca elektrik uygulaması ile fibrile edilen kalplerde kabul edilemez düzeylerde myokardial hasarın olduğunu kanıtlamıştır [2]. CABG operasyonlarında aortik x-klemp kullanılmadığı zamanlarda ve distal anastomozlar için hipotermik yüksek perfüzyon basıncının sağlanabildiği durumlarda fibrilasyon tekniği kullanılabilmekte ise de günümüzde kullanımı oldukça

kısıtlanmıştır [77]. Özellikle hipertrofik kalplerde bu tekniğin sağladığı koruma daha az olmaktadır.

İskemik arrest ekstrakorporeal dolaşıma geçildikten sonra aortanın proksimal kısmından aortanın klemplenmesiyle sağlanır. 1970'li yıllarda bu yöntem yaygın olarak kullanılsa da 1972 yılında Cooley'in myokardial ATP'nin %50 azaldığını gösterdiği kalpte geri dönüşümsüz bir sertliğin oluştuğu ve masif subendokardial nekroz ile seyreden 'stone heart' ı tanımlaması bu yöntemin tek başına kullanılabilirliğini sonlandırmıştır [78]. Günümüzde diğer myokardial koruma yöntemleri ile birlikte sürekli veya intermittant aortik cross-klemping yöntemleri ile kullanılabilmektedir.

2.5.3 Kardiyopleji

Kalbi emniyetle durdurmak, enerji üretimi için uygun substratları sağlamak ve iskeminin zararlı etkilerine karşı koruma sağlamak amacıyla koronerler yoluyla verilen içeriğinde çeşitli farmakolojik maddeler olan bu uygulamaya kardiyopleji adı verilmektedir. Kardiyoplejik solüsyonlar aortik x-klemp uygulamasını takiben çeşitli yollar verilerek kalbi diastol safhasında hızlıca arrest etmeyi amaçlarlar. Diastolik arrest amacıyla 20-25 mEq/L KCL solüsyonların içeriğinde bulunmaktadır.

Tablo 2.3. İdeal Kardiyopleji Solüsyonunun Özellikleri

Hızlı Diastolik Arrest (20-25 mEq/L KCL, procaine, hipokalsemik solüsyonlar)
Hipotermi (Soğuk uygulama)
Myokardial Metabolizmayı Optimize Etme ve Hücre Hasarından Korumayı Sağlayan Substratlar (Glutamat-Aspartat, Glukoz, Steroidler, Prokain, Kalsiyum Antagonistleri)
Kalsiyum İyon Düzeyini Azaltma (Mg, Sitrat Fosfat Dekstroz(CPD))
Hafif Alkaloz (Bikarbonat)
Myokardial Ödemi Engelleme (Mannitol, Albümin)

2.3.5.3 Kardiyopleji Çeşitleri

Kardiyopleji solüsyonları K^+'un dilue edilmemiş kristalloid bir solüsyona eklenmesiyle elde edilen kristalloid kardiyopleji veya kristalloid solüsyonun konsantre edilerek ve değişik oranlarda kan ile karıştırılarak (genellikle 4:1 veya 8:1 kan: kristalloid solüsyon) elde edilen kan kardiyoplejisidir. Bazen de K^+ hemodilüsyonu azaltmak için belirli sistemlerle direk kana eklenebilmektedir (minipleji veya mikropleji). Bu sistemlerle, hemodilusyon azaltılarak plejinin oksijen taşıma kapasitesi arttırılır ve kan kardiyoplejisi gibi doğal osmotik faydalar elde edilir.

Kristalloid kardiyoplejiler (CCP) iskemik arrest süresi boyunca az miktarda substrat sağlarlar fakat oksijen taşıma görevleri yoktur. Öncelikli amaçları hipotermik sıcaklıklarda kalbi diastolik arrest etmektir. Kristalloid kardiyoplejiler genellikle 4-10 ºC sıcaklıklarda verilirler.

St.Thomas ve Plejisol solüsyonları depolarizasyonu engelleyecek derecede K^+ iyonu içeren extrasellüler solüsyonlardır. Efektif myokardial korumayı sağlamak için 20'şer dakika arayla intermittant olarak uygulanması gerekmektedir. St.Thomas solüsyonu ek olarak prokain içermektedir ve yüksek dozlarda kullanımı postoperatif dönemde epilepsi ataklarını tetikleyebilmektedir. St.Thomas solüsyonunda x-klemp kaldırıldıktan sonra ventriküler fibrilasyon gelişme olasılığı plejisole göre daha az bulunmuştur [79].

Bretschneider solüsyonu (Custodiol) düşük Na^+ ve K^+ ile birlikte histidin-triptofan-ketoglutarat içeren intrasellüler hiperpolarize bir solüsyondur [80]. Histidin serbest radikal temizleyicisi ve tamponlayıcı olarak görev yapar. Triptofanın memran stabilizatör görevi vardır. α-ketoglutarat trikarboksilik asit siklusunda (krebs) görev alan bir enzimdir ve hücrenin glikolizden sonra oksijenli solunum evresine geçerek daha fazla ATP üretmesini sağlamaktadır. Yapılan çalışmalarda bu solüsyonla tek doz ile 2-3 saat myokardial koruma sağlanabildiği gösterilmiştir [81].

İntermittant olarak verilen multidoz kardiyoplejinin faydaları:

- Arrestin devamlılığının sağlanması
- İstenilen hipotermi seviyesinin daha etkili sağlanması
- Serbest radikal temizliğinin daha etkili sağlanması
- Asidozun tamponlanması
- Hiperosmolarite ile myokardial ödemin engellenmesi

- İdame dozlar kan kardiyoplejisi şeklinde verilirse ATP depolarının boşalması engellenebilir.

Kan kardiyoplejisi (BCP) solüsyonları oksijen temininin yanı sıra doğal tamponlayıcı ajanlar, serbest oksijen radikali tutucuları, antioksidanlar, kalsiyum seviyesini düşürmek amacıyla sitrat- fosfat- dekstroz (CPD), myokardın enerji ihtiyacını sağlayan substratlar içermektedir.

Buckberg solüsyonu kan kardiyoplejisi içeriğine sahip 20-30 dk aralıklarla yenilenmesi gereken ekstrasellüler bir solüsyondur. Kardiyopleji solüsyonu ekstrakorporeal devrede 4:1 veya 8:1 oranında kan kardiyoplejisi ile karıştırılarak ısıtma/soğutma sisteminin içerisinden geçirilir. Perfüzyonist tarafından uygun ısı, infüzyon hızı ve basınçta verilir.

Del nido kardiyopleji solüsyonu düşük Ca^{+2} düzeyi, mannitol, lidokain, bikarbonat, magnezyum (Mg^{+2}) iyonları içeren hiperkalemik intrasellüler bir solüsyondur. Genellikle 1:4 oranında kan ile karıştırılarak uygulanır [82]. Maksimum 20 mL/kg tek dozda veya x-klemp süresinin 30 dakikanın altında olması planlanıyorsa maksimum dozun yarısının verilmesi önerilmektedir [83]. Hafif hipotermik CPB ile birlikte kullanıldığında sol ventrikül hipertrofisi olsun veya olmasın tek doz ile 90 dakikaya kadar koruma sağlayabildiği [84], bu nedenle kompleks kapak cerrahilerinde, reoperasyonlarda, CABG operasyonlarında ve kombine cerrahi prosedür yapılacak olan vakalarda kullanımının faydaları çalışmalar ile gösterilmiştir [85-87].

Kan kardiyoplejisinin kristalloid kardiyoplejiye üstünlükleri şunlardır:

- Myokarda sunulan oksijen miktarı ve taşıma kapasitesi artar.
- Hemodilüsyon miktarı azdır.
- Kan proteinleri sayesinde tamponlama özelliği daha iyidir.
- Mikrodolaşım düzeyinde daha iyi perfüzyon sağlar.
- Yüksek enerjili fosfat düzeyleri daha iyi korunur.

Mikropleji (minipleji) ile K^{+} hemodilüsyonu azaltmak için belirli sistemler kullanılarak, plejinin oksijen taşıma kapasitesi arttırılır ve kan kardiyoplejisi gibi doğal osmotik faydalar elde edilir. Mikropleji ile Mg^{+2} ve diğer bazı ajanlarda hemodilüsyon olmadan verilebilir. Bazı çalışmalarda mikropleji ile myokardial ödemin azaldığı,

artmış tamponlama ve postoperatif dönemde sol ventrikül fonksiyonlarında daha hızlı düzelmenin olduğu gösterilmiştir [7].

2.3.5.4 Kardiyopleji Veriliş Yolları

Kardiyopleji öncelikle aortik roota standart purse dikişi ile yerleştirilen bir kanül aracılığıyla veya aortotomi yapılarak koroner ostiumlardan selektif kanüllerle direk verilmesi yoluyla daha sonra sağ atrial apendiksin yaklaşık 4 cm altına denk gelecek şekilde koroner sinüse ilerletilen özel bir kanül aracılığıyla verilebilir.

Antegrad kardiyopleji (ACP) yolu ile 60-100 mmHg basınçta dakikada 250 ml kardiyopleji verilerek 30 ile 60 saniye arasında kardiyak arrest sağlanabilir. ACP yolu ile kardiyopleji uygulaması kolay ve komplikasyonu retrograd uygulamaya göre daha azdır. Antegrad kardiyopleji kanülünün yerleştirileceği bölgede plak olmamasına ve kalbin retraksiyonu sırasında kanülün iğnesinin aortun posterior duvarını yaralamamasına dikkat etmek gerekir. Ciddi koroner arter stenozunda, orta ve ciddi aort yetmezliklerinde, aort root anevrizmalarında antegrad kardiyoplejinin etkinliği azalır ve kardiyoplejinin dağılımı genellikle kolleteral dolaşım ile olur [88].

Koroner sinüs yoluyla kardiyoplejinin verilebileceği 1957 yılında öne sürülse de retrograd kardiyopleji kanülünün yerleştirilme tekniği konusundaki uğraşılar nedeniyle klinik uygulamaların başlaması 1989 yılında olmuştur [89]. 1 cm^2'lik purse dikişi dönüldükten sonra koroner sinüslere hava kaçmasını önlemek amacıyla sağ atrium kanla doldurulur. Retrograd kardiyopleji kanülü 120 derece açı verilerek sağ atriyal apendiksin 4-5 cm aşağısından inferior vena cava kanülünü sıyıracak şekilde atriyoventriküler groovea transatriyal olarak yerleştirilir. Kanülün yeri koroner sinüsün palpasyonu, kanülün içinden koyu renkli venöz kanın gelmesi ve manometri ile basınç ölçümü esnasında basıncın 20-30 mmHg olması ile kontrol edilebilir. Retrograd kardiyopleji (RCP) yolu ile 30-50 mmHg basınçta dakikada 150 ml kardiyopleji verilerek 2 ile 4 dakika arasında kardiyak arrest sağlanabilir. Retrograd yolla kardiyopleji operasyonun akışı bozulmadan verilebilmektedir. Zayıf kolleteral akımı bulunan kötü ventrikül fonksiyonlu CABG uygulanacak hastalarda, koroner reoperasyonlarda retrograd kardiyopleji uygulanması önerilmektedir. Özellikle sol ana koroner arter lezyonu bulunan hasta grubunda antegrad yol ile birlikte kullanılmasının kardiyopleji solüsyonunun kalbin her bölgesine homojen olarak dağılması ve daha iyi

myokardial koruma sağlaması nedeniyle daha faydalı olduğu konusunda yapılmış çalışmalar bulunmaktadır [90].Ciddi aort yetmezliği olan vakalarda antegrad yolla verilen kardiyoplejinin ventrikül içine kaçması sebebiyle koroner ostiumlardan yeterli dozda kardiyopleji verilse bile myokard yeteri kadar perfüze olamamaktadır. Bu tür hastalarda x-klemp uygulamasını takiben ivedilikle aortotomi yapılarak kardiyoplejinin koroner ostiumlardan verilmesi gerekmektedir. Aortotomi yapılması planlanmıyorsa retrograd kanülün yerleştirilmesi koroner ostiumlardan kardiyoplejinin direk verilmesini sağlayarak kalbe ulaşan kardiyopleji miktarını arttırır ve daha etkin myokardial koruma sağlar. Retrograd kardiyopleji uygulaması sırasında en sık karşılaşılan komplikasyon koroner sinüs rüptürüdür. Retrograd kardiyopleji koroner sinüs aracılığı ile koroner venlerden verildiği için özellikle sağ ventrikülün ön yüzünü drene eden venler kardiyoplejiden faydalanamamaktadır. Retrograd kardiyoplejinin etkinliği o kalpte koroner sinüse açılan ven sayısıyla yakından ilişkilidir. Sağ ventriküle yeterli kardiyoplejinin ulaşmaması sağ ventrikül yetmezliğine neden olabilmektedir. Retrograd kardiyopleji verilmesi sırasında basıncın 40 mmHg' yı aşması myokardial ödeme neden olurken basıncın düşmesi yetersiz kapiller perfüzyonla sonuçlanmaktadır.

3. MATERYAL VE METOD

3.1. HASTALAR ve VERİ TOPLAMA

Çalışma, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Şehir Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde yapılmış prospektif klinik bir çalışmadır. Şubat 2020- Şubat 2021 tarihleri arasında kliniğe başvuran 18 yaş üzeri, koroner anjiyografi sonuçlarına göre CABG yapılmasına karar verilen 157 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. CABG ile birlikte ek kardiyak cerrahi prosedür uygulanan hastalar, acil vakalar (kardiyopulmoner resüsitasyon ile veya ekstrakardiyak mekanik destek cihazlarıyla operasyona alınan hastalar), elektif CABG yapılan fakat Del nido, kan mikroplejisi ve St.Thomas II solüsyonları kullanılmayan hastalar ve 18 yaş altı hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalara operasyon öncesi yapılan çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılmış, çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalardan aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Çalışma, Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığına 20.01.2021 tarih ve E1-21-1470 sayı 1470 nolu çalışma olarak sunulmuş ve etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen hastaların preoperatif dönemde aşağıdaki özellikleri sorgulandı:

- Demografik bilgileri: Cinsiyet, yaş, vücut ağırlığı, boy, vücut yüzey alanı (BSA)
- Tıbbi hikayeleri: Hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM), dislipidemi, kronik obstruktif akciğer hastalığı (KOAH), serebrovasküler olay (SVO), periferik arter hastalığı (PAH), atriyal fibrilasyon (AF), geçirilmiş operasyon öyküsü
- Laboratuvar bulguları: Böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), kardiyak biyomarkerlar (troponin, CK-MB)
- Ekokardiyografik bulguları: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), sol ventrikül diyastol sonu çapı (LVEDD)

Koroner arter bypass cerrahisine alınan hastalardan anestezi indüksiyonu sonrası, cerrahi işleme başlamadan önce arteryel kan gazı alınarak, kan gazındaki pH,

bikarbonat (HCO3), baz açığı (BE), hematokrit (Hct), Na, K, iyonize Ca, laktat, glikoz değerleri kaydedildi.

İntraoperatif dönemde hastaya ait aşağıdaki parametreler kaydedildi:

- Kullanılan kardiyopleji solüsyonunun tipi: Del nido, kan mikroplejisi, St.Thomas II
- Kullanılan kardiyopleji solüsyonunun hacmi
- Kullanılan kardiyopleji solüsyonunun doz sayısı
- Kullanılan kardiyopleji solüsyonunun hangi yolla verildiği: Antegrad, retrograd
- Kullanılan kardiyopleji solüsyonunun kanüllerden veriliş basınçları
- Kardiyoplejinin kanüllerden verilmesi esnasında diyastolik arrest gelişip gelişmediği ve x-klemp kaldırıldıktan sonra spontan kardiyak aktivasyonun gelişmemesi sonucunda internal defibrilasyon ihtiyacı
- Cross-klemp ve CPB süreleri
- İntraoperatif peak potasyum: Kardiyopleji verilmeye başlandıktan sonra operasyon bitimine kadar alınan seri kan gazlarına bakılarak tespit edilmiştir.
- İntraoperatif kan gazı: Kardiyopulmoner bypass devresinden çıkıldıktan sonra alınan kan gazındaki pH, HCO3, BE, Hct, Na, K, iyonize Ca, laktat, glikoz değerleri
- Greftleme sayısı
- İntraaortik balon pompası kullanımı
- Kardiyak inotropik ve vazoaktif ilaç kullanımı: Adrenalin, dopamin, dobutamin, nöradrenalin, milrinon

Postoperatif dönemde aşağıdaki parametreler kaydedildi:

- Yoğunbakım takibinin 1. saatinde alınan arteryel kan gazı: pH, HCO3, BE, Hct, Na, K, iyonize Ca, laktat, glikoz değerleri
- Yoğunbakım takibinin 24. saatinde alınan arteryel kan gazı: pH, HCO3, BE, Hct, Na, K, iyonize Ca, laktat, glikoz değerleri
- Postoperatif 1. günde bakılan laboratuvar bulguları: Böbrek fonksiyon testleri (üre, kreatinin), karaciğer fonksiyon testleri (ALT, AST), kardiyak biyomarkerlar (troponin, CK-MB)

- Yoğunbakım takibinin 1. saatinde ve 24. saatinde bakılan kardiyak biyomarkerlar (troponin, CK-MB)
- Yoğunbakım takibinin ilk 24 saatinde gelişen kardiyak inotropik ve vazoaktif ilaç ihtiyacı: Adrenalin, dopamin, dobutamin, nöradrenalin, milrinon
- Yoğunbakım takibinin ilk 24 saatindeki kan ürünü transfüzyon ihtiyacı: eritrosit süspansiyonu (ES), taze donmuş plazma (TDP), trombosit süspansiyonu (TS), kriyopresipitat,
- Yoğunbakım ve servis takibi süresince gelişen atriyal ve ventriküler disritmiler
- Yoğunbakım takibi süresince gelişen İABP ihtiyacı
- Mekanik ventilasyondan ayrılma süreleri
- Yoğunbakım kalış süresi
- Hastanede kalış süresi
- Ekokardiyografik bulgular: LVEF
- Postoperatif gelişen komorbiditeler: SVO, geçici iskemik atak (TİA), kalıcı pacemaker ihtiyacı, reeksplorasyon ihtiyacı
- Mortalite

3.2. CERRAHİ PROSEDÜR

Anestezi premedikasyonu hasta ameliyathaneye alınmadan bir gece önce diazepam 5 mg po ve operasyondan 30 dakika önce morfin sülfat im 10 mg verilerek sağlandı. Ameliyathaneye alınan hastaya monitörize edilip EKG elektrotları takıldı, 2 adet periferik venöz yol ile radial arter kateteri yerleştirildikten sonra fentanil, midazolam ve rokuronyum ile anestezi indüksiyonu uygulandı. İdamede 3 µg/kg/dk fentanil infüzyonu ve gerektiğinde izofloran inhalasyonu kullanıldı. Entübasyonu takiben 2 lt taze gaz akımı içinde %50 hava/O2 karışımı ile hastalar solutuldu. Hastanın kilosu üzerinden hesaplama yapıldıktan sonra 8-10 ml/kg tidal volüm, 12-15 soluk/dk frekans ve 5-8 cmH2O PEEP uygulandı. Operasyon esnasında idrar çıkışını takip etmek için foley idrar sondası takıldı. Vücut ısısı rektal ve nazofaringeal problarla izlendi. Kan gazı yönetiminde alfa stat stratejisi kullanıldı. Kan glukoz seviyesi 100-200 mg/dl arasında tutuldu.

Median sternotomiyi takiben sol internal mammarian arter (LİMA) grefti çıkarıldı. Perikardiyotomiyi takiben, kanülasyon öncesi 400 IU/kg heparin yapılarak

antikoagülasyon oluşturuldu. Aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) değeri 400'ün üzerinde olduğunda standart asendan aort kanulasyonu ve unikaval venöz kanulasyon yapıldı. Tüm hastalara aort kökünden, cross klempin proksimalinde olacak şekilde antegrad kardiyopleji kanülü yerleştirildi. Retrograd kardiyopleji kanülü sağ atriyal appendiksin 4-5 cm aşağısından atriyoventrüküler groovea transatriyal olarak yerleştirildi. Operasyon esnasında alüminyum coil veya kaz ayağı kardiyopleji hatları cerrahi tercihe göre kullanıldı. Membran oksijenatörü ve sentrifugal pompa içeren CPB devresi ile ılımlı sistemik hipotermi (29-32 c) oluşturuldu. Kardiyopulmoner bypass 2.2-2,6 lt/dk/m2 akımla ortalama kan basıncı 50-80 mmHg olacak şekilde başlatıldı.

St. Thomas II grubunda, St. Thomas II solüsyonu soğuk ringer laktat içerisine 4 ml potasyum (%22,5) ve 26,6 ml magnezyum konularak hazırlandı. Solüsyona HCO3 eklenip 15-20 ml/kg dozunda verilerek diastolik kardiyak arrest sağlandı. Kardiyoplji solüsyonu bütün vakalar için antegrad ve retrograd kombine olarak verildi. Antegrad kardiyopleji kanülü için 100-150 mmHg, retrograd kardiyopleji kanülü için 30-50 mmHg basınç seçildi. Topikal soğuk uygulama her 20 dakikada bir tekrar edildi. İdame dozlar için, 3:1 oranında kan/kristalloid karışımı sağlanarak yaklaşık 4o C'de uygulandı. Cross klemp süresince kardiyak arrest durumunun devam etmesi halinde, her 20-25 dk'da birer idame dozu olarak 400 ml kan kardiyoplejisi verildi. Son doz, reperfüzyon öncesi 37o C'de "hot shot" olarak retrograd yoldan cross klemp kaldırılmadan hemen önce verildi.

Del Nido grubunda, Del Nido solüsyonu 1000 ml dengeli solüsyon içerisine 17 cc mannitol, 14 cc Mg, 13 cc sodyum bikarbonat (NaHCO3), 8,4 cc K, 6,4 cc aritmale 200 cc kan eklenerek, 1:4 oranında kan/kristalloid karışımı sağlanarak hazırlandı. Cerrahın tercihi ve hastanın özelliklerine göre sadece antegrad veya antegrad ve retrograd kombine kardiyopleji uygulaması yapıldı. Del Nido kardiyopleji, antegrad kardiyopleji kanülünden 220 mmHg basınç ile CPB sistemi aracılığıyla veya 100-150 mmHg basınç ile anestezi ekibi aracılığıyla verildi. Retrograd kardiyopleji kanülünün kullanıldığı vakalarda 30-50 mmHg basınç ile anestezi ekibi tarafından verilmesi tercih edildi. Topikal soğuk uygulama x-klemp konulduktan sonra ilk doz kardiyoplejinin verilmesi esnasında yapıldı. Yaklaşık 4o C'de, 1200 ml indüksiyon dozu ile kardiyak arrest sağlandı. Diastolik arrest bozulmadıkça 60 dk'ya kadar tekrar doz verilmedi. Cross klemp süresi 90 dk'yı aşacağı düşünülen hastalarda 60.dk'da

600-800 ml ikinci doz olarak verildi. Reperfüzyon cross klempin kaldırılmasıyla sağlandı.

Kan mikroplejisi grubunda, mikropleji solüsyonu indüksiyon dozu olarak kardiyopulmoner bypassa girildikten sonra pompadan pleji torbasına 10 ml/kg kan alınarak hazırlandı. Solüsyona %22,5'luk potasyumdan 0,1 ml/kg, %15'lik magnezyumdan 0,1 ml/kg olacak şekilde ilave edildi. Hazırlanan mikropleji solüsyonu buz kovasına konarak soğuması sağlandı. 2/3 antegrad, 1/3 retrograd olacak şekilde verildi. Kardiyopleji antegrad ve retrograd kombine olarak verildi. Antegrad kardiyopleji kanülü için 100-150 mmHg, retrograd kardiyopleji kanülü için 30-50 mmHg basınç seçildi. Topikal soğuk uygulama x-klemp konulduktan sonra ilk doz kardiyoplejinin verilmesi esnasında yapıldı. İdame dozuna pompadan 300 ml kan alınarak 0.83 ml %22,5'luk K ve 2,5 ml %15'lik Mg eklendi. Hazırlanan solüsyon buz kovasında bekletilerek 20 dakikalık periyotlarla lüzum halinde intermittan soğuk solüsyon olarak verildi. "hot shot" kardiyopleji solüsyonu olarak pompadan alınan 300 ml kanın içine sadece 2,5 ml %15'lik Mg eklendi. 36-37 derecede bekletilerek x-klemp açılmadan hemen önce retrograd kardiyopleji kanülü aracılığı ile verildi. Reperfüzyon x-klempin kaldırılmasıyla sağlandı.

Hastalara anjiografik görüntülerine göre değişen sayılarda koroner arter bypass greftleme yapıldı. St. Thomas II grubunda distal anastomozlar x-klemp altında, proksimal anastomozlar side-klemp altında yapıldı. Del Nido ve kan mikroplejisi grubunda hem proksimal hem de distal anastomozlar x-klemp altında yapıldı. Sonrasında x-klemp kaldırılarak normotermiyi takiben debi düşülerek perfüzyondan çıkıldı. Venöz kanülün alınmasını takiben protamin sülfat test dozu uygulandı. Protamin uygulamasının son 1/3 dozu kaldığında aort kanülü alınarak dekanülasyon işlemi tamamlandı. Kanama kontrolü sonrası 36 frech dren ve epikardiyal pacemaker teli yerleştirilerek sternum tellendi. Ciltaltı ve cilt kapatılarak operasyon sonlandırıldı ve hastalar yoğun bakım takibi için transfer edildi.

3.3. TAKİP

Hastalar postoperatif dönemde, yoğunbakıma alınmasından taburculuğa kadar olan süre boyunca takip edildi. Myokardiyal korunmadaki belirteçler olarak; pleji verilmesi esnasından gelişen ventriküler disritmi, spontan kardiyak aktivasyon, x-

klemp vebCPB süreleri, intraoperatif kan gazındaki laktat düzeyi, inotropik ve vazoaktif ilaç ihtiyacı, intraoperatif İABP ihtiyacı, postoperatif 1. ve 24. saat kan gazındaki laktat düzeyleri, postoperatif 1. ve 24. saat biyokimya değerleri ve kardiyak biyomarker düzeyleri, postoperatif inotropik ve vazoaktif ilaç ihtiyacı, postoperatif ventriküler disritmi, postoperatif İABP ihtiyacı, servis takibinde yapılan transtorasik ekokardiyografi ile LVEF ölçümü belirlendi. Hastanın postoperatif dönemdeki ekokardiyografi ölçümleri Philips Affiniti 50C Releaase 3.0.3. (Philips healtcare 3000 Minuteman Road, Andover, MA 01810 USA) cihazı ile yapıldı. Takipleri sırasında herhangi bir dönemde mortalite olması "Primer Sonlanım Noktası" olarak kabul edilmiştir.

3.4. ÖRNEKLEM BÜYÜKLÜĞÜ

Örneklem büyüklüğü "GPower ver3.1." programı ile hesaplanmış, I. Tip hata (α=0.05) olarak kabul edilmiş ve çalışmanın gücünün en az %80 olması planlanmıştır ve buna göre yapılan güç analizinde orta derecede etki büyüklüğüne göre en az örneklem büyüklüğü 128 hasta olarak hesaplanmıştır.

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizinde SPSS 11.5 programından faydalanılmıştır. Tanımlayıcı olarak nicel değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (minimum-maksimum), nitel değişkenler için ise hasta sayısı (yüzde) kullanılmıştır. Nicel değişken bakımından ikiden fazla kategoriye sahip nitel değişkenin kategorileri arasında fark olup olmadığına, normal dağılım varsayımları sağlanıyorsa One Way ANOVA testi, sağlanmıyorsa Kruskal Wallis H testi kullanılarak bakılmıştır. Post hoc testler olarak ise Tukey ve Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İki nitel değişken arasındaki ilişki incelenmek istendiğinde ise Ki-kare ve Fisher-exact testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi 0,05 olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK ve PREOPERATİF VERİLER

Çalışmaya 125 erkek (%79,6) ve 32 kadın (%20,4) olmak üzere toplam 157 hasta dahil edildi. Hastalar, CABG operasyonu sırasında kullanılan solüsyonlarına (Del Nido, mikropleji, St Thomas II kardiyopleji) göre üç gruba ayrıldı. 88 hastada Del Nido (%56), 32 hastada mikropleji (%20,4), 37 hastada St Thomas II (%23,6) solüsyonu kullanıldığı tespit edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması Del Nido grubunda 59,2±8,4, mikropleji grubunda 58,6±7,4, St Thomas II grubunda 60,3±10,3 olarak bulundu ve yaş ortalaması açısından gruplar arasında fark bulunmadı. Her üç grup arasında hastaların preoperatif komorbidite varlığı ve preoperatif EKO değerleri açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastalara ait Demografik Verilerin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler		**Del Nido**	**Mikropleji**	**St. Thomas II**	**p değeri**
Yaş	Ort.±SS	59,2±8,4	58,6±7,4	60,3±10,3	0,549[b]
	Ortanca (Min.-Maks.)	60,0 (41,0-75,0)	59,0 (48,0-74,0)	61,0 (34,0-76,0)	
Cinsiyet, n(%)	Erkek	70 (79,5)	27 (84,4)	28 (75,7)	0,670[c]
	Kadın	18 (20,5)	5 (15,6)	9 (24,3)	
BMI	Ort.±SS	28,9±4,4	27,2±4,4	28,4±4,4	0,159[b]
	Ortanca (Min.-Maks.)	28,6 (21,2-41,8)	27,3 (15,6-37,1)	28,3 (19,8-39,8)	
Diyabet, n(%)	Yok	45 (51,1)	15 (46,9)	22 (59,5)	0,553[c]
	Var	43 (48,9)	17 (53,1)	15 (40,5)	
Hipertansiyon, n(%)	Yok	29 (33,0)	16 (50,0)	16 (43,2)	0,196[c]
	Var	59 (67,0)	16 (50,0)	21 (56,8)	
Dislipidemi, n(%)	Yok	41 (46,6)	15 (46,9)	15 (40,5)	0,807[c]
	Var	47 (53,4)	17 (53,1)	22 (59,5)	
KOAH, n(%)	Yok	72 (81,8)	26 (81,3)	33 (89,2)	0,559[c]
	Var	16 (18,2)	6 (18,7)	4 (10,8)	
Stroke TIA, n(%)	Yok-Stenozlu	70 (79,5)	29 (90,6)	34 (91,9)	0,473[d]
	Yok-Stenozsuz	13 (14,8)	2 (6,3)	2 (5,4)	
	Var	5 (5,7)	1 (3,1)	1 (2,7)	
PDH, n(%)	Yok	87 (98,9)	30 (93,8)	36 (97,3)	0,148[d]
	Var	1 (1,1)	2 (6,2)	1 (2,7)	
AF, n(%)	Yok	88 (100,0)	31 (96,9)	37 (100,0)	0,204[d]
	Var	0 (0,0)	1 (3,1)	0 (0,0)	
Preop LVEF	Ort.±SS	53,2±9,6	51,8±8,3	54,3±7,4	0,419[b]
	Ortanca (Min.-Maks.)	55,0 (25,0-70,0)	52,0 (30,0-60,0)	57,0 (32,0-64,0)	
Preop LVEDD	Ort.±SS	4,8±0,4	4,7±0,4	4,7±0,4	0,291[b]
	Ortanca (Min.-Maks.)	4,8 (3,9-5,9)	4,6 (4,2-5,6)	4,8 (3,8-6-5,7)	

a: One-Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi, c:Ki-kare testi, d:Fisher-exact testi,
Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Hastaların preoperatif kardiyak biyomarker değerleri karşılaştırıldığında üç grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Diğer preoperatif laboratuvar ve kan gazı değerleri karşılaştırıldığında da her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi. Preoperatif laboratuvar verileri Tablo 4.2'de, kan gazı değerleri Tablo 4.3.'te verilmiştir.

Tablo 4.2. Hastaların Preop Laboratuvar Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler	Del Nido		Mikropleji		St. Thomas II		
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	p değeri
Üre	37,6±11,8	36,0 (21,0-94,0)	36,3±10,8	35,0 (21,0-68,0)	37,6±15,7	36,0 (17,0-103,0)	0,896[a]
Kreatinin	0,9±0,2	0,9 (0,6-1,9)	0,9±0,2	0,9 (0,6-1,6)	0,9±0,2	0,9 (0,6-1,6)	0,802[a]
ALT	33,0±20,1	29,5 (10,0-157,0)	27,6±12,9	26,5 (9,0-70,0)	29,8±17,7	22,0 (10,0-82,0)	0,215[a]
AST	31,7±23,7	23,5 (8,0-143,0)	37,1±39,3	22,5 (9,0-199,0)	34,4±48,8	20,0 (10,0-291,0)	0,310[a]
Troponin	579,8± 1905,2	16,5 (2,0-11369,0)	1084,2± 2691,1	18,0 (2,0-10306,0)	1398,6± 4618,8	14,0 (2,0-25000,0)	0,716[a]
CK-MB	2,6±7,8	1,0 (0,2-64,5)	1,2±0,8	0,8 (0,3-3,6)	1,9±3,3	1,1 (0,2-18,0)	0,687[a]

a: Kruskal Wallis H testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Tablo 4.3. Preop Kan Gazı Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler	Del Nido		Mikropleji		St. Thomas II		
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	p değeri
pH	7,5±0,1	7,5 (7,4-7,6)	7,5±0,1	7,5 (7,4-7,6)	7,4±0,1	7,4 (7,4-7,6)	0,760[a]
HCO3	24,0±1,8	24,2 (19,7-27,6)	23,9±1,9	23,9 (19,9-28,9)	23,9±1,7	24,0 (19,7-27,8)	0,950[a]
BE	0,5±1,8	0,6 (-4,0-4,6)	0,4±1,7	0,2 (-3,4-3,9)	0,3±1,7	0,3 (-4,9-3,1)	0,862[a]
Hct	38,9±5,1	40,0 (24,0-51,0)	39,0±4,8	39,5 (27,0-46,0)	38,2±5,2	40,0 (24,0-48,0)	0,875[b]
Na	136,8± 2,8	136,8 (130,0-144,8)	136,4± 2,0	136,5 (133,1-140,9)	136,3± 2,3	136,7 (132,0-140,8)	0,554[a]
K	3,8±0,3	3,8 (3,2-4,9)	3,8±0,4	3,8 (3,0-5,3)	3,8±0,4	3,8 (3,0-4,9)	0,954[a]
Ca	1,1±0,1	1,1 (0,8-1,2)	1,1±0,1	1,1 (0,9-1,2)	1,1±0,1	1,1 (0,9-1,2)	0,938[b]
Glikoz	128,5± 44,8	114,0 (84,0-329,0)	125,5± 36,4	115,5 (80,0-195,0)	117,3± 29,0	106,0 (86,0-202,0)	0,536[b]
Laktat	1,3±0,6	1,0 (0,4-4,8)	1,3±0,5	1,2 (0,5-2,4)	1,2±0,6	1,0 (0,6-3,3)	0,727[b]

a: One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

4.2. KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONLARININ ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya dahil edilen hastalarda kullanılan 3 kardiyopleji solüsyonu, kardiyopleji hacmi, kardiyopleji basıncı, veriliş şekli ve kardiyopleji dozu bakımından karşılaştırıldı. Kardiyopleji hacmi, kardiyopleji basıncı ve kardiyopleji dozu bakımından kardiyopleji solüsyonları arasında anlamlı farklılık bulunmuş (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p<0,001$), veriliş şekli açısından farklılık bulunmamıştır.

Del Nido grubunda kardiyopleji hacmi ortalaması 1194,3±140,9 iken bu ortalama mikropleji grubunda 1442,2±302,4, St. Thomas II grubunda ise 1848,1±419,8 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise Del Nido-Mikropleji, Del Nido-St. Thomas II ve Mikropleji- St. Thomas II grupları arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$ ve $p=0,005$). Mikropleji grubunda Del Nido grubuna göre; St Thomas II grubunda hem mikropleji hem de Del Nido grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek hacimde kardiyopleji solüsyonu kullanılması gerekmiştir.

Del Nido grubundaki hastaların %23,9'unun kardiyopleji basıncı Antegrad 100-150 iken, %40,9'unun Antegrad 100-150, Retrograd 30-50, %35,2'sinin Antegrad 220, Retrograd 30-50 olarak bulunmuştur. Mikropleji grubundaki hastaların %6,2'sinin kardiyopleji basıncı Antegrad 100-150 iken, %93,8'inin ise Antegrad 100-150, Retrograd 30-50 olarak bulunmuştur. St. Thomas II grubundaki hastaların %2,7'sinin kardiyopleji basıncı Antegrad 100-150 iken, %94,6'sının Antegrad 100-150, Retrograd 30-50, %2,7'sinin ise Antegrad 220, Retrograd 30-50 olarak bulunmuştur.

Del Nido grubunda kardiyopleji dozu ortalaması 1,3±0,5 iken bu ortalama mikropleji grubunda 2,9±1,0, St. Thomas II grubunda ise 2,5±0,8 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni Düzeltmeli Mann Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise Del Nido-Mikropleji ve Del Nido-St. Thomas II grupları arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p<0,001$).

Kardiyopleji verilmesi esnasında gelişen VF açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edilmedi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Kardiyopleji Solüsyonlarının Özelliklerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler		**Del Nido**	**Mikropleji**	**St. Thomas II**	**p değeri**
Kardiyopleji Hacmi	Ort.±SS	1194,3±140,9	1442,2±302,4	1848,1±419,8	**<0,001[a]**
	Ortanca (Min.-Maks.)	1200,0 (900,0-1800,0)	1350,0 (1000,0-2200,0)	1900,0 (1000,0-2600,0)	
Kardiyopleji Basıncı, n(%)	Antegrad 100-150	21 (23,9)	2 (6,2)	1 (2,7)	**<0,001[b]**
	Antegrad 100-150, Retrograd 30-50	36 (40,9)	30 (93,8)	35 (94,6)	
	Antegrad 220, Retrograd 30-50	31 (35,2)	0 (0,0)	1 (2,7)	
Kardiyopleji Veriliş Şekli, n(%)	Antegrad	16 (18,2)	2 (6,3)	1 (2,7)	0,159[c]
	Antegrad+Retrograd	72 (81,8)	30 (93,8)	36 (97,3)	
Kardiyopleji Dozu	Ort.±SS	1,3±0,5	2,9±1,0	2,5±0,8	**<0,001[a]**
	Ortanca (Min.-Maks.)	1,0 (1,0-3,0)	3,0 (1,0-6,0)	2,0 (1,0-5,0)	
Kardiyopleji Verilirken VF, n(%)	Yok	84 (95,5)	32 (100,0)	35 (94,6)	0,623[c]
	Var	4 (4,5)	0 (0,0)	2 (5,4)	

4.3. İNTRAOPERATİF VERİLER

İntraoperatif veriler değerlendirildiğinde 3 kardiyopleji tipi arasında aortik klemp süresi, intraoperatif şok ihtiyacı, adrenalin ihtiyacı ve dopamin ihtiyacı bakımından istatiktiksel anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,001$, $p=0,027$ ve $p=0,003$) (Tablo 4.5). Del Nido grubunda aortik klemp süresi ortalaması 73,5±21,3 iken bu ortalama mikropleji grubunda 70,1±18,3, St. Thomas II grubunda ise 57,8±17,6 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi kullanılarak bakıldığında ise Del Nido-St. Thomas II ve Mikropleji-St. Thomas II grupları arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,032$). St Thomas II solüsyonu kullanılan hasta grubunda, kullanılan greft sayıları her üç grupta benzer olmasına rağmen aortik klemp süresi, diğer iki gruba göre anlamlı düzeyde kısadır.

Her 3 grup arasında CPB zamanı açısından istatistiksel anlamlı fark tespit edilmemiştir.

Mikropleji grubunda ortalama intraoperatif peak potasyum değeri yüksek bulunmasına rağmen her 3 grup arasında istatiksel anlamlı fark tespit edilmedi.

Del Nido solüsyonu kullanılan hasta grubunda intraoperatif şok ihtiyacı olan hasta sayısı 7 (%8,0) iken, mikropleji grubunda 6 (%18,7), St. Thomas II grubunda 13 (%35,1) olarak bulunmuştur.

Del Nido grubunda hastaların %1,1'inin adrenalin ihtiyacı varken bu oran mikropleji grubunda %0,0, St. Thomas II grubunda ise %10,8 olarak bulunmuştur.

Del Nido grubunda hastaların %42,0'sinin dopamin ihtiyacı varken bu oran mikropleji grubunda %37,5, St. Thomas II grubunda ise %10,8 olarak bulunmuştur.

Diğer inotropik ve vazoaktif ilaç desteği ile İABP ihtiyacı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 4.5. Operasyon Esnasındaki Verilerin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler		Del Nido	Mikropleji	St. Thomas II	p değeri
Aortik X-Klemp Süresi	Ort.±SS	73,5±21,3	70,1±18,3	57,8±17,6	**<0,001[a]**
	Ortanca (Min.-Maks.)	70,5 (24,0-151,0)	71,5 (35,0-119,0)	55,0 (30,0-98,0)	
X- Klemp Süresi	<90 dk	72 (80,0)	30 (90,9)	34 (91,9)	0,132[c]
	>90 dk	18 (20,0)	3 (9,1)	3 (8,1)	
CPB Zamanı	Ort.±SS	109,9±35,4	95,5±21,4	106,5±30,6	0,072[b]
	Ortanca (Min.-Maks.)	106,5 (5,0-211,0)	96,0 (57,0-151,0)	105,0 (46,0-188,0)	
İntraoperatif Pik Potasyum	Ort.±SS	5,3±0,8	5,5±0,7	5,3±0,5	0,286[a]
	Ortanca (Min.-Maks.)	5,3 (3,8-8,6)	5,5 (4,1-7,0)	5,3 (4,7-6,7)	
İntraoperatif Şok İhtiyacı, n(%)	Yok	81 (92,0)	26 (81,3)	24 (64,9)	**0,001[c]**
	Var	7 (8,0)	6 (18,7)	13 (35,1)	
İntraoperatif İABP İhtiyacı, n(%)	Yok	88 (100,0)	32 (100,0)	36 (97,3)	0,439[d]
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	
Kullanılan Greft Sayısı	Ort.±SS	3,4±1,0	3,4±0,9	3,1±1,1	0,304[b]
	Ortanca (Min.-Maks.)	3,0 (1,0-6,0)	3,0 (2,0-6,0)	3,0 (1,0-5,0)	
Adrenalin İhtiyacı, n(%)	Yok	87 (98,9)	32 (100,0)	33 (89,2)	**0,027[d]**
	Var	1 (1,1)	0 (0,0)	4 (10,8)	
Dopamin İhtiyacı, n(%)	Yok	51 (58,0)	20 (62,5)	33 (89,2)	**0,003[c]**
	Var	37 (42,0)	12 (37,5)	4 (10,8)	
Dobutamin İhtiyacı, n(%)	Yok	83 (94,3)	30 (93,8)	32 (86,5)	0,323[d]
	Var	5 (5,7)	2 (6,2)	5 (13,5)	
NA İhtiyacı, n(%)	Yok	84 (95,5)	29 (90,6)	35 (94,6)	0,580[d]
	Var	4 (4,5)	3 (9,4)	2 (5,4)	
Milrinon İhtiyacı, n(%)	Yok	88 (100,0)	32 (100,0)	36 (97,3)	0,439[c]
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	

a:One-Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi, c:Ki-kare testi, d:Fisher-exact testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Operasyon esnasındaki kan gazı değerleri bakımından 3 kardiyopleji solüsyonu arasında fark olup olmadığına bakılmış ve sadece potasyum değerleri arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,020) (Tablo 4.6). Del Nido grubunda potasyum ortalaması 4,2±0,5 iken bu ortalama mikropleji grubunda 4,5±0,5, St. Thomas II grubunda ise 4,3±0,4 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido- Mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı tespit edilmiştir (p=0,014).

Tablo 4.6. Operasyon Esnasındaki Kan Gazı Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler	Del Nido		Mikropleji		St. Thomas II		
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	p değeri
pH	7,4±0,1	7,4 (7,3-7,5)	7,4±0,1	7,4 (7,3-7,5)	7,4±0,1	7,4 (7,3-7,5)	0,760[b]
HCO3	22,0±1,9	22,4 (16,7-27,2)	22,1±1,9	22,1 (18,0-25,8)	22,8±1,8	22,8 (18,7-27,6)	0,950[b]
BE	-2,4±2,2	-2,0 (-9,5-3,9)	-2,5±2,0	-2,5 (-7,0-0,6)	-1,8±2,1	-1,6 (-6,9-1,4)	0,227[a]
Hct	27,4±3,4	27,5 (16,0-35,0)	29,1±3,3	28,0 (25,0-37,0)	27,5±4,0	27,0 (19,0-37,0)	0,875[b]
Na	133,6± 2,8	133,7 (126,2-141,6)	133,2± 2,1	133,2 (127,1-136,9)	133,0± 2,2	133,0 (127,5-136,7)	0,487[a]
K	4,2±0,5	4,2 (3,2-6,0)	4,5±0,5	4,5 (3,6-5,9)	4,3±0,4	4,3 (3,6-5,7)	**0,020[a]**
Ca	1,0±0,1	1,0 (0,7-1,3)	1,1±0,1	1,0 (0,9-1,2)	1,1±0,1	1,1 (0,8-1,3)	0,938[b]
Glikoz	164,9± 34,7	167,0 (84,0-270,0)	160,3± 42,2	163,5 (98,0-313,0)	156,1± 32,9	161,0 (83,0-218,0)	0,536[b]
Laktat	2,7±1,1	2,4 (0,9-6,2)	2,4±0,9	2,2 (1,0-5,3)	2,6±1,0	2,4 (1,1-4,7)	0,727[b]

a: One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

4.4. POSTOPERATİF VERİLER

Postop 1. saat kan gazı değerleri bakımından 3 kardiyopleji tipi arasında fark olup olmadığına bakılmış; Hct, Na^+, K^+ ve laktat değerleri bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0,028, p=0,030, p=0,050 ve p=0,006). Del Nido grubunda Hct ortalaması 29,7±4,3 iken bu ortalama mikropleji grubunda 31,8±4,2, St. Thomas II grubunda ise 29,2±4,4 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Mikropleji-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,033) (Tablo 4.7). Del Nido grubunda sodyum ortalaması 135,3±2,9 iken bu ortalama mikropleji grubunda 134,2±2,2, St. Thomas II grubunda ise 134,2±2,3 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi kullanılarak bakıldığında hiçbir grup arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır. Del Nido grubunda potasyum ortalaması 4,1±0,3 iken bu ortalama mikropleji grubunda 4,2±0,4, St. Thomas II grubunda ise 4,2±0,4 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi kullanılarak bakıldığında hiçbir grup arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır. Del Nido grubunda laktat ortalaması 3,1±1,4 iken bu ortalama mikropleji grubunda 2,3±1,0, St. Thomas II grubunda ise 3,0±1,7 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido- Mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,004).

Tablo 4.7. Postop 1. Saat Kan Gazı Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler	Del Nido		Mikropleji		St. Thomas II		
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	p değeri
pH	7,4±0,1	7,4 (7,2-7,6)	7,4±0,1	7,4 (7,2-7,5)	7,4±0,1	7,4 (7,3-7,6)	0,233[b]
HCO3	21,8±2,3	21,7 (17,0-31,9)	22,3±1,7	22,0 (19,3-26,3)	21,6±2,5	21,8 (16,1-27,0)	0,440[a]
BE	-2,5±2,2	-2,4 (-8,8-2,4)	-2,5±1,8	-2,6 (-8,5-1,8)	-2,5±2,3	-2,0 (-9,8-1,1)	1,000[a]
Hct	29,7±4,3	30,0 (17,0-41,0)	31,8±4,2	32,0 (23,0-40,0)	29,2±4,4	29,0 (18,0-37,0)	**0,028[a]**
Na	135,3± 2,9	135,5 (124,9-142,0)	134,2± 2,2	134,1 (129,4-138,5)	134,2± 2,3	134,1 (129,6-138,6)	**0,030[a]**
K	4,1±0,3	4,1 (2,9-4,7)	4,2±0,4	4,1 (3,5-5,0)	4,2±0,4	4,2 (3,5-5,5)	**0,050[a]**
Ca	1,0±0,1	1,0 (0,8-1,2)	1,0±0,1	1,0 (0,9-1,2)	1,0±0,1	1,0 (0,6-1,2)	0,248[a]
Glikoz	178,6± 46,0	174,0 (85,0-302,0)	174,9± 40,9	180,0 (94,0-262,0)	172,3± 44,0	162,0 (116,0-277,0)	0,759[a]
Laktat	3,1±1,4	2,7 (0,8-6,6)	2,3±1,0	2,2 (0,9-6,1)	3,0±1,7	2,6 (1,0-10,2)	**0,006[b]**

a: One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Postop 24. saat kan gazı değerleri bakımından 3 kardiyopleji tipi arasında fark olup olmadığına bakılmış ve sadece sodyum bakımından anlamlı farklılık bulunmuştur (p=0,036). Del Nido grubunda sodyum ortalaması 137,0±4,0 iken bu ortalama mikropleji grubunda 135,1±2,4, St. Thomas II grubunda ise 136,1±3,9 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Tukey post hoc testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido- Mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,033) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Postop 24. Saat Kan Gazı Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler	Del Nido		Mikropleji		St. Thomas II		
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	p değeri
pH	7,4±0,1	7,5 (7,3-7,6)	7,4±0,1	7,4 (7,4-7,5)	7,4±0,1	7,5 (7,3-7,5)	0,349[b]
HCO3	23,2±2,5	23,4 (17,4-28,6)	22,6±2,3	22,7 (18,0-27,4)	23,5±2,2	23,7 (17,7-27,3)	0,220[a]
BE	-0,5±2,3	-0,1 (-8,2-3,7)	-1,2±1,9	-1,5 (-4,6-2,2)	-0,1±2,1	0,1 (-6,8-4,0)	0,147[a]
Hct	28,4±2,8	28,0 (23,0-41,0)	29,0±3,2	28,0 (25,0-38,0)	27,9±2,4	27,0 (24,0-34,0)	0,411[b]
Na	137,0± 4,0	137,3 (124,9-146,0)	135,1± 2,4	135,5 (129,0-140,0)	136,1± 3,9	135,4 (131,2-144,0)	**0,036[a]**
K	4,1±0,4	4,1 (3,3-5,9)	4,2±0,3	4,1 (3,5-4,7)	4,2±0,4	4,2 (3,7-5,5)	0,606[a]
Ca	1,0±0,1	1,0 (0,7-1,1)	1,0±0,1	1,0 (0,9-1,1)	1,0±0,1	1,0 (0,9-1,3)	0,479[b]
Glikoz	167,1± 40,1	159,5 (89,0-326,0)	158,9± 41,2	161,0 (3,3-238,0)	169,5± 55,3	159,0 (91,0-365,0)	0,935[b]
Laktat	2,1±1,0	2,0 (0,4-5,2)	6,5±22,1	1,8 (0,3-144,0)	2,1±0,9	1,9 (0,4-4,2)	0,930[b]

a: One Way ANOVA testi, b:Kruskal Wallis H testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Postoperatif kardiyak biomarkerlardan AST, 1. Saat troponin, 1. Saat CK-MB ve 24. Saat troponin değerleri bakımından 3 kardiyopleji tipi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0,023, p=0,002, p=0,004 ve p=0,013). AST ortalaması Del Nido grubunda 80,7±58,0, mikropleji grubunda 64,7±29,4, St. Thomas II grubunda ise 120,9±124,8 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Mikropleji-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,018). 1. Saat troponin ortalaması Del Nido grubunda 6159,5±5056,6, mikropleji grubunda 6537,7±4056,0, St. Thomas II grubunda ise 9055,4±5746,5olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,002). 1. Saat CK-MB ortalaması Del Nido grubunda 29,5±26,6, mikropleji grubunda 30,4±14,4, St. Thomas II grubunda ise 52,1±61,9 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,003). 24. Saat troponin ortalaması Del Nido grubunda 5242,2±4195,0, mikropleji grubunda 5589,3±3944,7, St. Thomas II grubunda ise 9041,0±7878,3 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,010) (Tablo 9).

Tablo 4.9. Postop Laboratuvar Değerlerinin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler	Del Nido		Mikropleji		St. Thomas II		
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	p değeri
Üre	40,7±12,1	39,0 (21,0-96,0)	38,3±11,1	34,0 (22,0-64,0)	41,4±13,6	38,0 (19,0-83,0)	0,450[a]
Kreatinin	1,0±0,3	1,0 (0,5-1,9)	1,0±0,3	0,9 (0,6-2,1)	1,0±0,3	1,0 (0,6-1,8)	0,715[a]
ALT	45,3±33,9	36,0 (11,0-283,0)	37,4±19,1	33,0 (12,0-95,0)	45,3±23,7	40,0 (16,0-116,0)	0,362[a]
AST	80,7±58,0	66,0 (20,0-436,0)	64,7±29,4	57,0 (30,0-171,0)	120,9± 124,8	73,0 (30,0-514,0)	**0,023[a]**
1. Saat Troponin	6159,5± 5056,6	4454,0 (1144,0-25000,0)	6537,7± 4056,0	5553,0 (1532,0-17082,0)	9055,4± 5746,5	7550,0 (2896,0-25000,0)	**0,002[a]**
1. Saat CK-MB	29,5±26,6	23,7 (6,2-221,3)	30,4±14,4	27,2 (13,1-74,8)	52,1±61,9	33,3 (15,4-300,0)	**0,004[a]**
24. Saat Troponin	5242,2± 4195,0	3908,5 (502,0-25000,0)	5589,3± 3944,7	4247,5 (1107,0-16617,0)	9041,0± 7878,3	5710,0 (1112,0-25000,0)	**0,013[a]**
24. Saat CK-MB	28,6±33,3	18,5 (1,4-226,9)	22,9±13,5	21,0 (6,3-66,8)	58,3±86,0	26,3 (4,9-300,0)	0,272[a]

a: Kruskal Wallis H testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Postoperatif ICU'da kalış süresi, hospitalizasyon süresi bakımından kardiyopleji grupları arasında anlamlı fark bulunmuştur (sırasıyla p=0,034 ve p=0,027). ICU'da kalış süresi ortalaması Del Nido grubunda 2,2±1,9, mikropleji grubunda 1,4±0,7, St. Thomas II grubunda ise 3,2±5,3 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise hiçbir grup arasındaki fark anlamlı bulunamamıştır. Hastanede kalış süresi ortalaması Del Nido grubunda 7,7±3,8, mikropleji grubunda 6,6±2,6, St. Thomas II grubunda ise 8,2±5,0 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido-Mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,025) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Postoperatif Verilerin 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler		Del Nido	Mikropleji	St. Thomas II	p değeri
Adrenalin İhtiyacı, n(%)	Yok	88 (100,0)	32 (100,0)	36 (97,3)	0,439[c]
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	
Dopamin İhtiyacı, n(%)	Yok	57 (64,8)	19 (59,4)	29 (78,4)	0,202[b]
	Var	31 (35,2)	13 (40,6)	8 (21,6)	
Dobutamin İhtiyacı, n(%)	Yok	81 (92,0)	31 (96,9)	32 (86,5)	0,331[c]
	Var	7 (8,0)	1 (3,1)	5 (13,5)	
NA İhtiyacı, n(%)	Yok	81 (92,0)	29 (90,6)	33 (89,2)	0,806[c]
	Var	7 (8,0)	3 (9,4)	4 (10,8)	
Milrinon İhtiyacı, n(%)	Yok	88 (100,0)	32 (100,0)	36 (97,3)	0,439[b]
	Var	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (2,7)	
LVEF	Ort.±SS	49,8±9,3	51,6±8,0	51,1±7,9	0,706[a]
	Ortanca (Min.-Maks.)	50,0 (25,0-65,0)	52,0 (35,0-60,0)	52,0 (32,0-60,0)	
Ritim Bozukluğu, n(%)	Yok	70 (79,6)	25 (78,1)	25 (67,6)	0,653[c]
	Atriyal	16 (18,2)	7 (21,9)	10 (27,0)	
	Ventriküler	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,7)	
	Atriyal ve Ventriküler	1 (1,1)	0 (0,0)	1 (2,7)	
İABP İhtiyacı, n(%)	Yok	85 (96,6)	32 (100,0)	35 (94,6)	0,500[c]
	Var	3 (3,4)	0 (0,0)	2 (5,4)	
MV'de Kalış Süresi	Ort.±SS	12,0±22,9	7,6±3,5	18,7±46,7	0,083[a]
	Ortanca (Min.-Maks.)	7,8 (4,3-216,0)	6,9 (3,8-22,0)	7,8 (4,8-288,0)	
ICU'da Kalış Süresi	Ort.±SS	2,2±1,9	1,4±0,7	3,2±5,3	**0,034[a]**
	Ortanca (Min.-Maks.)	1,0 (1,0-12,0)	1,0 (1,0-3,0)	2,0 (1,0-29,0)	
Hastanede Kalış Süresi	Ort.±SS	7,7±3,8	6,6±2,6	8,2±5,0	**0,027[a]**
	Ortanca (Min.-Maks.)	7,0 (1,0-27,0)	6,0 (5,0-17,0)	7,0 (4,0-29,0)	
Stroke TIA, n(%)	Yok	86 (97,7)	32 (100,0)	37 (100,0)	1,000[c]
	Var	2 (2,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Pace İhtiyacı, n(%)	Yok	88 (100,0)	32 (100,0)	37 (100,0)	-
Revizyon İhtiyacı, n(%)	Yok	87 (98,9)	32 (100,0)	35 (94,6)	0,244[c]
	Var	1 (1,1)	0 (0,0)	2 (5,4)	
Hastanede Mortalite	Yok	86 (97,7)	33 (100,0)	35 (97,2)	1,000[c]
	Var	2 (2,3)	0 (0,0)	1 (2,8)	

a: Kruskal Wallis H testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

Postoperatif kan ürünü kullanımı açısından yapılan istatiksel çalışmada sadece TDP alımı ile kardiyopleji tipi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (p<0,001). Del Nido grubundaki hastaların %79,5'i TDP alırken, bu oran Mikropleji grubunda %34,4, St. Thomas II grubunda ise %86,5'tir (Tablo 4.11). Kullanılan TDP sayısı bakımından da 3 kardiyopleji tipi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (p<0,001) (Tablo 4.12). TDP sayısı ortalaması Del Nido grubunda 1,4±1,0, Mikropleji grubunda 0,4±0,7, St. Thomas II grubunda ise 1,7±1,3 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise Del Nido-Mikropleji ve Mikropleji-St. Thomas II grupları arasındaki farklar anlamlı bulunmuştur (sırasıyla p<0,001 ve p<0,001).

Tablo 4.11. Postoperatif kan ürünü kullanımı açısından 3 Grubun Karşılaştırılması

Değişkenler		Del Nido	Mikropleji	St. Thomas II	p değeri
ES, n(%)	Aldı	54 (61,4)	13 (40,6)	22 (59,5)	0,119[a]
	Almadı	34 (38,6)	19 (27,9)	15 (40,5)	
TS, n(%)	Aldı	4 (4,5)	3 (9,4)	6 (16,2)	0,091[b]
	Almadı	94 (95,5)	29 (90,6)	31 (83,8)	
TDP, n(%)	Aldı	70 (79,5)	11 (34,4)	32 (86,5)	**<0,001[a]**
	Almadı	18 (20,5)	21 (65,6)	5 (13,5)	
Kriyo, n(%)	Aldı	2 (2,3)	1 (3,1)	2 (5,4)	0,710[b]
	Almadı	86 (97,7)	31 (96,9)	35 (94,6)	

a:Ki-kare testi, b:Fisher-exact testi

Tablo 4.12. Postoperatif kan ürünü kullanımı miktarı açısından 3 Grubun Karşılaştırılması

Değişkenler	Del Nido		Mikropleji		St. Thomas II		
	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	Ort.±SS	Ortanca (Min.-Maks.)	p değeri
ES Sayısı	0,9±0,9	1,0 (0,0-4,0)	0,6±0,8	0,0 (0,0-2,0)	1,1±1,3	1,0 (0,0-5,0)	0,156[a]
TS Sayısı	0,1±0,2	0,0 (0,0-1,0)	0,2±0,4	0,0 (0,0-2,0)	0,2±0,5	0,0 (0,0-2,0)	0,075[a]
TDP Sayısı	1,4±1,0	1,0 (0,0-4,0)	0,4±0,7	0,0 (0,0-3,0)	1,7±1,3	2,0 (0,0-7,0)	**<0,001[a]**
Kriyo Sayısı	0,1±0,7	0,0 (0,0-5,0)	0,3±1,8	0,0 (0,0-10,0)	0,3±1,1	0,0 (0,0-5,0)	0,666[a]

a:Kruskal Wallis H testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

EF, Troponin, potasyum ve CK-MB'ye ait farklar bakımından 3 kardiyopleji tipi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0,013, p=0,014, p=0,044 ve p=0,006). EF Fark değişkenine ait ortalama Del Nido grubunda -3,0±4,7, Mikropleji

grubunda -0,2±4,2, St. Thomas II grubunda ise -3,2±5,4 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido-Mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,011). Troponin Fark değişkenine ait ortalama Del Nido grubunda 5327,9±5439,6, Mikropleji grubunda 5453,5±4039,9, St. Thomas II grubunda ise 7788,8±7642,5 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,010). Potasyum Fark değişkenine ait ortalama Del Nido grubunda 1,5±0,7, Mikropleji grubunda 1,7±0,5, St. Thomas II grubunda ise 1,5±0,5 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido-Mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,037). CK-MB Fark değişkenine ait ortalama Del Nido grubunda 26,9±27,5, Mikropleji grubunda 29,4±14,1, St. Thomas II grubunda ise 50,2±62,2 olarak bulunmuştur. Anlamlı farklılığı yaratan ikili gruplara Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldığında ise sadece Del Nido-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,005). EF, Troponin ve potasyuma ait preoperatif ve postoperatif dönem arasında oluşan farklar bakımından 3 kardiyopleji solüsyonu tipi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur (sırasıyla p=0,013, p=0,014 ve p=0,044) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Farkların 3 Grup Arası Karşılaştırılması

Değişkenler	Del Nido		Mikropleji		St. Thomas II		
	Ort.±SS	**Ortanca (Min.-Maks.)**	**Ort.±SS**	**Ortanca (Min.-Maks.)**	**Ort.±SS**	**Ortanca (Min.-Maks.)**	**p değeri**
EF	-3,0±4,7	-3,0 (-25,0-6,0)	-0,2±4,2	0,0 (-10,0-10,0)	-3,2±5,4	-2,0 (-19,0-5,0)	**0,013[a]**
Troponin	5327,9± 5439,6	4047,0 (-9738,5-24991,0)	5453,5± 4039,9	5109,5 (-4645,0-16551,0)	7788,8± 7642,5	6957,0 (-19123,0-24995,0)	**0,014[a]**
Laktat	1,5±1,0	1,2 (-0,4-5,3)	1,1±0,8	1,0 (-0,2-2,9)	1,4±1,0	1,1 (-0,1-4,0)	0,291[a]
Potasyum	1,5±0,7	1,4 (0,2-4,6)	1,7±0,5	1,7 (0,7-2,9)	1,5±0,5	1,5 (0,1-2,9)	**0,044[a]**
CK-MB	26,9±27,5	22,6 (-47,0-220,8)	29,4±14,1	26,2 (12,6-71,3)	50,2±62,2	32,3 (2,0-298,5)	**0,006[a]**

a:Kruskal Wallis H testi, Ort:Ortalama, SS:Standart Sapma, Min:Minimum, Maks:Maksimum

5. TARTIŞMA

Kalp normal fonksiyonunu sürdürebilmek için sürekli olarak oksijen teminine ihtiyaç duyar. Myokard oksijen tüketiminin yaklaşık %80'i kontraksiyon sırasındaki elektromekanik iş için kullanılır [1]. Myokardın oksijen ihtiyacının diğer belirleyicileri myokard duvar gerilimi ve metabolizma hızını direkt olarak etkileyen myokard ısısıdır. Aortik x-klemp uygulaması koroner sirkülasyonu kesintiye uğratarak myokardial iskemiye neden olmaktadır. Hipotermi ve kardiyopleji uygulaması ile myokardial metabolizma yavaşlatılmazsa aortik oklüzyon sonucu meydana gelen iskemik arrest ile 15-20 dakika içerisinde ciddi myokardial disfonksiyon ve kalp yetmezliği gelişmektedir. Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri intraoperatif ve postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan myokardial korumanın optimal düzeyde sağlanması, gerçekleştirilen cerrahi prosedürün sonuçlarının mükemmel olmasında anahtar rol oynamaktadır. 1957 yılında Lam tarafından kardiyopleji teriminin tanıtılmasından bu yana yapılan araştırmalar ve geliştirilen tekniklerle myokard korumasının geliştirilmesi ve iskemi hasarının minimuma indirilmesi amaçlanmıştır. Günümüzde hipotermik yüksek K'lu kardiyopleji uygulaması dünya çapında standart uygulama haline gelmiştir. Myokardial korumanın optimal düzeyde sağlanması için çeşitli kardiyopleji solüsyonları kullanılmış ve bu konuda birçok araştırma yapılmıştır. Myokardial korumanın yeterliliği kardiyopleji solüsyonunun içeriğine bağlı olmakla birlikte veriliş yolu, sıklığı, x-klemp süresi, CPB süresi, cerrah ve hasta ile ilgili birçok faktöre bağlıdır.

Günümüzde kullanılan kristalloid kardiyoplejilerden St.Thomas ve St.Thomas II solüsyonları intermittant multidoz verilen ekstrasellüler kardiyoplejilerdir. Bu kardiyoplejiler kardiyak arrest durumunun sürdürülmesi, istenilen hipotermi seviyesinin daha etkili sağlanması ve reaktif oksijen metabolitlerinin daha etkili temizlenmesi açısından 4-10 º C de 20'şer dakika ara ile uygulanması gerekmektedir. Tekrarlayan dozların zamanlaması myokardial korumanın sağlanması açısından çok önemlidir. İdame dozların kan kardiyoplejisi şeklinde verilmesi ATP depolarının boşalmasının önlenmesi açısından faydalı olabilir. Her 20 dakikada tekrar kardiyopleji uygulaması cerrahi seyri kesintiye uğratsa da günümüzde uygulanan kristalloid kardiyopleji ve kan kardiyoplejisi solüsyonlarının güvenli ve efektif olduğu

bilinmektedir. Bu nedenle kardiyopleji seçiminde cerrahın konforu da etkin rol oynamaktadır.

Del Nido kardiyoplejisi başlangıçta konjenital kalp cerrahisi için geliştirilmiş olsa da şu anda yetişkin kalp cerrahisinde de yaygın bir kullanım alanına sahiptir. Hafif hipotermik CPB ile birlikte kullanıldığında sol ventrikül hipertrofisi olsun veya olmasın tek doz ile 90 dakikaya kadar koruma sağlayabildiği bu nedenle kompleks kapak cerrahilerinde, reoperasyonlarda, CABG operasyonlarında ve kombine cerrahi prosedür yapılacak olan vakalarda kullanımının faydaları çalışmalar ile gösterilmiştir. Bugün Del Nido kardiyoplejisi olarak tanımlanan solüsyon genellikle 1:4 veya bazen de 1:8 oranında kan ile karıştırılarak uygulanan düşük Ca^{+2} düzeyi, mannitol, lidokain, HCO3, Mg^{+2} iyonları içeren hiperkalemik modifiye depolarizan intrasellüler bir solüsyondur. Kan ile karıştırılarak kullanılmasının myokarda sunulan oksijen miktarını arttırdığı ve mikrodolaşım düzeyinde daha iyi perfüzyon sağladığı, kan proteinleri sayesinde tamponlama özelliğinin daha iyi olduğu ve ATP düzeylerinin daha iyi korunduğu bu nedenle klinik sonuçların St.Thomas solüsyonlarına göre daha iyi olduğu konusunda yapılan çalışmalar mevcuttur [82] [91, 92].

Mikropleji (minipleji) K^{+}, Mg^{+2} ve diğer bazı ajanların hemodilüsyonu azaltmak için belirli sistemler kullanılarak, plejinin oksijen taşıma kapasitesi arttırıldığı ve kan kardiyoplejisi gibi doğal osmotik faydaların elde edildiği intermintant multidoz olarak uygulanan bir kardiyopleji solüsyonudur. Mikropleji ile diğer kardiyopleji solüsyonlarına göre myokardial ödemin azaldığı, artmış tamponlama ve postoperatif dönemde LV fonksiyonlarında daha hızlı düzelmenin olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [7].

Koroner arter bypass cerrahisi sırasında myokardial korumada kullanılan üç kardiyopleji solüsyonunun (Del nido, St.Thomas II, kan mikroplejisi) karşılaştırıldığı çalışmamızda, her üç gruptaki hastaların demografik özellikleri, komorbiditeleri ve transtorasik EKO değerleri, biyokimyasal değerleri ve anestezi indüksiyonu sırasında alınan kan gazı değerleri arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Grupların homojen şekilde dağılması çalışmanın sonuçlarının daha objektif değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Del nido kardiyopleji ile tek dozda 90 dakikaya kadar etkili myokardiyal korunma sağlanırken kan mikroplejisi ve St.Thomas II solüsyonlarında myokardiyal

korunmanın sağlanması için 20 dakika arayla tekrardan kardiypleji uygulaması yapılması gerekmektedir. Mishra ve ark.'nın CABG yapılan 100 kişilik hasta grubunda Del nido ve St.Thomas solüsyonlarını karşılaştırdığı çalışmada Del nido grubundaki %70 hastada tek doz kardiyopleji uygulaması ile operasyon tamamlanırken, St.Thomas grubunda operasyonun tamamlanması için ortalama 3.8 doz uygulaması gerekmiştir [91]. Türkiye'de Çayır ve ark'nın 200 CABG geçiren hastada Del nido solüsyonunun etkinlik ve güvenilirliğini araştırdıkları çalışmada Del nido'nun daha az dozda uygulama gerektirdiği, bu sayede operasyonun daha kısa sürdüğü, cerrahın kesintisiz bir ameliyat yapabildiği ve kontaminasyon riskinin azaldığı belirtilmiştir [93]. Yine ülkemizde Uçak ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada CABG yapılan 297 hastada Del Nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki intermittan kan kardiyoplejisi karşılaştırılmış, Del Nido kullanılan 112 hastanın hepsinde tek doz kullanım yeterli olmuş ve intermittan kan kardiyoplejisine göre anlamlı düzeyde daha düşük kardiyopleji hacmi kullanımı gerçekleşmiştir [94]. Çalışmamızda CABG sırasında kullanılan Del Nido solüsyonu dozunun, mikropleji ve St Thomas II dozlarına göre anlamlı düzeyde düşük olduğu görülmüştür. Mikropleji grubunda Del Nido grubuna göre; St Thomas II grubunda hem mikropleji hem de Del Nido grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek hacimde kardiyopleji solüsyonu kullanılması gerekmiştir. Başlangıçta verilen kardiyopleji hacmi her üç grupta benzer olsa da St Thomas ve mikroplejinin tekrarlayan dozlarda verilmesi toplam verilen hacmi arttırmıştır.

Del nido grubunda kardiyopleji CPB devresi aracılığıyla antegrad yoldan 220 mmHg basınçla verilirken anestezi tarafından 100-150 mmHg basınçla verilmiş, St.Thomas II ve mikropleji gruplarında anestezi tarafından antegrad yolla 100-150 mmHg basınçla verilmiştir. Retrograd yolla kardiyopleji verilme basıncı her üç grupta farklılık göstermemiştir. Cerrahın tercihine göre Del nido grubunda antegrad yoldan kardiyopleji verilme basıncında değişiklik olmuştur.

Kardiyopulmoner bypass süresi ve x-klemp süresi bütün kardiyak cerrahi prosedürler için postoperatif morbidite ve mortaliteyi etkileyen risk faktörleridir [95]. Uçak ve ark. tarafından yapılan çalışmada Del Nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki intermittan kan kardiyoplejisi kullanılan hastalarda aortik x-klemp ve CPB süresi karşılaştırılmış, Del nido grubunda her iki süre de istatiksel olarak anlamlı

olacak şekilde az bulunmuştur (sırasıyla 43.7 ± 8.6 dakika, 54.3 ± 9.7 dakika ve 67.9 ± 11.5 dakika, 77.2 ± 14.1 dakika) [94]. Mishra ve ark'nın yaptığı çalışmada daha önceki çalışmalarla uyumlu olacak şekilde [96, 97] x-klemp süreleri ve CPB süreleri Del nido grubunda St.Thomas grubuna göre daha kısa bulunmuştur (sırasıyla 104.22 ±38.50 dakika, 128.28 ±37.11 dakika ve 143.85 ±45.39 dakika, 172.83 ±46.07 dakika) [91]. James ve ark'nın yaptığı Del nido kardiyoplejisi ile soğuk kan mikroplejisinin karşılaştırıldığı her iki grup için de 289 hastanın seçildiği çalışmada x-klemp ve CPB süreleri Del nido grubunda kan mikroplejisi grubuna göre istatiksel olarak anlamlı olacak şekilde kısa bulunmuştur (sırasıyla 56 dakika, 73 dakika ve 65 dakika, 84 dakika) [98]. Çalışmamızda CPB süreleri açısından her üç grup arasında istatiksel olarak anlamlı fark olmamasına rağmen St.Thomas solüsyonu grubunda x-klemp süresi istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde kısa bulunmuştur. St.Thomas II grubunda cerrahi tercihe bağlı olarak proksimal anastomozların side klemp altında yapılması, diğer iki grupta ise distal ve proksimal anastomozların x-klemp altında yapılması bu farkın nedeni olabilir.

Cross-klemp kaldırıldıktan sonra spontan ventriküler fibrilasyon gelişmesi sonucu gelişen internal defibrilasyon ihtiyacı myokardiyal korumanın yetersiz olması ile ilişkilendirilebilir [99]. Çayır ve ark.'nın yaptığı CABG geçiren hastalarda Del nido ve St.Thomas II solüsyonlarının karşılaştırıldığı çalışmada St.Thomas II grubunda çalışmaya katılan 100 hastanın 26'sında intraoperatif defibrilasyon ihtiyacı gelişirken, Del nido grubunda 100 hastanın 7'sinde defibrilasyon ihtiyacı gelişmiş ve sonuçlar istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur [93]. Yine Buel ve ark.'nın yaptığı başka bir çalışmada çalışmaya katılan 204 Del nido grubu hastasından 9 tanesinde defibrilasyon ihtiyacı gelişirken, St.Thomas grubunda çalışmaya katılan 190 hastanın 51' inde defibrilasyon ihtiyacı gelişmiş ve sonuçlar istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur [100]. Uçak ve ark.'nın yaptığı çalışmada Del Nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki intermittant kan kardiyoplejisi kullanılan hastalarda intraoperatif defibrilasyon ihtiyacı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızda intraoperatif defibrilasyon ihtiyacı Del Nido solüsyonu kullanılan hasta grubunda 7 (%8,0) iken, mikropleji grubunda 6 (%18,7), St. Thomas II grubunda 13 (%35,1) olarak bulunmuş ve istatiksel olarak St. Thomas II grubunda yüksek defibrilasyon ihtiyacı gözlemlenmiştir.

İntraoperatif inotropik ve vazoaktif ilaç kullanım ihtiyacı oluşması LCOS ve myokardiyal korumanın yetersiz olması ile ilişkilendirilebilir. Myokardiyal iskeminin şiddetli ve uzun süreli olması durumunda medikal tedaviye dirençli LCOS durumlarında kısa veya uzun süreli mekanik destek cihazlarına gereksinim duyulabilir. Sanetra ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki soğuk kan kardiyoplejisini karşılaştırdıkları çalışmada her 2 grupta operatif ve erken postoperatif dönemde inotrop ihtiyacı ve İABP ihtiyacı istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır [101]. Yine Çayır ve ark.'nın sunduğu Del nido ve St.Thomas II solüsyonunun karşılaştırıldığı başka bir çalışmada her iki grupta intraoperatif ve postoperatif dönemde inotrop ihtiyacı ve İABP ihtiyacı açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır [93]. Mishra ve ark.'nın Del nido ve St.Thomas II solüsyonlarını karşılaştırdığı başka bir çalışmada CABG yapılan hastalarda her iki grup arasında inotrop ve İABP ihtiyacı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır [91]. Çalışmamızda Del Nido grubunda hastaların %1,1'inin adrenalin ihtiyacı varken bu oran mikropleji grubunda %0,0, St. Thomas II grubunda ise %10,8 olarak bulunmuş ve sonuçlar istatistiksel açıdan değerlendirildiğinde anlamlı olduğu görülmüştür. St.Thomas II grubunda adrenalin ihtiyacının fazla olmasının nedenleri araştırıldığında, anlamlı farkı yaratan 4 hastanın postoperatif 1.saat ve 24. Saat kardiyak biyomarker değerlerinin çok yüksek olduğu görülmüştür. Bu hastalardaki adrenalin ihtiyacının şiddetli myokardiyal yetmezliğe bağlı oluştuğu düşünülebilir. Yine Del Nido grubunda hastaların %42,0'sinin dopamin ihtiyacı varken bu oran mikropleji grubunda %37,5, St. Thomas II grubunda ise %10,8 olarak bulunmuştur. Sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildiğinde Del nido ve Mikropleji grubunda dopamin ihtiyacı St.thomas II grubuna göre anlamlı olarak fazladır. Çalışmamızda preoperatif -postoperatif EF farkları ile ilgili istatistiksel değerlendirme yapılmış olup EF Fark değişkenine ait ortalama Del Nido grubunda -3,0±4,7, Mikropleji grubunda -0,2±4,2, St. Thomas II grubunda ise -3,2±5,4 olarak bulunmuş Del Nido-Mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,011). Mikropleji grubunda EF'nin belirgin düşmemesine rağmen dopamin ihtiyacının artmış olması x-klemp kaldırılması sonrasında cerrahi değerlendirmeye bağlı olabilir. Del nido grubunda EF'nin daha fazla düşmesi dopamin ihtiyacının daha fazla olmasını destekleyebilir.

Cross-klemp kaldırıldıktan sonra alınan kan gazı erken dönemde uygulanan kardiyopleji solüsyonunun kardiyak açıdan önem arz eden elektrolit değerleri üzerindeki etkisini göstermesi ve myokardiyal korumanın erken dönemde değerlendirilmesi açısından önemlidir. Sanetra ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki soğuk kan kardiyoplejisi solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmada deklemping yapıldıktan 5 dakika sonra alınan kan gazında ph ve Na^{+} değerleri açısından istatiksel olarak anlamlı fark bulunmuş (sırasıyla 7.39 ± 0.048, 7.41 ± 0.056 ve 137.39 ± 0.97 138.4 ± 3.37) fakat bu değerler arasındaki farkın klinik açıdan anlam ifade etmeyecek kadar küçük olduğu bildirilmiştir. Yine aynı kan gazında Ca^{+2} açısından yapılan değerlendirmede Del nido solüsyonunda soğuk kan kardiyoplejisine göre istatistiksel olarak anlamlı düşük değerlere ulaşılmıştır. Kullanılan kardiyopleji solüsyonunun içeriğinin bu sonuca yol açtığı düşünülmektedir. Çalışmamızda x-klemp kaldırıldıktan sonra alınan kan gazında Del Nido grubunda potasyum ortalaması 4.2±0.5 iken bu ortalama mikropleji grubunda 4.5±0.5, St. Thomas II grubunda ise 4.3±0.4 olarak bulunmuş, Del Nido- mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı tespit edilmiştir (p=0,014). Yine çalışmamızda kardiyopleji solüsyonu uygulandıktan sonra alınan seri kan gazlarında ölçülen peak K değeri mikropleji grubunda diğer iki gruba göre yüksek bulunmasına rağmen (sırasıyla 5.3±0.8, 5.5±0.7, 5.3±0.5) her üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır. Mikropleji grubunda peak K değerinin yüksek çıkması x-klemp kaldırılması sonrasında alınan kan gazında K^{+}' un yüksek çıkmasının nedeni olabilir.

Postoperatif 1. ve 24. saatlarde alınan kan gazları myokardiyal korumanın yoğun bakımdaki takibi, LCOS tanısını desteklemesi, uygulanan kardiyopleji solüsyonlarının elektrolit değerleri üzerindeki etkisinin takip edilmesi ve yoğun bakım takibi süresince gereken transfüzyon ihtiyacını belirlemesi açısından önemlidir. Çalışmamızda postoperatif 1. saat alınan kan gazında Del Nido grubunda Hct ortalaması 29,7±4,3 iken bu ortalama mikropleji grubunda 31,8±4,2, St. Thomas II grubunda ise 29,2±4,4 olarak bulunmuş; sadece Mikropleji-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir (p=0,033). Cross-klemp kaldırılması sonrası alınan kan gazında üç grup arasında fark saptanmamış iken postoperatif 1.saat kan gazlarında bu farklılığın yaşanması bu dönem içerisinde hemodilüsyon yaratacak kristalloid veya eritrosit dışı kan ürününün daha fazla verilmesi nedeniyle oluşmuş

olabilir. Postoperatif 1. Saat alınan kan gazında Na^+ ve K^+ değerleri her üç grup için istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratsa da aradaki fark klinik açıdan önemsenmeyecek düzeydedir. Yine postoperatif 1.saat kan gazında Del Nido grubunda laktat ortalaması 3,1±1,4 iken bu ortalama mikropleji grubunda 2,3±1,0, St. Thomas II grubunda ise 3,0±1,7 olarak bulunmuş, sadece Del Nido- Mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı olarak kabul edilmiştir (p=0,004). Laktat düzeyleri arasındaki fark iki grup için istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratsa da klinik açıdan önemsenmeyecek düzeydedir. Postoperatif 24.saat alınan kan gazında Del Nido grubunda Na ortalaması 137,0±4,0 iken bu ortalama mikropleji grubunda 135,1±2,4, St. Thomas II grubunda ise 136,1±3,9 olarak bulunmuş sadece Del Nido- Mikropleji grupları arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Na^+ düzeyleri arasındaki fark iki grup için istatistiksel açıdan anlamlı fark yaratsa da klinik açıdan önemsenmeyecek düzeydedir.

Postoperatif biyokimyasal değerler yoğun bakım takibi süresince gerçekleşen hedef organ iskemisi ve dolayısıyla kardiyak iskemi açısından bize doğrudan bilgi vermektedir. Yoğun bakımlarda akut böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliğinin sepsisten sonraki en sık nedeni kardiyak nedenli patolojilerdir. Akut böbrek yetmezliği ve karaciğer yetmezliği morbidite ve mortalite için bağımsız risk faktörleridir. Talwar ve ark.'nın Del nido ve St.Thomas solüsyonlarını pediatrik hasta grubunda karşılaştırdığı çalışmalarında postoperatif dönemde kreatinin, ALT ve AST düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır [102]. Sanetra ve ark.'nın aort kapak replasmanı (AVR) yapılan hastalarda Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki soğuk kan kardiyoplejisi solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmada soğuk kan kardiyoplejisi grubundaki daha fazla sayıda hastada kreatinin düzeylerinde anlamlı yükseliş gözlenmiştir (sırasıyla 18 ve 31, p=0.036). Çalışmamızda postoperatif 1.günde alınan biyokimya kanında sadece ast düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuş olup (Del nido, mikropleji ve St.Thomas II için sırasıyla 80.7±58.0, 64.7±29.4, 120.9±124.8 olup p=0.023) diğer araştırılan biyokimya değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. AST'nin vücudumuzda çeşitli dokularda izoenzimi bulunmaktadır. ALT düzeylerinde anlamlı fark bulunmazken AST düzeylerinde anlamlı fark bulunması bu yüksekliğin karaciğer iskemisi kaynaklı değil kardiyak kökenli olduğunu düşündürebilir.

Kardiyak spesifik biyomarkerların erken ve geç dönemde bakılması operasyon sırasında yaşanmış ve yoğun bakım takibi sırasında devam eden myokardiyal iskemi açısından yol gösterici olabilir. CK-MB, myokardiyal hasardan sonraki ilk saatler içerisinde artar ve 14-20 saatlerde en yüksek değerine ulaşır. Normal değerlerine düşmesi 48 saat içerisinde gerçekleşir. Troponin-T myokardiyal hasarın başlangıcından 2 ile 4 saat sonra artmaya başlar ve 10-14 gün arasında yüksek kalır. Sanetra ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki soğuk kan kardiyoplejisi solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında postoperatif 24.saat alınan kardiyak spesifik biyomarkerlar (troponin ve CK-MB) karşılaştırılmış her iki değer içinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Yine Uçak ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki kardiyopleji solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında postoperatif 6., 12. ve 24. saat troponin-I ve CK-MB değerlerine bakılmış ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır [94]. Kan ve kristalloid kardiyopleji karşılaştıran 269 randomize kontrollü çalışmanın metaanalizinde Guru ve ark. kan kardiyoplejisi ile LCOS'ta ve CK-MB değerlerinde azalma olduğunu göstermiştir [103]. Sa ve ark.'nın yayınladığı 36 randomize kontrollü çalışmanın derlendiği başka bir metaanalizde her iki kardiyopleji solüsyonu arasında bu değerler için anlamlı fark bulunamamıştır [104]. Çalışmamızda 1. Saat troponin ortalaması Del Nido grubunda 6159,5±5056,6, mikropleji grubunda 6537,7±4056,0, St. Thomas II grubunda ise 9055,4±5746,5 olarak bulunmuş, sadece Del nido ve St.Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ek olarak preoperatif 1.saat troponin farklarına bakılmış olup troponin fark değişkenine ait ortalama Del Nido grubunda 5327,9±5439,6, mikropleji grubunda 5453,5±4039,9, St. Thomas II grubunda ise 7788,8±7642,5 olarak bulunmuş yine Del Nido-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,010). 1. Saat CK-MB ortalaması Del Nido grubunda 29,5±26,6, mikropleji grubunda 30,4±14,4, St. Thomas II grubunda ise 52,1±61,9 olarak bulunmuş, sadece Del nido ve St.Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda ek olarak preoperatif 1.saat CK-MB farklarına bakılmış olup CK-MB fark değişkenine ait ortalama Del Nido grubunda 26,9±27,5, mikropleji grubunda 29,4±14,1, St. Thomas II grubunda ise 50,2±62,2 olarak bulunmuş yine Del Nido-St. Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p=0,005). 24. Saat troponin ortalaması Del Nido grubunda

5242,2±4195,0, mikropleji grubunda 5589,3±3944,7, St. Thomas II grubunda ise 9041,0±7878,3 olarak bulunmuş sadece Del nido ve St.Thomas II grupları arasındaki fark anlamlı olarak değerlendirilmiştir. St.Thomas II grubunda postoperatif dönemde 3 hasta için 24.saat kardiyak spesifik biyomarkerlarda 1.saate göre anlamlı yükseliş olup sonucun anlamlı olarak değerlendirilmesinde etken olabileceği düşünülmüştür.

Postoperatif inotropik ve vazoaktif ilaç kullanım ihtiyacı oluşması LCOS tanısı ve tedavisinde önemli yer tutmakla birlikte myokardiyal korumanın yetersiz olması ile ilişkilendirilebilir. Myokardiyal iskeminin şiddetli ve uzun süreli olması durumunda medikal tedaviye dirençli LCOS durumlarında kısa veya uzun süreli mekanik destek cihazlarına gereksinim duyulabilir. LCOS gelişmesi morbidite ve mortalite açısından önemli bir faktör olmakla birlikte LCOS gelişen hastalarda morbidite ve mortalitede 10 ile 17 kat artış gözlenmiştir. Sanetra ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki soğuk kan kardiyoplejisi solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında erken postoperatif dönemde inotrop ve İABP ihtiyacı yönünden her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Mikroplejinin 4:1 oranında dilüe edilmiş Del nido solüsyonuna göre myokardiyal ödemi azalttığı bu nedenle LCOS gelişiminin ve İABP ihtiyacının azaldığını belirten çalışmalar mevcuttur [7, 105]. Çayır ve ark.'nın yaptığı çalışamada ise Del nido ve St.Thomas II solüsyonları karşılaştırılmış postoperatif inotrop ve İABP ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunamamıştır [93]. Çalışmamızda postoperatif inotrop ve İABP ihtiyacı açısından yapılan değerlendirmede her üç grup için istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

Postoperatif LVEF değerlendirmesi postoperatif myokard infarktüsünün değerlendirilmesi ve myokardiyal korumanın etkinliği konusunda bilgi veren faktörlerden birisidir. Uçak ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki kardiyopleji solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında postoperatif LVEF her iki grupta benzer olarak bulunmuştur [94]. Sanetra ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki soğuk kan kardiyoplejisi solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında postoperatif LVEF değerleri her iki grup açısından istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir. Mishra ve ark.'nın Del nido ve St.Thomas II solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında St.Thomas II grubunda LVEF'nin preoperatif döneme göre azaldığı saptanırken (50.31 ±10.56, 48.13 ±11.24), Del nido grubunda LVEF'nin preoperatif döneme göre arttığı saptanmıştır (47.22

±13.03, 50.56 ±10.59). Her iki gruba LVEF değişimleri açısından bakıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmuştur (–2.18 ±4.82, 3.34 ±5.72 ve p=0.001). Çalışmamızda ise her üç grup için postoperatif LVEF düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmamışken LVEF fark değişkenine ait ortalama Del Nido grubunda -3,0±4,7, mikropleji grubunda -0,2±4,2, St. Thomas II grubunda ise -3,2±5,4 olarak bulunmuş sadece Del nido ve mikropleji grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır. Postoperatif erken dönemde yapılan EKO'da preoperatif döneme göre LVEF değerlerinin düşük çıkması x-klemp ve CPB'ye bağlı erken dönemde gelişen stunning heart durumuna bağlı olabilir. Bu düşüşün %5 ten fazla olması patolojik anlam ifade edebilir [101].

Postoperatif yeni gelişen aritmi postoperatif durumun ve prognozun bozulmasına neden olur. Yoğun bakım ve hastane yatış süresi ile hastane maliyetlerini önemli ölçüde arttırır [106, 107]. Sanetra ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki soğuk kan kardiyoplejisi solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında yeni gelişen atrial fibrilasyon açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır [101]. Yine James ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında postoperatif atrial fibrilasyon açısından anlamlı fark bulunamamıştır [98]. Çayır ve ark.'nın Del nido ve St.Thomas II solüsyonlarını karşılaştırdığı çalışmada atrial fibrilasyon sayıları açısından anlamlı sonuç bulunamamıştır [93]. Çalışmamızda ise postoperatif dönemde gelişen atrial ve ventriküler aritmiler ayrı ayrı araştırılmış olup diğer çalışmalarla uyumlu olarak her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Postoperatif kan ürünü kullanım ihtiyacı myokardiyal koruma hakkında bir belirteç değilse de hemodilüsyonu göstermesi ve hasta konforu açısından önemlidir. Kan ürünü transfüzyonlarına bağlı akut hemolitik reaksiyonlar, alerjik reaksiyonlar, dolaşım yüklenmesi, akut akciğer hasarı (TRALİ), bakteriyel-viral-fungal kontaminasyon, ateş gibi erken komplikasyonların yanında graft versus host disease (GVHD), hemosiderosis, infeksiyon ve sepsis, immunmodülasyon gibi geç komplikasyonlar da meydana gelebilir. Olabildiğince az kan ürünü transfüzyonu yapmak bu komplikasyonlara yakalanma riskini azaltmak açısından önemlidir. Sanetra ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki soğuk kan kardiyoplejisi solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında postoperatif kan ürün

transfüzyon ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunamamıştır [101]. Yine Çayır ve ark.'nın Del nido ve St.Thomas II solüsyonlarını karşılaştırdığı çalışmalarında postoperatif kan ürün transfüzyon ihtiyacı açısından anlamlı fark bulunamamıştır [93]. Çalışmamızda kan ürünü ihtiyacı olan hasta sayısı ve kullanılan kan ürün sayısı ayrı ayrı araştırılmıştır. Postoperatif kan ürünü kullanımı açısından yapılan istatiksel çalışmada sadece TDP alımı ile kardiyopleji tipi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Del Nido grubundaki hastaların %79,5'i TDP alırken, bu oran Mikropleji grubunda %34,4, St. Thomas II grubunda ise %86,5'tir ($p<0,001$). Kullanılan TDP sayısı bakımından da 3 kardiyopleji tipi arasında anlamlı farklılık bulunmuştur. TDP sayısı ortalaması Del Nido grubunda 1,4±1,0, mikropleji grubunda 0,4±0,7, St. Thomas II grubunda ise 1,7±1,3 olarak bulunmuş mikropleji grubunda diğer iki gruba göre istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır (sırasıyla $p<0,001$ ve $p<0,001$). Mikropleji grubunda daha az TDP kullanılmasının nedeni cerrahi tercihe bağlı olabilir.

Postoperatif mekanik ventilasyon süresi hastanın konforunu azaltan, uzamış ventilasyon sürelerinde barotravma, oksijen toksisitesi, hemodinamik bozukluklar, nazokomiyal pnömoni, kardiyak aritmiler, hava yolu sorunları, aspirasyon gibi komplikasyonların yaşanma riskinin arttığı bir süreçtir. Çayır ve ark.'nın Del nido ve St.Thomas II solüsyonlarını karşılaştırdığı çalışmalarında mekanik ventilasyon süresi açısından anlamlı fark bulunamamıştır [93]. James ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında mekanik ventilasyon süresi açısından anlamlı fark bulunamamıştır [98]. Çalışmamızda ise postoperatif mekanik ventilasyon süresi diğer çalışmalarla uyumlu olarak her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır.

Postoperatif majör kardiyak ve serebrovasküler olaylar (stroke, revizyon, MI, dekompanse kalp yetmezliği vb.) hastanın mekanik ventilasyonda kalış süresini, yoğun bakım ve hospitalizyon süresini, hastane mortalitesini etkileyen önemli etkenlerdendir. James ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonlarını karşılaştırdığı çalışmalarında revizyon ve stroke gibi majör kardiyak ve serebrovasküler olay insidansı açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır [98]. Yine Çayır ve ark.'nın Del nido ve St.Thomas II solüsyonlarını karşılaştırdığı çalışmalarında revizyon ve serebrovasküler olay sayısı açısından anlamlı fark bulunamamıştır [93]. Uçak ve ark.'nın CABG olan hastalarda Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer

özellikteki kardiyopleji solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında pacemaker ihtiyacı gelişen ve TİA/stroke geçiren hasta sayısı bakımından anlamlı fark bulunamamıştır [94]. Çalışmamızda ise diğer çalışmalar ile uyumlu olarak postoperatif stroke, revizyon ihtiyacı ve pacemaker ihtiyacı açısından her üç grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.

Yoğun bakım kalış süresi ve hospitalizasyon süresinin artması nazokomiyal enfeksiyonlara karşı riskin artması, hasta konforunun azalması, hastane maliyetlerini artması gibi birçok olumsuz duruma neden olmaktadır. Çayır ve ark.'nın Del nido ve St.Thomas II solüsyonlarını karşılaştırdığı çalışmalarında yoğun bakım kalış süresi ve hospitalizasyon süresi bakımından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır [93]. Uçak ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonuna benzer özellikteki kardiyopleji solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında yoğun bakım kalış süresi ve hospitalizasyon süresi bakımından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır [94]. Mikropleji tekniğinde myokardiyal ödemin daha az olmasının myokardiyal iyileşmeyi arttırdığı ve LCOS oranını azalttığı ile ilgili çalışmalar mevcuttur [7,105]. Çalışmamızda ise yoğun bakımda kalış süresi ortalaması Del Nido grubunda 2,2±1,9, mikropleji grubunda 1,4±0,7, St. Thomas II grubunda ise 3,2±5,3 olarak bulunmuş fakat ikili grup analizinde anlamlı fark bulunamamıştır. Hastanede kalış süresi ortalaması Del Nido grubunda 7,7±3,8, mikropleji grubunda 6,6±2,6, St. Thomas II grubunda ise 8,2±5,0 olarak bulunmuş sadece Del nido ve mikropleji grupları arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark saptanmıştır.

Hastane mortalitesi operatif ve postoperatif dönemde oluşan majör kardiyak, solunumsal, infektif ve serebrovasküler olaylar gibi birçok faktöre bağlı ortaya çıkan bir durumdur. Mishra ve ark.'nın Del nido ve St.Thomas II solüsyonlarını karşılaştırdığı başka bir çalışmada hastane mortalite sayısı açısından her iki grup için istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır [91]. Yine James ve ark.'nın Del nido ve mikropleji solüsyonunu karşılaştırdığı çalışmalarında operatif mortalite sayısı açısından her iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır [98]. Çalışmamızda hastane mortalitesi primer sonlanım noktası olarak belirlenmiştir. Diğer çalışmalar ile uyumlu olarak hastane mortalite sayısı açısından her üç grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

6. KISITLILIKLAR

Çalışmamız üç kardiyopleji solüsyonunun klinik düzeyde birbirlerine üstünlüğünün tartışılabilmesini sağlayan ilk çalışma olması yönünden önem taşımaktadır. Bu çalışmanın COVİD-19 pandemisi döneminde yapılması cerrahi vaka sayılarının azalması nedeniyle hasta popülasyonunun da azalmasına neden olmuştur. Yine COVİD-19 pandemisi nedeniyle uygulanan karantina süreci, hastaların postoperatif dönemdeki kontrol muayenelerine gelmelerini zorlaştırmıştır. Bu nedenle çalışmadaki takip süresi hospitalizasyon süresi ile sınırlandırılmış olup uzun dönem takip ile ilgili veriler toplanmamıştır. Postoperatif erken dönemde yapılan transtorasik ekokardiyografiler ile ölçülen EF, kardiyopulmoner bypassa bağlı gelişen myokardiyal stunning nedeniyle preoperatif dönemdeki EF 'den düşük saptanmış olabilir. Orta-uzun dönemdeki hasta takibiyle ölçülen EF değeri ile daha güvenilir sonuçlar elde edilebilir.

Hasta gruplarına verilen kardiyopleji çeşidinin cerrahın tercihine bırakılmış olması, üç kardiyopleji solüsyonunun da farklı cerrahi gruplar tarafından verilmesi kardiyopleji solüsyonlarının uygulanmasında farklılıklara neden olmuş olabilir. Yine cerrahi tercihe bağlı olarak anastomoz yöntemlerinin farklılaşması, x-klemp süresi gibi verilerin diğer çalışmalara kıyasla farklı bulunmasına neden olmuştur.

Çalışmanın daha büyük hasta popülasyonlarında yapılması, operasyonların tek cerrahi ekip tarafından gerçekleştirilmesi ve orta-uzun dönemdeki hasta takipleri üç kardiyoplejinin birbirine kıyası konusunda daha verimli sonuçlar alınmasını sağlayacaktır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri intraoperatif ve postoperatif morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerinden biri olan myokardial korumanın optimal düzeyde sağlanması, gerçekleştirilen cerrahi prosedürün sonuçlarının mükemmel olmasında anahtar rol oynamaktadır. Kliniğimizde Del nido ve St.Thomas II kardiyoplejileri uzun yıllardan beri rutin olarak kullanılsa da mikropleji son yıllarda kullanımı yaygınlaşan daha yeni bir kardiyopleji solüsyonudur. Çalışmamız, üç solüsyonun klinik düzeyde birbirlerine üstünlüğünün tartışılabilmesi açısından önemli taşımaktadır. Çalışmamızda elde ettiğimiz birçok bulgu literatürdeki geçmiş çalışmaları desteklemektedir. Elde ettiğimiz bulgular Del nido, St.Thomas II ve mikropleji solüsyonlarının CABG vakalarında güvenli ve efektif bir şekilde kullanılabileceği desteklemiştir. Buna rağmen her üç kardiyopleji solüsyonunun içeriklerinin, veriliş yöntemlerinin, sıklıklarının farklı olması klinik sonuçlarında farklı olmasında etkili rol oynamıştır. St.Thomas II kardiyoplejisinin intermittant multidoz olarak uygulanmasının verilen kardiyopleji hacmini arttırdığı ve daha fazla hemodilüsyona neden olduğu, mikroplejinin intermittant multidoz uygulanmasına rağmen belirli sistemlerle hemokonsantre edilerek ve sürekli kan ile karıştırılarak verilmesinin hemodilüsyonu azaltabileceği gözlenmiştir. Del nido kardiyoplejisi uzun doz intervali sayesinde cerrahi akışın kesilmesini engellemekte ve daha az kardiyopleji ile güvenli cerrahinin yapılmasını sağlamaktadır. Mikroplejinin kan ile konsantre edilerek verilmesinin myokardial ödemi azalttığı, erken dönemde myokardial toparlanmayı hızlandırabileceği ve bu sayede yoğun bakım ve hastane yatış sürelerinin azalabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular da literatürdeki çalışmaları desteklemektedir. Yine de bu solüsyonların üstünlüklerinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha geniş hasta popülasyonları üzerinde yapılan daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

8. KAYNAKLAR

1. Bernhard, W.F., H.F. Schwarz, and N.P. Mallick, *Elective hypothermic cardiac arrest in normothermic animals.* Annals of surgery, 1961. **153**(1): p. 43.
2. Buckberg, G. and B. Allen, *Myocardial protection during adult cardiac operations.* Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. 5th ed. London: Prentice-Hall International Inc, 1991: p. 1417-41.
3. Apostolakis, E., et al., *Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass.* Journal of cardiac surgery, 2010. **25**(1): p. 47-55.
4. Cove, M.E., et al., *Multidisciplinary extubation protocol in cardiac surgical patients reduces ventilation time and length of stay in the intensive care unit.* The Annals of thoracic surgery, 2016. **102**(1): p. 28-34.
5. Chan, J.L., et al., *A Multidisciplinary protocol-driven approach to improve extubation times after cardiac surgery.* The Annals of Thoracic Surgery, 2018. **105**(6): p. 1684-1690.
6. Algarni, K.D., et al., *Microplegia during coronary artery bypass grafting was associated with less low cardiac output syndrome: a propensity-matched comparison.* The Annals of Thoracic Surgery, 2013. **95**(5): p. 1532-1538.
7. McCann, U.G., et al., *Whole blood cardioplegia (minicardioplegia) reduces myocardial edema after ischemic injury and cardiopulmonary bypass.* The Journal of extra-corporeal technology, 2006. **38**(1): p. 14.
8. Vinten-Johansen, J., *Whole blood cardioplegia: do we still need to dilute?* The journal of extra-corporeal technology, 2016. **48**(2): p. P9.
9. Gibbon, J.H., *The development of the heart-lung apparatus.* The American Journal of Surgery, 1978. **135**(5): p. 608-619.
10. Hessel, E.A. *A brief history of cardiopulmonary bypass*. in *Seminars in cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2014. SAGE Publications Sage CA: Los Angeles, CA.
11. Stephenson, L.W., *History of cardiac surgery*, in *Surgery*. 2008, Springer. p. 1471-1479.
12. Bigelow, W.G., W. Lindsay, and W. Greenwood, *Hypothermia: its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures.* Annals of surgery, 1950. **132**(5): p. 849.

13. Shumway, N., R. Lower, and R. Stofer, *Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest.* Surgery, gynecology & obstetrics, 1959. **109**: p. 750.
14. Swan, H., *Clinical hypothermia: a lady with a past and some promise for the future.* Surgery, 1973. **73**(5): p. 736-758.
15. Cooley, D.A., A.C. Beall, and P. Grondin, *Open-heart operations with disposable oxygenators, 5 per cent dextrose prime, and normothermia.* Surgery, 1962. **52**(5): p. 713-719.
16. Kay, E.B., L.R. Head, and C. Nogueira, *Direct coronary artery perfusion for aortic valve surgery: Report of technique.* Journal of the American Medical Association, 1958. **168**(13): p. 1767-1768.
17. Senning, Å., *Ventricular fibrillation during extracorporeal circulation used as a method to prevent air-embolism and to facilitate intracardiac operation.* Acta chir. scand., 1952. **171**: p. 1-79.
18. Bleese, N., et al., *Intraoperative myocardial protection by cardioplegia in hypothermia: clinical findings.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1978. **75**(3): p. 405-413.
19. Bretschneider, H., et al., *Myocardial resistance and tolerance to ischemia: physiological and biochemical basis.* The Journal of cardiovascular surgery, 1975. **16**(3): p. 241-260.
20. Follette, D., et al., *Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping.* Circulation, 1978. **58**(3 Pt 2): p. I200-9.
21. Gay, W.A. and P.A. Ebert, *Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia.* Surgery, 1973. **74**(2): p. 284-290.
22. Hearse, D.J., D.A. Stewart, and M.V. Braimbridge, *Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest.* Circulation, 1976. **54**(2): p. 193-202.
23. Roe, B.B., et al., *Myocardial protection with cold, ischemic, potassium-induced cardioplegia.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1977. **73**(3): p. 366-374.

24. Tyers, G.F.O., et al., *Preliminary clinical experience with isotonic hypothermic potassium-induced arrest.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1977. **74**(5): p. 674-681.
25. Lam, C.R., et al., *Clinical experiences with induced cardiac arrest during intracardiac surgical procedures.* Annals of surgery, 1957. **146**(3): p. 439.
26. Ringer, S., *A further contribution regarding the influence of the different constituents of the blood on the contraction of the heart.* The Journal of physiology, 1883. **4**(1): p. 29.
27. Melrose, D.G., et al., *Elective cardiac arrest.* The Lancet, 1955. **266**(6879): p. 21-23.
28. Dobson, G.P., et al., *Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era?* Frontiers in physiology, 2013. **4**: p. 228.
29. de Jong, J.W., et al., *Adenosine as adjunct to potassium cardioplegia: effect on function, energy metabolism, and electrophysiology.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1990. **100**(3): p. 445-454.
30. Jakobsen, Ø., et al., *Adenosine instead of supranormal potassium in cardioplegic solution improves cardioprotection.* European journal of cardio-thoracic surgery, 2007. **32**(3): p. 493-500.
31. Jakobsen, Ø., et al., *Adenosine instead of supranormal potassium in cardioplegia: it is safe, efficient, and reduces the incidence of postoperative atrial fibrillation. A randomized clinical trial.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2013. **145**(3): p. 812-818.
32. Dobson, G.P. and M.W. Jones, *Adenosine and lidocaine: a new concept in nondepolarizing surgical myocardial arrest, protection, and preservation.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2004. **127**(3): p. 794-805.
33. Nichols, C. and W. Lederer, *Adenosine triphosphate-sensitive potassium channels in the cardiovascular system.* American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology, 1991. **261**(6): p. H1675-H1686.
34. Chambers, D. and D. Hearse, *Cardioplegia and surgical ischemia*, in *Heart physiology and pathophysiology*. 2001, Elsevier. p. 887-925.

35. Bolling, S.F. and N.L. Tramontini, *Use of "natural" hibernation induction triggers for myocardial protection.* The Annals of thoracic surgery, 1997. **64**(3): p. 623-627.
36. Leicher, F.G., et al., *Blood cardioplegia delivery. Deleterious effects of potassium versus lidocaine.* Annals of surgery, 1983. **198**(3): p. 266.
37. Tyers, G.F.O., et al., *The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia.* Surgery, 1975. **78**(1): p. 45-53.
38. Geissler, H., *Reduction of Myocardial Reperfusion Injury by High-Dose β-Blockade with Esmolol.* The Thoracic and cardiovascular surgeon, 2002. **50**(06): p. 367-372.
39. Chambers, D.J., *Mechanisms and alternative methods of achieving cardiac arrest.* The Annals of thoracic surgery, 2003. **75**(2): p. S661-S666.
40. Carpentier, S., M. Murawsky, and A. Carpentier, *Cytotoxicity of cardioplegic solutions: evaluation by tissue culture.* Circulation, 1981. **64**(2 Pt 2): p. II90-5.
41. Hoover, E.L., et al., *The effects of crystalloid potassium cardioplegic solution on arterialized canine vein grafts. Assessment of chronic prostacyclin production and histopathologic alterations.* Circulation, 1981. **64**(2 Pt 2): p. II96-100.
42. Forbes, M.S. and N. Sperelakis, *Ultrastructure of mammalian cardiac muscle*, in *Physiology and Pathophysiology of the Heart*. 1984, Springer. p. 3-42.
43. Sommers, J. and R. Jennings, *Ultrastructure of cardiac muscleThe Heart and Cardiovascular System*. 1986, New York: Raven.
44. BROWER, R.W., S. Meij, and P.W. SERRUYS, *A model of asynchronous left ventricular relaxation predicting the bi-exponential pressure decay.* Cardiovascular research, 1983. **17**(8): p. 482-488.
45. Jennings, R.B., et al., *Ischemic injury of myocardium.* Annals of the New York Academy of Sciences, 1969. **156**(1): p. 61-78.
46. Jennings, R.á., *Myocardial necrosis induced by temporary occulusion of a coronary artery in the dog.* Arch Pathol, 1960. **70**: p. 68-70.
47. Beyersdorf, F., et al., *Studies on prolonged acute regional ischemia: I. Evidence for preserved cellular viability after 6 hours of coronary occlusion.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1989. **98**(1): p. 112-126.

48. Vatner, S.F., *Correlation between acute reductions in myocardial blood flow and function in conscious dogs.* Circulation Research, 1980. **47**(2): p. 201-207.
49. Sobel, B., *Cardiac and noncardiac forms of acute circulatory collapse (shock).* Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine. Saunders, Philadelphia London Toronto, ρ, 1980. **590**.
50. Bolli, R. and E. Marbán, *Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning.* Physiological reviews, 1999. **79**(2): p. 609-634.
51. Piper, H.M. and D. García-Dorado, *Prime causes of rapid cardiomyocyte death during reperfusion.* The Annals of thoracic surgery, 1999. **68**(5): p. 1913-1919.
52. Rossen, R.D., et al., *Selective accumulation of the first component of complement and leukocytes in ischemic canine heart muscle. A possible initiator of an extra myocardial mechanism of ischemic injury.* Circulation research, 1985. **57**(1): p. 119-130.
53. Patel, B., M. Jeroudi, and R. Bolli, *Pathogenesis of ischemic myocardial injury and methods of myocardial protection.* The Science and Practice of Pediatric Cardiology. Philadelphia, PA: Lea & Febiger, 1990: p. 266-79.
54. Braunwald, E. and R. Kloner, *The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction.* Circulation, 1982. **66**(6): p. 1146-1149.
55. Ellis, S.G., et al., *Time course of functional and biochemical recovery of myocardium salvaged by reperfusion.* Journal of the American College of Cardiology, 1983. **1**(4): p. 1047-1055.
56. Moore, C.A., et al., *Thallium 201 kinetics in stunned myocardium characterized by severe postischemic systolic dysfunction.* Circulation, 1990. **81**(5): p. 1622-1632.
57. Nicklas, J.M., L.C. Becker, and B.H. Bulkley, *Effects of repeated brief coronary occlusion on regional left ventricular function and dimension in dogs.* The American journal of cardiology, 1985. **56**(7): p. 473-478.
58. Bavaria, J.E., et al., *Myocardial oxygen utilization after reversible global ischemia.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1990. **100**(2): p. 210-220.

59. de Feyter, P.J., et al., *Effects of successful percutaneous transluminal coronary angioplasty on global and regional left ventricular function in unstable angina pectoris.* The American journal of cardiology, 1987. **60**(13): p. 993-997.
60. Rahimtoola, S.H., *The hibernating myocardium*. 1989, Elsevier.
61. Lewis, S.J., et al., *Segmental wall motion abnormalities in the absence of clinically documented myocardial infarction: clinical significance and evidence of hibernating myocardium.* American heart journal, 1991. **121**(4): p. 1088-1094.
62. Bonow, R.O., *Identification of viable myocardium.* Circulation, 1996. **94**(11): p. 2674-2680.
63. Moulder, P.V., et al., *Pressure-derivative loop for left ventricular resuscitation.* Archives of Surgery, 1968. **96**(3): p. 323-327.
64. Gott, V.L. *Myocardial rigor mortis as an indicator of cardiac metabolic function*. in *Surg Forum*. 1962.
65. Assad-Morell, J.L., et al., *Serum enzyme data in diagnosis of myocardial infarction during or early after aorta-coronary saphenous vein bypass graft operations.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1975. **69**(6): p. 851-857.
66. Rosenkranz, E.R., et al., *Benefits of normothermic induction of blood cardioplegia in energy-depleted hearts, with maintenance of arrest by multidose cold blood cardioplegic infusions.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1982. **84**(5): p. 667-677.
67. Lomivorotov, V.V., et al., *Low-cardiac-output syndrome after cardiac surgery.* Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia, 2017. **31**(1): p. 291-308.
68. Rao, V., et al., *Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1996. **112**(1): p. 38-51.
69. Rao, V., et al., *Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery.* The Annals of thoracic surgery, 2001. **71**(6): p. 1925-1930.

70. DUNKMAN, W.B., et al., *Clinical and hemodynamic results of intraaortic balloon pumping and surgery for cardiogenic shock.* Circulation, 1972. **46**(3): p. 465-477.
71. Spencer, F., et al., *Assisted circulation for cardiac failure following intracardiac surgery with cardiopulmonary bypass.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1965. **49**(1): p. 56-73.
72. Brogan, T.V., et al., *Extracorporeal life support: the ELSO red book.* 2017.
73. Dang, N.C., et al., *Left ventricular assist device implantation after acute anterior wall myocardial infarction and cardiogenic shock: a two-center study.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2005. **130**(3): p. 693-698.
74. Thielmann, M., et al., *ESC Joint Working Groups on Cardiovascular Surgery and the Cellular Biology of the Heart Position Paper: Peri-operative myocardial injury and infarction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery.* European heart journal, 2017. **38**(31): p. 2392-2411.
75. Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018).* European heart journal, 2019. **40**(3): p. 237-269.
76. Dearani, J.A., et al., *Role of myocardial temperature measurement in monitoring the adequacy of myocardial protection during cardiac surgery.* The Annals of thoracic surgery, 2001. **72**(6): p. S2235-S2243.
77. Akins, C.W., *Noncardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1984. **88**(2): p. 174-181.
78. Cooley, D.A., G.J. Reul, and D.C. Wukasch, *Ischemic contracture of the heart:"stone heart".* American Journal of Cardiology, 1972. **29**(4): p. 575-577.
79. Aldemir, M., et al., *Comparison of plegisol and modified ST Thomas Hospital cardioplegic solution in the development of ventricular fibrillation after declamping of the aorta.* World Journal of Cardiovascular Surgery, 2014. **4**(10): p. 159.
80. Edelman, J.J.B., et al., *Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review.* Annals of cardiothoracic surgery, 2013. **2**(6): p. 717.
81. Preusse, C.J., *Custodiol cardioplegia: a single-dose hyperpolarizing solution.* The journal of extra-corporeal technology, 2016. **48**(2): p. P15.

82. Li, Y., et al., *Del Nido cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis.* Asaio Journal, 2018. **64**(3): p. 360-367.
83. Kim, K., et al., *Use of del Nido cardioplegia for adult cardiac surgery at the Cleveland Clinic: perfusion implications.* The journal of extra-corporeal technology, 2014. **46**(4): p. 317.
84. Kim, J.S., et al., *Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients.* Journal of thoracic disease, 2016. **8**(8): p. 2004.
85. Hamad, R., et al., *Comparison of del Nido cardioplegia with blood cardioplegia in adult combined surgery.* Innovations, 2017. **12**(5): p. 356-362.
86. Sorabella, R.A., et al., *Myocardial protection using del Nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery.* Journal of Cardiac Surgery: Including Mechanical and Biological Support for the Heart and Lungs, 2014. **29**(4): p. 445-449.
87. Ad, N., et al., *The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2018. **155**(3): p. 1011-1018.
88. Aronson, S., et al., *The influence of collateral flow on the antegrade and retrograde distribution of cardioplegia in patients with an occluded right coronary artery.* The Journal of the American Society of Anesthesiologists, 1998. **89**(5): p. 1099-1107.
89. Beyersdorf, F., B. Allen, and G. Buckberg, *Myocardial protection with integrated blood cardioplegia.*). Advanced Therapy in Cardiac Surgery. Ontario, BC Decker Inc, 1999: p. 38-50.
90. Bhayana, J., et al., *Combined antegrade/retrograde cardioplegia for myocardial protection: a clinical trial.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 1989. **98**(5): p. 956-960.
91. Mishra, P., et al., *Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution–two types of cardioplegia in adult cardiac surgery.* Kardiochirurgia i torakochirurgia polska= Polish journal of cardio-thoracic surgery, 2016. **13**(4): p. 295.

92. Jacob, S., et al., *Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia?* Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2008. **7**(3): p. 491-498.
93. Cayir, M.C. and A. Yuksel, *The use of del Nido cardioplegia for myocardial protection in isolated coronary artery bypass surgery.* Heart, Lung and Circulation, 2020. **29**(2): p. 301-307.
94. Ucak, H.A. and H. Uncu, *Comparison of del Nido and intermittent warm blood cardioplegia in coronary artery bypass grafting surgery.* Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2019. **25**(1): p. 39-45.
95. Nissinen, J., et al., *Safe time limits of aortic cross-clamping and cardiopulmonary bypass in adult cardiac surgery.* Perfusion, 2009. **24**(5): p. 297-305.
96. Smigla, G., et al., *Assessing the safety of del Nido cardioplegia solution in adult congenital cases.* Perfusion, 2014. **29**(6): p. 554-558.
97. Mick, S.L., et al., *del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2015. **149**(2): p. 626-636. e5.
98. James, T.M., et al., *Whole Blood del Nido versus Cold Blood Microplegia in Adult Cardiac Surgery: A Propensity-Matched Analysis.* International Journal of Angiology, 2019.
99. Liu, J., et al., *The myocardial protection of HTK cardioplegic solution on the long-term ischemic period in pediatric heart surgery.* Asaio Journal, 2008. **54**(5): p. 470-473.
100. Buel, S.T., C.W. Striker, and J.E. O'Brien, *del Nido versus St. Thomas cardioplegia solutions: A single-center retrospective analysis of post cross-clamp defibrillation rates.* The journal of extra-corporeal technology, 2016. **48**(2): p. 67.
101. Sanetra, K., et al., *The del Nido versus cold blood cardioplegia in aortic valve replacement: a randomized trial.* The Journal of thoracic and cardiovascular surgery, 2020. **159**(6): p. 2275-2283. e1.
102. Talwar, S., et al. *Comparison of del Nido and St Thomas cardioplegia solutions in pediatric patients: a prospective randomized clinical trial*. in *Seminars in thoracic and cardiovascular surgery*. 2017. Elsevier.

103. Guru, V., et al., *Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials.* Circulation, 2006. **114**(1_supplement): p. I-331-I-338.
104. Sá, M., et al., *Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? A meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials.* Perfusion, 2012. **27**(6): p. 535-546.
105. Albacker, T.B., et al., *The effect of using microplegia on perioperative morbidity and mortality in elderly patients undergoing cardiac surgery.* Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2009. **9**(1): p. 56-60.
106. Auer, J., et al., *Postoperative atrial fibrillation independently predicts prolongation of hospital stay after cardiac surgery.* Journal of Cardiovascular Surgery, 2005. **46**(6): p. 583.
107. Ducceschi, V., et al., *Risk predictors of paroxysmal atrial fibrillation following aortic valve replacement.* ITALIAN HEART JOURNAL, 2001. **2**: p. 507-512.

EKLER

EK-1: Klinik Araştırmalar Etik Kurul Karar Formu

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ
Ankara Şehir Hastanesi
1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

Sayı : E.Kurul –E1-21-1470

1470-no'lu çalışma

Ankara Şehir Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde yapılması planlanan "Koroner Arter Bypass Greftleme (CABG) Yapılan Hastalarda Del Nido, Kan Mikroplejisi ve St. Thomas II Kardiyopleji Solüsyonlarının Karşılaştırılması" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

20/01/2021

Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara İrtibat; Etik Kurul EKadıoğlu
Tel: 0 (312) 552 66 00

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Bypass Greftleme (CABG) Yapılan Hastalarda Del Nido, Kan Mikroplejisi ve St. Thomas II Kardiyopleji Solüsyonlarının Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	ETİK KURULUN ADI	Ankara Şehir Hastanesi 1 Nolu Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Etik Kurul Sekreterliği Üniversiteler Mah. Bilkent Cad. No:1 Çankaya/Ankara
	TELEFON	0312 552 66 00
	FAKS	0312 552 99 82
	E-POSTA	

BİLGİLERİ BAŞVURULAN ETİK KURULU	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Sinan Sabit Kocabeyoğlu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp Damar Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Ankara Şehir Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZI VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
		Diğer ise belirtiniz:Analitik Çalışma			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Bypass Greftleme (CABG) Yapılan Hastalarda Del Nido, Kan Mikroplejisi ve St. Thomas II Kardiyopleji Solüsyonlarının Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		Açıklama
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No: E1/1470/2021**	**Tarih: 20.01.2021**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hüseyin BODUR
İmza:

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Arter Bypass Greftleme (CABG) Yapılan Hastalarda Del Nido, Kan Mikroplejisi ve St. Thomas II Kardiyopleji Solüsyonlarının Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	**Prof. Dr. Hürrem BODUR**

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kl.Mikrobiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Mehmet Numan ALP	Göz Hastalıkları	Ankara Şehir Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Prof.Dr.Birol KORUKLUOĞLU	Genel Cerrahi	Ankara Şehir Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç. Dr. Mehmet Salih KAYA	Fizyoloji	AnkaraYıldırım Beyazıt Üniversitesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Afşin Emre KAYIPMAZ	Acil Tıp	Ankara Şehir Hastanesi	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Hatice SELÇUK	Kardiyoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Seyhan YAĞAR	Anestezi ve Reanimasyon	Ankara Şehir Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Berrak Gümüşkaya ÖCAL	Patoloji	Ankara Şehir Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Doç.Dr.Hesna BEKTAŞ	Nöroloji	Ankara Şehir Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Şehir Hastanesi	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	
Avukat İsmail BAŞDAŞ	Hukuk	Ankara Barosu	E☒	K☐	E☐	H☒	E☒	H☐	
Çiğdem KOCAMAN	Mühendis	işletmeci	E☐	K☒	E☐	H☒	E☒	H☐	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Hürrem BODUR
İmza: