



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KULLANILAN İKİ
FARKLI KARDİYOPLEJİ YÖNTEMİNİN (SICAK KAN
KARDİYOPLEJİSİ VE DEL-NİDO SOLÜSYONU)
AKCİĞER VE BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

Tuğba KÖROĞLU

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI

KAHRAMANMARAŞ 2020

**T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANA BİLİM DALI**

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KULLANILAN İKİ FARKLI
KARDİYOPLEJİ YÖNTEMİNİN (SICAK KAN KARDİYOPLEJİSİ VE
DEL-NİDO SOLÜSYONU) AKCİĞER VE BÖBREK
FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

**Tuğba KÖROĞLU
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KİRİŞCİ**

**Jüri Üyesi
Doç. Dr. Aydemir KOÇARSLAN**

**Jüri Üyesi
Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN**

KAHRAMANMARAŞ-2020

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada, alıntı yapılan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Tuğba KÖROĞLU



Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No : 2019/4-11YLS

Not: Bu tezde kullanılan özgün ve başka kaynaktan yapılan bildirişlerin, çizelge, şekil ve fotoğrafların kaynak gösterilmeden kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kalp ve Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalında sürdürdüğüm Perfüzyon Teknikleri Tezli Yüksek Lisans Eğitimim boyunca her türlü kolaylığı ve anlayışı gösterip bu tezin aşamalarında yardımını gördüğüm desteğini esirgemeyen Tez danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi Mehmet KIRIŞCI'ye,

Tezin yazılmasında bilgi, tecrübe ve önerileri ile bana yol gösteren değerli hocam Prof. Dr. Alptekin YASIM'a,

Eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Aydemir KOÇARSLAN'a

Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Metin KILINÇ ve Araştırma Görevlisi Dr. Ayşe HEDEF'e Biyoistatistik verileri değerlendiren Dr. Âdem DOĞANER'e

KSÜ Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Ameliyathanede çalışan tüm perfüzyonistler, tüm anestezi teknisyenlerine ve tüm yoğun bakım hemşirelerine sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yaşamım boyunca her türlü desteği veren ve hiçbir fedakârlıktan sakınmayan canım annem Ayten AKKAYA ve babam Mustafa AKKAYA 'ya, en değerli varlıklarım olan çok sevdiğim kızlarım Defne, Doğa ve oğlum Çınar'a yürekten sevgilerimi sunarım.

Verdiği destek ve gösterdiği sabırdan dolayı eşim Arif KÖROĞLU'na teşekkürü borç bilirim.

Ekim - 2020

Tuğba KÖROĞLU

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE KULLANILAN İKİ FARKLI KARDİYOPELJİ
YÖNTEMİNİN (SICAK KAN KARDİYOPELJİSİ VE DEL-NİDO SOLÜSYONU)
AKCİĞER VE BÖBREK FONKSİYONLARINA ETKİSİ**

Yüksek Lisans Tezi

Tuğba KÖROĞLU

ÖZET

Miyokardiyal korumanın önemli bir bileşeni olan kardiyopleji solüsyonları modern kalp cerrahisinin en önemli konularından biridir. Bu çalışmada açık kalp cerrahisinde kullanılan iki farklı kardiyopleji yönteminin (sıcak kan kardiyoplejisi ve del Nido solüsyonu) anjiopietin-2 ve sistatin C serum seviyelerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi üzerinden akciğer ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Bu araştırma, etik kurul onayı alındıktan sonra Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniğinde yapılmıştır. Çalışmaya açık kalp cerrahisi uygulanan toplam 40 hasta dâhil edilmiştir. Bu hastalar del Nidokardiyopleji solüsyonu (n=20) ve sıcak kan kardiyoplejisi (n=20) uygulanan hastalar olmak üzere iki eşit gruba randomize edilmiştir. del Nido kardiyopleji solüsyonu ve sıcakkan kardiyoplejisi uygulanan hastalara ait sistatin C düzeyi değerlendirildiğinde; del Nido kardiyopleji solüsyonu grubuna ait preoperatif, postoperatif 0. ve 2. günlerde sistatin C düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve sıcak kan kardiyoplejisi uygulanan hastalarda preoperatif, postoperatif 0., 1. ve 2. günlere ait anjiopietin-2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). delNido kardiyopleji solüsyonu ve sıcak kan kardiyoplejisi uygulanan hastalara ait anjiopietin-2 düzeyleri dönemlere göre değerlendirildiğinde; her iki grupta postoperatif 1. günde tespit edilen anjiopietin-2 düzeylerinin preoperatif dönemden anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p<0,05$) ve postoperatif 2. günde tespit edilen anjiopietin-2 düzeylerinin preoperatif, postoperatif 0. ve 1. günden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Kalp cerrahisi sırasında del Nido kardiyopleji solüsyonunun kullanımının güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda sıcak kan kardiyoplejisine göre del Nido kardiyopleji solüsyonunun postoperatif dönemde renal koruma açısından daha etkin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca anjiopietin-2 düzeyinin endotelial vasküler geçirgenlik düzeyi hakkında erken dönemde bilgi verdiği tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Açık kalp cerrahisi, sıcak kan kardiyoplejisi, del Nido kardiyopleji, sistatin C, anjiopietin-2

Sayfa Adedi : 78

Danışman : Dr. Öğr. Üyesi. Mehmet KİRİŞÇİ



**THE EFFECT OF TWO DIFFERENT CARDIOPLEGY METHODS (HOT BLOOD
CARDIOPLEGY AND DEL-NIDO SOLUTION) USED IN OPEN HEART SURGERY ON
THE LUNG AND KIDNEY FUNCTIONS**

Master Thesis

Tuğba KÖROĞLU

ABSTRACT

The effects of two different cardioplegia methods used in open heart surgery (warm blood cardioplegia and del-Nido solution) on pulmonary and renal functions. Cardioplegia solutions, an important component of myocardial protection, are one of the most important topics of modern cardiac surgery. In this study, it was aimed to investigate the effect of two different cardioplegia methods (warm blood cardioplegia and del Nido solution) used in open heart surgery on the pulmonary and renal functions by evaluating the changes in angiotensin-2 and cystatin C serum levels. When the cystatin C level of del Nido cardioplegia solution and warm blood cardioplegia patients was evaluated; cystatin C levels were significantly lower at the preoperative, postoperative days 0 and 2 belonging to del Nido cardioplegia solution group ($p < 0.05$).

No significant difference was found between angiotensin-2 levels of preoperative, postoperative 0, 1, and 2 days in patients undergoing del-Nido cardioplegia solution and warm blood cardioplegia, respectively ($p > 0.05$). When angiotensin-2 levels of patients undergoing del Nido cardioplegia solution and warm blood cardioplegia were evaluated by periods; In both groups, angiotensin-2 levels detected on postoperative day 1 were significantly higher than preoperative period ($p < 0.05$) and angiotensin-2 levels detected on postoperative day 2 were significantly higher than preoperative, postoperative day 0 and day 1 ($p < 0.05$). del Nido cardioplegia solution has been shown to be safe and effective during cardiac surgery.

As a result of this study, del Nido cardioplegia solution was shown to be more effective in terms of renal protection in the postoperative period than warm blood cardioplegia. In addition, it was found that angiotensin-2 level gave early information about endothelial vascular permeability level.

Key Words : Open heart surgery, warm blood cardioplegia, del Nido cardioplegia, cystatin C, angiotensin-2

Page Number : 78

Supervisor : Dr. Faculty Member Mehmet KİRİŞCİ

İÇİNDEKİLER

| | <u>SAYFA NO</u> |
|--|-----------------|
| ÖNSÖZ..... | I |
| ÖZET | II |
| İNGİLİZCE ÖZET | III |
| İÇİNDEKİLER..... | IV |
| SİMGELER ve KISALTMALAR..... | VI |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Tarihçe | 3 |
| 2.2. Miyokard Fizyolojisi | 5 |
| 2.3. İskemi- Reperfüzyon Hasarı..... | 6 |
| 2.4. Kardiyopulmoner Baypas | 7 |
| 2.5. Antikoagülasyon..... | 8 |
| 2.6. Kanulasyon | 9 |
| 2.7. Pompalar..... | 9 |
| 2.8. Oksijenlendirme | 10 |
| 2.9. Isı değiştiriciler | 10 |
| 2.10. Hemodilüsyon..... | 10 |
| 2.11. Perfüzyon oranı | 11 |
| 2.12. Miyokardiyal Koruma Yöntemleri | 11 |
| 2.13. Kardiyopleji Dışı Uygulamalar | 12 |
| 2.14. Kardiyoplejik Yöntemler..... | 12 |
| 2.14.1. Kardiyopleji türleri | 13 |
| 2.14.2. Kristalloid kardiyopleji..... | 13 |
| 2.14.2.1. Kan kardiyoplejisi..... | 16 |
| 2.14.2.2. Del Nido kardiyoplejisi..... | 17 |
| 2.14.3. Del Nido ve kan kardiyoplejisi Karşılaştırması | 18 |
| 2.15. Kardiyopleji Verilme Yöntemleri..... | 19 |
| 2.15.1. Antegrad kardiyopleji | 20 |
| 2.15.2. Retrograd kardiyopleji | 20 |
| 2.16. Safen ven aracılığıyla kardiyopleji verilmesi | 21 |
| 2.17. Açık Kalp Cerrahisinin Komplikasyonları | 22 |
| 2.18. İnflamatuar Yanıt..... | 22 |

| | |
|---|----|
| 2.19. Hematolojik Komplikasyonlar | 23 |
| 2.20. Nörolojik Komplikasyonlar | 23 |
| 2.21. Kardiyak Komplikasyonları | 24 |
| 2.22. Gastrointestinal Bozukluklar | 24 |
| 2.23. Açık Kalp Cerrahisinde Renal Hasar | 25 |
| 2.24. Açık Kalp Cerrahisinde Akciğer Hasarı | 26 |
| 2.24.1. Anestezi tekniklerinin etkisi | 28 |
| 2.24.2. Hipoterminin etkisi | 29 |
| 2.25. Sistatin C | 30 |
| 2.26. Anjiopöietin-2 | 31 |
| 2.27. İlgili Araştırmalar | 32 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER | 34 |
| 3.1. Hastalar ve Veri Toplama | 34 |
| 3.2. Çalışma Protokolü | 34 |
| 3.3. Veriler | 34 |
| 3.4. Cerrahi Prosedür | 36 |
| 3.4.1. Anestezi protokolü | 36 |
| 3.4.2. Cerrahi yöntem | 36 |
| 3.4.3. Perfüzyon protokolü | 37 |
| 3.4.4. Kardiyopleji solüsyonu | 37 |
| 4. BULGULAR | 39 |
| 5. TARTIŞMA | 47 |
| 6. SONUÇ ve ÖNERİLER | 55 |
| 7. KAYNAKLAR | 57 |
| 8. ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ | 71 |
| 9. TABLOLAR DİZİNİ | 72 |
| 10. EKLER DİZİNİ | 73 |
| 11. EKLER | 73 |
| 12. ÖZGEÇMİŞ | 78 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|---------------|--|
| ABY | : Akut böbrek yetmezliği |
| ACT | : Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı |
| AKK | : Aortik kros klemp |
| ALT | : Alanin amina transferaz |
| ANG-2 | : Anjiyopietin-2 |
| ARDS | : Akut Solunum Sıkıntısı Sedromu |
| AST | : Aspartat amina transferaz |
| AT-III | : Heparin faktör |
| ATP | : Adenozin trifosfar |
| AVR | : Aort kapak replasmanı |
| BFT | : Böbrek fonksiyon testi |
| BUN | : Kan üre azotu |
| Ca | : Kalsiyum |
| CABG | : Kroner arter baypas |
| CK-MB | : Kreatinfosfokinaz |
| CO2 | : Karbondioksit |
| CPB | : Kardiyopulmoner bypas |
| DM | : Diabetes mellitus |
| DN | : Del-Nido kardiyopleji solüsyonu |
| EDTA | : Etilendiamin tetra asitik asit |
| FiO2 | : İnspira edilen fraksiyonel oksijen miktarı |
| GFR | : Glomerüler filtrasyon hızı |
| GIS | : Satrointestinal sistem |
| HC03 | : Bikarbonat |
| HT | : Hipertansiyon |
| HTK | : Histidin-Triptofan-Ketoglutarat |

| | |
|-------------------|--|
| IL-1 | : İnterlökin 1 |
| IL-2 | : İnterlökin 2 |
| IL-6 | : İnterlökin 6 |
| IL-8 | : İnterlökin 8 |
| K | : Potasyum |
| KBH | : Kronik Börek hastalığı |
| KPB | : Kardiyopulmaner baypas |
| Mg | : Magnezyum |
| MI | : Miyokard enfaktüsü |
| MODS | : Çoklu organ fonksiyonunda bozulma |
| MVR | : Mitral kapak replasmanı |
| Na | : Sodyum |
| NGAL | : Neutrophil Getatinase-Associated Lipocalin |
| NO | : Nitrik oksit |
| OPCAP | : Pompasız koroner arter baypas |
| PA02 | : Parsiyel artiyel oksijen basıncı |
| PAF | : Platelet (trombosit) aktive edici faktör |
| PAH | : Pulmoner arteriyel hipertansiyon |
| PNL | : Polimorfonükleer lökositler |
| SFT | : Solunum Fonksiyonu testi |
| SIRS | : Sistemik İnflamatuvar yanıt sendromu |
| Sistatin-c | : Bütün nüveli hücreler tarafından salgılanan bir proteindir |
| TNF | : Tümör nekroz faktör |

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalar, enflamatuar süreçler, aşırı sıvı yüklenmesi ve artmış sıvı ekstrasvazasyonu sonucu doku ödemi gelişme riski ile karşı karşıya kalmaktadırlar (1). Postoperatif ödem, özellikle akut akciğer ve böbrek hasarı gibi komplikasyonların gelişmesine katkıda bulunur (2, 3). Kalp cerrahisi sırasında sıvı ekstrasvazasyonu; kristalloid ve kolloid sıvı uygulamaları, glikokaliks ve bazal membran bütünlüğünün kaybı ve endotelial bariyer fonksiyon bozukluğuna bağlı meydana gelen hidrostatik ve onkotik basınç değişikliği sonucu ortaya çıkar (4, 5).

Anjiyopietin-1 ve anjiyopietin-2, endotelial vasküler permeabilitenin düzenlenmesinde önemli rol oynayan faktörlerdir (6). Perivasküler mural hücreler tarafından sürekli olarak salgılanan anjiyopietin-1 TIE-2 reseptörüne bağlanarak endotelyum üzerine stabilize edici ve antiapoptotik etki sağlar. Bu etkileri aracılığıyla anjiyopietin-1 endotel bütünlüğünün devamlılığını sağlar ve hiper geçirgenliği ve enflamatuar hücrelerin trans-endotel geçişini önler (6, 7).

Buna karşılık, anjiyopietin-2 endotelial hücrelerin Weibel-Palade cisimciklerinde önceden oluşturulmuş olarak depolanır (8). Farklı uyarılar (hipoksi, travma, trombin veya histamin gibi endojen maddeler) anjiyopietin-2'nin hızlı ekzositozunu tetikler (9). Salınımının ardından anjiyopietin-2, TIE-2 reseptörüne bağlanmak için anjiyopietin-1 ile rekabet eder ve hiperpermeabilite ve pro-enflamatuar etki gibi anjiyopietin-1'in etkilerine zıt olan etkilere aracılık eder. Anjiyopietin-2, endotelial bariyer disfonksiyonunun serum belirteci olarak tanımlanmıştır ve anjiyopietin-2 ile anjiyopietin-1 arasındaki dengede meydana gelen bozulma, endotelial bariyerin in vitro ve in vivo olarak çökmesine katkıda bulunur (10, 11).

Postoperatif akut böbrek hasarı, kardiyak cerrahi geçiren hastalarda yüksek morbidite ve mortalite ile ilişkili ciddi bir komplikasyondur (12). Akut böbrek hasarını gösteren geleneksel biyokimyasal belirteç olan kreatinin, böbrek fonksiyonlarının %50 azalmasına kadar değişmeden kalır (13). Kreatinin; diyet, yaş, dehidratasyon, kas kütlesi, cinsiyet ve ilaçlar gibi spesifik olmayan faktörlerden etkilenmekte ve bu durum tanı ve tedavide sorunlara yol açar (14). Bir sistatin proteaz inhibitörü olan sistatin C spesifik olmayan faktörlerden daha az etkilenir. Proksimal renal tübüllerde glomerüler filtrasyon hızı katabolizmanın etkisiyle azaldığında, sistatin C artmaya başlar (15). Çalışmalarda kardiyak cerrahi girişimi takiben sistatin C'nin akut

böbrek hasarının süresi ve şiddeti açısından iyi bir prognostik faktör olduğu gösterilmiştir (16).

del Nido kardiyoplejisi kolay hasar görebilen olgunlaşmamış kardiyomyozitleri korumak için geliştirilmiştir. del Nido solüsyonu kalp ameliyatını takiben miyozitlerde kalsiyum birikimini ve iskemi-reperfüzyon hasarını önleyen magnezyum ve lidokain gibi maddeler içerir. delNido solüsyonunda ayrıca serbest radikalleri ortadan kaldıran ve miyokardiyal ödemi azaltan mannitol ve hücre içi pH'ı koruyan sodyum bikarbonat bulunur (17).

Bu çalışmanın amacı açık kalp cerrahisinde kullanılan iki farklı kardiyopleji yönteminin (sıcak kan kardiyoplejisi ve del Nido solüsyonu) angiopoietin-2 ve sistatin C serum seviyelerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi üzerinden akciğer ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisinin araştırılmasıdır. Bu çalışmanın sonucunda nispeten yeni bir yaklaşım olan del Nidokardiyopleji solüsyonu uygulamasının, konvansiyel bir yöntem olan sıcak kan kardiyoplejisi uygulamasına göre sahip olduğu avantaj ve dezavantajların tespit edilmesi ile literatüre katkıda bulunulması hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

Çalışan kalbin durdurulmasına bağlı olarak diğer organlarda ortaya çıkan iskeminin önlenmesi veya azaltılması fikri 1950 yıllarında öne sürülmüştür. Bigelow, sistemik hipotermi ile kalp ve beyin dokularının iskemik hasardan korunabileceğini belirlemiştir. Normotermik bir durumda, İnflow oklüzyon tekniği ile vena kavalanın oklüde edilerek kalbe dönen kanın engellenmesiyle kansız bir ortam sağlanmasının sadece iki dakikalık bir süre için güvenli olabileceği ifade edilmiştir. Lam ve arkadaşları (1955), ventrikül içerisine potasyum klorid enjekte edilerek durdurulan bir kalbin hipotermi altında cerrahi işlem yapılmasına uygun hale getirilebileceğini belirtmişlerdir (18). Bu dönemde John Gibbon tarafından geliştirilen kalp akciğer makinası, kalp cerrahisinde adeta bir dönüm noktası olmuştur. John Gibbon'un kanı oksijenlendirme çabalarına dair çalışmalar 1930'lara uzanmaktadır (19). Ancak bu yıllarda farklı merkezlerde de kalp cerrahisinin temellerin oluşturan çalışmalar sürdürülmekteydi. 1951'de Clarence Dennis ilk defa kardiyopulmoner baypas tekniği ile bir kalp ameliyatını gerçekleştirmiştir. Ancak, atriyal septal defekt tamiri uygulanan bu hasta kaybedilmiştir. Sonradan hastada atriyoseptal defekt olduğu anlaşılmıştır (20). Bu ameliyattan iki yıl sonra Gibbon (6 Mayıs 1953), kardiyopulmoner baypas yöntemi ile ilk başarılı açık kalp ameliyatını gerçekleştirmiştir (21). Kalp akciğer makinasının kullanılmaya başlaması ile birlikte açık kalp cerrahisi tekniklerinde de ilerlemeler kaydedilmiştir. Bu gelişmeler oksijenatörler üzerindeki araştırmalara ışık tutmuştur. Lillehei ve arkadaşlarının tanımladığı "cross-circulation" yöntemi ile sağlıklı bir insanın akciğerlerinin oksijenatör olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (22). 1955 yılında Kirklin ve arkadaşları (1955), kardiyopulmoner baypas ile birlikte oksijenatör kullanarak gerçekleştirdikleri hasta serilerini yayınlamışlardır (22).

Kardiyopulmoner baypas ile hayati organların perfüzyonu konusunda ilerlemeler kaydedilirken Lillehei ve arkadaşları (22), kalbin de bu esnada perfüze edilmesini vurgulamışlardır. Lillehei de 1956 yılında retrograd kardiyopleji uygulaması ile kros klemp altında ilk defa aortik cerrahi uygulamasını başarıyla gerçekleştirmiştir (18). Melrose, 1955 yılında potasyum sitrat kullanımı ile kimyasal kardiyak arrest uygulamasını tanımlamıştır. Bu sayede kansız bir sahada, çalışmayan bir kalp dokusu üzerinde yapılacak ameliyatların güvenliğinden söz edilmeye başlanmıştır (23). 1957 yılında Gott ve Lillehei, Melrose'nin geliştirdiği kardiyoplejik solüsyonu aort kökü ve koroner sinüs yoluyla ılık bir sıcaklıkta sürekli olarak vermek suretiyle kardiyak arrest sağlamışlardır. İlerleyen yıllarda bu uygulamanın

miyokardiyal nekroz, ventrikül disfonksiyonu ve inatçı ventriküler fibrilasyon gibi olumsuz etkileri tespit edilmiştir. Bu durum başlangıçta sitrata bağlanmış iken, daha sonra yüksek potasyum düzeyinin zararlı etkileri olduğu gösterilmiştir. Potasyumun toksik dozlarda kullanımı ile ortaya çıkan olumsuz etkiler, kardiyopleji solüsyonlarının kullanımına ve geliştirilmesine yaklaşık 20 yıllık bir ara verilmesine neden olmuştur. Bu dönemde hipoterminin metabolizma üzerindeki etkileri üzerine yoğunlaşmıştır. Shumway 1957 yılında soğuk salin uygulamasıyla bölgesel soğutma kavramını tanımlamıştır. Yapılan araştırmalarda hipoterminin miyokardın oksijen ihtiyacını azaltarak, iskemik durumlara adaptasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir (24).

İlk denemelerde olumsuz etkileri nedeniyle Kuzey Amerika'da 1970'lere kadar kullanımına ara verilen kardiyoplejik solüsyonlar, Avrupa'daki bazı araştırmacılar tarafından araştırılmaya devam etmiştir (23). Bununla birlikte miyokardiyal metabolizmanın yavaşlatılması ve enerji ihtiyacının azaltılması amacıyla Shumway'ın soğuk buzlu salin uygulaması ve Hufnagel'in topikal "ice-slush" teknikleri de kullanılıyordu (24).

Gay ve Ebert'in kardiyoplejik solüsyonlardaki toksik dozdaki potasyum içeriğini modifiye etmelerinden sonra kimyasal kardiyoplejik solüsyonları tekrar kullanılmaya başlamıştır (23). Gay ve Ebert 1973 yılında hiperkalemik kardiyopleji kullanımına yönelik çalışmalarını yayınlamışlardır (24). St. Thomas Hospital'de görevli Hearse ve Braimbridge de bu yıllarda ekstraselüler içerikli kristaloid kardiyopleji solüsyonunu hazırlayarak deneysel ortamda diğer solüsyonlarla karşılaştırmalar yapmışlardır (24). Bu karşılaştırmalar neticesinde St. Thomas Hospital Kardiyoplejik solüsyonları geliştirmiştir. İlerleyen yıllarda kardiyoplejik solüsyonların etkinliği ve güvenliğine yönelik önemli bir soru işareti kalmamış olup, içeriklerine yönelik araştırmalar devam etmiştir. Bu çalışmalar neticesinde Bretschneider solüsyonu, potasyumdan zengin olup magnezyum ve prokain içermeyen kardiyoplejik solüsyonlar ve St. Thomas Hospital solüsyonu yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır (25).

Melrose tarafından ilk olarak kan ile hazırlanan kardiyoplejik solüsyon formülü 1979 yılında Buckberg tarafından yeniden düzenlenmiş ve 80'li yıllarda kristaloid kardiyoplejinin yerini almaya başlamıştır (24). Miyokardiyal koruma yöntemlerinin tarihsel süreci Tablo 1.'de kronolojik olarak verilmiştir.

2.2. Miyokard Fizyolojisi

Kitle olarak küçük bir organ olmasına rağmen enerji tüketimi oldukça yüksek olan kalp, vücudun ısı üretiminde oldukça önemli bir paya sahiptir. Tamamen aerobik metabolizmaya sahiptir. İstirahat esnasında oksijen tüketim oranı 6-8 mL/dak/100gr kadardır. Büyük bir kısmı kalbin kontraksiyonu için kullanılan bu enerjinin sağlanması için koroner kan akımının 10 mL/dak/100 gram kadar olması gerekir. Normotermik durumda çalışan bir kalbin enerji ihtiyacı genellikle serbest yağ asitlerinin beta-oksidasyonu yoluyla elde edilir. Aerobik koşullarda enerji kaynağı olarak glikoz kullanımı total metabolizmanın sadece üçte biri kadar kullanılmaktadır. Glikoz ve yağ asitlerinin yeterli olması durumunda kardiyak glikojen kullanımı oldukça sınırlıdır. Anaerobik koşullarda ise miyokardiyal enerji kaynağı olarak yağ asitleri öncelikli olmak üzere glikojen de kullanılmaktadır (27, 28).

Tablo 1. Miyokardiyal koruma yöntemlerinin tarihçesi (24, 26).

| | | |
|-----------------------------|------|---|
| Bigelow | 1950 | Köpeklerde hipotermi uygulaması |
| Lewis, Taufic | 1952 | İnsanlarda hipotermi ve inflow oklüzyonla ASD tamiri |
| Swan H | 1953 | İnsanda hipotermik arrest |
| Melrose DG, Bentall HH | 1955 | Köpeklerde geri dönüşümlü kimyasal arrest |
| Lillehei CW | 1956 | Koroner arter kanülasyonu ile hipotermik kristaloid kardiopleji |
| Lam CR | 1957 | Kardiyopleji teriminin bilinen ilk kullanımı |
| Gerdobe F, Melrose DG | 1958 | İnsanda potasyum sitrat ile kardiyak arrest oluşturma |
| McFarland JA | 1960 | Aralıklı aort oklüzyonu ile miyokardiyal koruma |
| Bretschneider HJ | 1964 | Düşük sodyumlu, kalsiyumsuz prokain içeriklisolüsyon ile kardiyak arrest |
| Gay WA, Ebert PA | 1973 | Köpek kalbinde hücrel hasar olmaksızın potasyum solüsyonu ile 60dk arrest sağlama |
| Hearse DJ, Braimbridge MV | 1975 | St Thomas I tanımlanması ve ilk klinik kullanımı |
| Buckberg GD | 1979 | Kan kardiyoplejisi kullanımı |
| Akins CW | 1984 | Kardiyoplejisiz hipotermik fibrillatuar arrest ile koroner revaskülarizasyon |
| Murray CE | 1986 | İskemik ön hazırlama (preconditioning) |
| Lichtenstein SV, Salerno TA | 1991 | Devamlı sıcak kan kardiyoplejisinin klinik faydaları |

Miyokardın metabolik hızının yüksek olmasına bağlı olarak yüksek oksijen gereksinimi, onu iskemik durumlara karşı hassas kılmaktadır. Normal koşullarda sol ventrikülden ascenden aortaya atılan oksijenize kan, diyastol esnasında sağ ve sol valsalva sinüslerine açılan koroner arter ostiumlarından sol ana koroner ve sağ koroner artere yönelir. Koroner kan akımı miyokardiyal enerji ihtiyacına göre sürekli olarak düzenlenmektedir. Açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner baypas esnasında miyokardiyal perfüzyonu düzenleyen otoregülatör mekanizmaların çoğu devre dışı kalmaktadır. Bu esnada kalbin beslenmesi, kalp akciğer makinasından vücuda gönderilen oksijenlenmiş kanın, ascenden aortaya

yerleştirilmiş olan aort kanülünden geçerek geriye (koroner ostiumlara doğru) yönlenmesiyle sağlanmaktadır. Miyokardiyal gerilmeyi önlemek amacıyla boş çalıştırılan kalbin enerji ihtiyacı da azaltılmaktadır. Aksi takdirde miyokardiyal ve subendokardiyal tabakalardaki vasküler direnç artarak perfüzyonu olumsuz etkileyecektir (29). Kalp cerrahisi uygulanacak hastaların büyük bir kısmı, miyokard beslenmesi bozulmuş olduğundan dolayı iskemiye daha duyarlıdırlar (30). Bu nedenle subendokardiyal tabakanın iskemiden korunması için transmural gerginliğin önlenmesi gerekmektedir. Bu sayede epikardiyal koroner arterlerden miyokardın derinliklerine doğru dik açı ile ilerleyen dallar çevre dokuların basısından korunmaktadır(31).

Açık kalp ameliyatlarında çeşitli teknikler kullanılmaktadır. Çalışan kalpte, aralıklı veya sürekli fibrilasyonda ya dadiyastolik kardiyak arrest altında yapılan cerrahi işlemlerin kendineas özellikleri vardır. Günümüzde açık kalp ameliyatlarının büyük çoğunluğu diyastolik kardiyak arrest yöntemi ile gerçekleştirilmektedir. Hareketsiz ve kansız bir sahada çalışırken aynı zamanda sistemik hava veya partikül embolisini önleyebilmesi gibi önemli avantajları olan bu yöntemde miyokard iskemisi de kaçınılmaz bir durumdur. Bu nedenle miyokard iskemisinin azaltılmasına yönelik teknikler önem kazanmıştır.

2.3. İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Doku perfüzyonunun bozulması ile birlikte başta oksijen olmak üzere birçok gerekli maddenin gereksiniminin artmasıyla ortaya çıkan tablo “iskemi” olarak tanımlanmaktadır. Bu süreç, etkilenen hücrelerin enerji depolarının boşalmasına ve toksik maddelerin birikmesine, nihayetinde hücre yapısının bozularak ölümüne neden olmaktadır. İskemik sürecin etkilerinin azaltılarak ortadan kaldırılması ve biriken toksik maddelerin ortamdan uzaklaştırılması için doku perfüzyonunun tekrar sağlanması gerekir. Reperfüzyon olarak tanımlanan bu aşamanın, iskemik hasara göre olumsuz etkilerinin daha fazla olabileceği bilinmektedir (32). Reperfüzyon döneminde, iskemik kalan hücrelere oksijen girişi ile birlikte serbest oksijen radikalleri oluşmaya başlar, hücre içerisinde kalsiyum birikimi artar, hücre zarında hasar meydana gelerek endotelyal ve mikrovasküler fonksiyonlarda bozulma meydana gelir. Reperfüzyon hasarında serbest oksijen radikalleri kadar, lökositlerin aktivasyonu, sitokinlerin salınımı ve kompleman sistemi aktivasyonu önemli rol onamaktadır. Bu süreçte membran lipidleri, proteinler ve DNA molekülleri en fazla etkilenen yapılardır (33).

İskemik süreçte doku oksijenlenmesi bozulduğu için aerobik metabolizma kesintiye uğrar ve ATP sentezi azalarak durma noktasına gelir. Enerji depoların boşalan hücrelerin membran yapısındaki Na-K ATPaz pompaları inhibe olarak hücre içerisinde Na⁺ ve Ca²⁺ birikimi başlar. Hücre için toksik olan bu birikimle birlikte proinflatuar sitokinlerin salınımı ve lökosit adezyon moleküllerinin yapımı artar. Antioksidan enzimlerin yapımı azalır (34, 35).

Serbest oksijen radikallerinin artışı hücresel protein yapılarında hasara neden olur. Özellikle çeşitli reseptörlerin veya enzimlerin yapısında bulunan proteinlerin serbest oksijen radikallerine karşı hassas olmaları hücrelerin önemli fonksiyonlarının bozulmasına ve membran yapısının hasara uğramasına neden olmaktadır (36). Serbest oksijen radikallerinin çoklu doymamış yağ asitleri ile etkileşimleri neticesinde ortaya çıkan lipid peroksidazve hidrojen peroksit gibi yapılan hücre membran yapısına zarar vermektedir (37). Bununla birlikte hücre yapısındaki nükleik asitleri oksidasyona uğratarak veya doğrudan DNA yapısını hasarlayarak hücre apoptozisine neden olabilmektedirler.

Serbest oksijen radikallerinin endotel hücreleri üzerindeki yıkıcı etkisi neticesinde mikrovasküler hasar meydana gelmektedir. İnflatuar mediyatörlerin ve adezyon moleküllerinin artması da trombositlerin ve nötrofilleri aktive ederek hasarlanmış endotel bölgesine göç etmelerini sağlar. Nötrofillerin aktivasyonu ve infiltrasyonunun düzeyi ile reperfüzyona bağlı doku nekrozu veya apoptoz düzeyi yakın ilişkilidir (38). Serbest oksijen radikallerinin endotelden salgılanan nitrik oksit düzeyini azaltması da endotel fonksiyonlarını bozan diğer bir nedendir. İskemik süreçte başlayan hasarlanma, yukarıda sayılan mekanizmalarla birlikte reperfüzyon döneminde koroner arterlerde vazokonstrüksiyona neden olarak hasarlı dokuya kan akımını sınırlamaktadır. Bu durum “no-reflow fenomeni” olarak tanımlanmıştır (37). Miyokardiyal iskemi ile birlikte anaerobik metabolizmaya bağlı olarak miyokard dokusunda laktik asit birikimi görülmeye başlar. Reperfüzyon aşamasında da bu birikim devam eder (39). Bu durum, reperfüzyon aşamasında mikrovasküler dolaşımın hasarlanmasının göstergesi olup, no reflow fenomeni ile ilişkilendirilebilir.

2.4. Kardiyopulmoner Baypas

İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra Kuzey Amerika'daki bazı sağlık kuruluşları, kalp ve akciğerin dolaşım ve solunum fonksiyonlarını destekleyerek kalp ve vücut ısısını düzenleyebilecek cihazlar üzerinde çalışmalara başlamışlardır (40). 1953 yılında John Gibbon tarafından kalp akciğer makinesi kullanılarak gerçekleştirilen ilk başarılı açık kalp ameliyatı, kardiyopulmoner baypas tekniğinin önemini ortaya koymuştur (21). Bu tarihten sonra yapılan

düzenlemeler ve gelişmelerle birlikte açık kalp cerrahisinin mortalite oranları azalmış ve postoperatif sonuçlar iyileştirilmiştir (41).

Açık kalp cerrahisinde cerrahi görüşün sağlanabilmesi için kansız bir saha ve hareketsiz bir yüzeyin elde edilmesi ameliyatın güvenliği açısından son derece önemlidir. Bu durum, kardiyopulmoner sistemin izolasyonu ile mümkündür. Kalbin pompalama görevi ile birlikte akciğerlerin gaz alışverişi görevlerinin geçici olarak kalp akciğer makinesi olarak tanımlanan bir cihaz ile sağlanması “kardiyopulmoner baypas” veya ekstrakorporeal dolaşım” olarak Adlandırılmaktadır. Günümüzde uygulanan kalp ameliyatlarının büyük çoğunluğu kardiyopulmoner baypas altında yapılmaktadır.

Kardiyopulmoner baypas tekniğinin temelleri 18. yüzyılın sonlarına doğru yapılan çalışmalarla atılmıştır. Bu tarihlerde Von Frey ve Gruber tarafından silindir şeklinde dönen bir yüzey üzerine yerleştirilen ince bir film tabakadan süzülen kanın oksijenlendirilmesi sağlanmıştır. Bu gelişme, John Gibbon’un 1937 yılında çalışmalarını sürdürdüğü yapay bir kalp ve akciğer makinesinin gelişimine de ışık tutmuştur (42, 43).

Kardiyopulmoner baypas işleminde oksijen içeriği düşük olan venöz kan yerçekiminin etkisi ile veya vakum yardımıyla rezervuara alınmaktadır. Ardından istenen ısıya getirilerek oksijenlendirilir ve bir pompa yardımı ile tekrar vücuda, organların perfüzyonu amacıyla gönderilmektedir (44-46).

2.5. Antikoagülasyon

Kardiyopulmoner baypas esnasında kanın yabancı yüzeylerle temas etmesi tromboz riskini artıracığı için antikoagülan ajanların kullanılması gerekmektedir. Günümüzde, heparin kardiyopulmoner baypas esnasında kullanılan tek ajandır. Heparin antitrombin-III’e (AT-III) bağlanmak suretiyle aktivitesini artırmaktadır. Bu sayede AT-III’ün fibrinojenin fibrine dönüşünü engelleyici aktivitesi de indüklenmektedir. Heparinin etkin doza ulaşması ACT (activated clotting time) ölçümü ile takip edilmektedir. Normalde 80-120 saniye olan ACT düzeyinin 400 saniye üzerinde olması kardiyopulmoner baypas için yeterlidir. Tam heparinizasyonun kanulasyondan önce yapılması ve kardiyopulmoner baypasa girmeden önce ACT düzeyinin kontrol edilmesi olası tromboz ve embolizasyon risklerini önlemek açısından son derece önemlidir. Kardiyopulmoner baypasa girecek hastalarda heparin 300 ünite/kg dozunda yapılır. Ancak bazen yeterli dozda heparin yapılmasına rağmen uygun ACT düzeyi sağlanamamaktadır. Heparin direncine neden olan bu durumlarda AT-III eksikliği akla gelmeli ve taze donmuş plazma veya konsantre AT-III verilmesi faydalı olmaktadır (47).

2.6. Kanulasyon

Kardiyopulmoner baypas esnasında hastanın kanının herhangi bir direnç olmaksızın, yerçekimi etkisi ile rezervuara alınmasını sağlamak, uygun ısıda ve oksijenlendirilmiş halde tekrar hastaya verebilmek için arteriyel ve venöz sistemin büyük damarlarındna kanulasyon yapılması gerekmektedir. Öncelikle arteriyel kanulasyon yapılarak olası bir yaralanma, kanama durumunda sahadan aspire edilen kanın oksijenlendirilerek hastaya hızlıca verilmesi sağlanabilir. Genellikle ascenden aorta veya cerrahi işlemin türüne göre femoral arter, aksiller arter tercih edilebilir. Venöz kanulasyonda ise cerrahi işlemin türüne göre yaygın olarak sağ atriyum, vena kaval ar veya femoral ven kanulasyonu yapılmaktadır (48).

2.7. Pompalar

Kalbin durdurulmasının ardından vücudun ve visseral organların perfüzyonunu geçici olarak sağlamak üzere kanın arteriyel sisteme iletilmesi çeşitli pompalar yardımıyla olmaktadır. Bu amaçla roller, sentrifugal ve peristaltik pompalar kullanılmaktadır. Teknolojik gelişmeler ışığında çeşitli düzenlenmelerle pompaların etkinlikleri artırılarak dezavantajlı yönleri iyileştirilmeye çalışılmaktadır. Roller pompalar, silindirik rulo şeklinde birden fazla kolu olan ve bir merkez etrafında dönerek kardiyopulmoner baypas hatlarını ezerek içerisindeki kan bloklarının ilerletilmesi prensibi ile çalışmaktadır. Bu ezme esnasında kanın şekilli elemanlarına zarar verebileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte hatların iç yüzeyinden parçacıkların kopmasına bağlı mikroembolilere neden olabileceği ileri sürülmüştür. Sentrifugal pompalar manyetik bir enerji ile hız kazandırılarak koni şeklindeki bir bölümde merkezkaç kuvveti ile kanın dönüşünü sağlayan sistemlerdir. Merkezkaç kuvveti ile bu konik şekil içerisinde geçen kan arteriyel damarlara doğru itilmektedir. Bu pompalarla sağlanan akım non-pulsatildir. Son yıllarda kullanımı giderek yaygınlaşan peristaltik pompalar da basınca duyarlı sistemlerdir (48).

2.8. Oksijenlendirme

Kardiyopulmoner baypas işleminde hastadan alınan kanın oksijenlendirilmesi için bubble ve membran oksijenatörler olmak üzere iki farklı türde oksijenatör kullanılmaktadır. Bubble oksijenatörlerin günümüzde kullanımı oldukça kısıtlıdır. Rezervuara entegre şekilde üretilen bu oksijenatörler yolu ile venöz rezervuara gelen kanın içerisine oksijen üflenmesi ile meydana gelen kabarcıkların içerisindeki oksijen kana geçerken, kandaki karbondioksit de kabarcığa geçmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan membran oksijenatörlerde ise kan ile gazınca bir membran tabaka ile ayrılmıştır. Kanın oksijenlenmesi yaklaşık 5 m² 'lik bir membran yüzeyi ile sağlanmaktadır (48).

2.9. Isı değiştiriciler

Kardiyopulmoner baypas esnasında vücudun belirli bir ısıya soğutulurak operasyon sonrasında tekrar ısıtılması için ısı değiştiriciler kullanılmaktadır. Isı değiştiriciler genellikle pompa devrelerine eklenen hatlarla ilişkili olan ayrı bir cihaz şeklinde tasarlanmıştır. Operasyonun farklı aşamalarında istenen vücut sıcaklıkları nazofarengeal, rektal, timpanik veya mesane gibi farklı bölgelerden ölçülen ısı değerlerine göre ayarlanmaktadır (49). Bu sayede miyokard ve beyin gibi metabolizma hızı yüksek olan organların korunması daha kolay olur.

2.10. Hemodilüsyon

Kardiyopulmoner baypas esnasında hipotermik durumlarda kan vizkozitesi artacağı için, yeteli bir perfüzyonun sağlanması amacıyla hemodilüsyon sağlanması gerekmektedir. Bu nedenle dengeli kristalloid solüsyonları daha yaygın olmakla birlikte farklı sıvılar tercih edilmektedir. Kullanılan sıvıların plazma elektrolit içeriğine ve ozmolaritesine benzer özelliklerde olması gerekmektedir. Hemodilüsyon için pompa hatlarına eklenen prime solüsyonu genellikle vücut ağırlığına göre hesaplanmaktadır. Bununla birlikte kullanılan sıvının pompa hatlarını tamamen dolduracak, yeterli pompa akımını sağlayacak ve hava embolisine izin vermeyecek düzeyde olması önemlidir (49-51). Hemodilüsyon esnasında hematokrit düzeyinin de en az % 20 oranında tutulması gerekmektedir.

Hemodilüsyon nedeniyle kardiyopulmoner baypasa girildiğinde perfüzyon basıncı düşük seyretmektedir. Bununla birlikte ekstrasvasküler dokulara sıvı geçişi artmakta ve başta akciğer olmak üzere çeşitli organlarda gelişen ödem nedeniyle postoperatif dönemde çeşitli sorunlar ortaya çıkmaktadır (52).

2.11. Perfüzyon oranı

Mitral kapak eliptik görünümünde olup; kalbin fibröz iskeletinin mitral kapakçıkları çevreleyen parçasıdır (52). Çevre uzunluğu 8,5-10 cm kadardır. Yatay kesit alanı 5,0 ile 11,4 cm² dir (ortalama 7,6 cm²) (53). Annulus alanı diyastol sırasında en geniş ve yaklaşık 7 cm²'dir ve sistol sırasında %10-15 azalmaktadır. Annülüs, kalbin iskeletini yapan sağ ve sol fibröz trigonlar, mitral kapak halkasının bir bölümünü oluşturur (54). Annulus sistolde ellipsoid, diyastolde ise sirküler şekil alır. Annülüsün bu esnekliği diyastolde orifis alanını genişletir, sistolde ise lifletlerin koaptasyon derecesini arttırır (55, 56). İki fibröz trigon aort kapak ve mitral kapağın anterior yaprakçığı arasında birleşir ve aorto-mitral fibröz devamlılığı meydana getirir (57). Anteriyorde, annulus yapısal olarak kalbin fibröz iskeletine bağlandığı için annulusun

anterior kısmının mitral yetersizliklerinde esneme ve genişleme yeteneği kısıtlanmaktadır. Buna karşın posteriyor annulus sert bir çevre yapıyla ilişkide olmadığından esnekliği daha fazladır. Sonuç olarak, mitral yetmezliklerinde dilatasyon sadece posteriyor annulusda sınırlı kalmaktadır (58). Bu nedenle mitral kapak tamiri operasyonları bu asimetric anuler genişleme ilkesine göre gerçekleştirilir. Mitral kapak anuloplastisinde posterior kapakçığının çevresinin küçültülmesiyle mitral kapak alanı daraltılır. Parsiyel posterior ring anuloplasti cerrahisinin esas budur (59).

2.12. Miyokardiyal Koruma Yöntemleri

Açık kalp cerrahisi uygulamalarının yaygınlaşması ile operatif başarı oranları iyileşmeye başlamış, araştırmacılar postoperatif dönemde ortaya çıkan sorunlara yönelmeye başlamışlardır. Postoperatif dönemde görülen kardiyak pompa yetmezliği büyük oranda, operasyon esnasında miyokardın iskemik kalma süreciyle ilişkili miyokard hasarına bağlanmıştır (54, 55). Açık kalp cerrahisi uygulamalarının başlangıç aşamasında kalbin iskemiden korunarak hareketsiz bir cerrahi alan elde etmek için sürekli koroner perfüzyon altında ventriküler fibrilasyon tekniği uygulanıyordu. Fakat bu yöntem ile koroner perfüzyonun kalbin epikardiyal alanlarını beslediği, subendokardiyal tabakanın iskemisine neden olduğu belirlenmiştir (56). Benzer şekilde topikal hipotermi uygulanarak iskemik arrest oluşturulan kalplerde de subendokardiyal hasar geliştiği gözlenmiştir. Her iki teknikte de ortaya çıkan subendokardiyal hasarın miyokardiyal kasılma kusuruna neden olduğu belirlenmiştir (56). Bu nedenle kardiyopulmoner baypas esnasında miyokardın korunması, operasyon başarısı için en önemli faktörlerden biri haline gelmiştir. Günümüze kadar bu alanda pek çok araştırma yapılmıştır.

Günümüzde, açık kalp ameliyatlarında miyokardın korunması amacıyla farklı yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar; non-kardiyoplejik yöntemler, sistemik veya topikal hipotermi, kardiyoplejik uygulamalar ve reperfüzyon hasarını azaltmaya yönelik girişimler şeklindedir.

2.13. Kardiyopleji Dışı Uygulamalar

Açık kalp cerrahisi uygulamalarının ilk zamanlarında yaygın olarak kullanılan “aralıklı kros klemp ve fibrilatuar arrest” yöntemi, günümüzde halen bazı merkezlerde uygulanan bir tekniktir. Orta dereceli hipotermi altında perfüze edilen kalbin fibrilasyonu ve aralıklı olarak kros klemp konularak cerrahi işlem uygulanmaktadır. Bu yöntemin koroner baypas cerrahisi için güvenli bir şekilde uygulanabildiği ve miyokardın yeterince korunabildiğini bildiren çalışmalar mevcuttur (57, 58).

Non-kardiyoplejik yöntemlerden diğeri sistemik hipotermi ve elektif fibrilatuar arrest

yöntemidir. Bu yöntemde sistemik hipotermi uygulanarak vücut sıcaklığı 26-30 °C'ye getirilmekte ve sistemik basınç 80-100 mmHg' da tutulmaktadır. Kros klempin konulmasının riskli olduğu durumlarda (ileri derecede kalsifik ascenden aort, porselen aort vb.) bu yöntem tercih edilebilmektedir. Ancak cerrahi alanın bir miktar hareketli olması ve aort yetmezliğine neden olması gibi bazı dezavantajları vardır. Genellikle koroner baypas cerrahisinde uygulanan bu yöntem, intrakardiyak girişimler esnasında sistemik hava embolisi riski nedeniyle tercih edilmemektedir (30).

2.14. Kardiyoplejik Yöntemler

Açık kalp cerrahisi esnasında hareketsiz ve kansız bir cerrahi alan sağlamak, cerrahi konfor ve başarı açısından oldukça önemlidir. Bu amaçla kalp cerrahisinin tarihsel sürecinde kalbin durdurulması ve aynı zamanda sistemin canlılığının korunması amacıyla pek çok yöntem uygulanmıştır. Kardiyoplejik solüsyonlar kalbin diyastolde durdurulması ve miyokard dokusunun beslenmesi, iskemiden korunması ve kansız bir cerrahi alan sağlanması için hazırlanmıştır. Ancak kros klemp esnasında kardiyoplejik solüsyonların aralıklı verilmesi nedeniyle miyokardın iskemik kalması kaçınılmaz bir durumdur. Miyokardın kasılma fonksiyonları üzerine olumsuz etkisi olan bu durumun hafifletilmesi amacıyla birlikte halen kardiyopleji solüsyonların içerikleri ve verilme yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır. Çünkü kalp cerrahisinin önemli bir komplikasyonu olan düşük debi sendromu miyokardın yeterli korunmamasıyla ilişkili olup, halen çözümlenmesi gereken önemli bir sorundur (48).

Kardiyoplejik solüsyonlar genel olarak iki türdedir. Bunlar kan ve kristalloid kardiyopleki solüsyonlardır. Kristalloid sıvılar içerisine eklenen farmakolojik ajanlarla hazırlanan solüsyonlar kristalloid kardiyoplejik solüsyonlardır. Kan eklenerek hazırlanan kardiyoplejik solüsyonlar ise kan kardiyoplejisini oluşturmaktadır. Farklı sıcaklık derecelerinde hazırlanan kardiyoplejik solüsyonları için hedeflenen ideal özellikler şöylesiralanabilir: (59).

- Miyokardın beslenmesi ve metabolizması için gereken substratlardan zengin olmalıdır
- Kalbi diyastol fazında, hızlı bir şekilde durdurabilmelidir.
- Enerji gereksinimini azaltarak ATP depolarını korumalıdır
- Hafif alkali özellikte olmalıdır
- Miyokard dokusunda ödemi önlemelidir
- Membran stabilitesini korumalıdır
- Hücre içi elektrolit dengesini korumalıdır

2.14.1. Kardiyopleji türleri

Miyokardiyal arrest için kullanılan kardiyoplejik solüsyonlar bileşimlerine göre kristaloid ve kan kardiyoplejisi olarak iki sınıfa ayrılmaktadırlar.

2.14.2. Kristalloid kardiyopleji

İlk olarak geliştirilen kardiyoplejik solüsyonlardır. Miyokardın metabolik hızını azaltarak korunmak ve temiz, kansız bir cerrahi alan oluşturmak amacıyla kullanılmaya başlamıştır. Bu solüsyonlar intraselüler ve ekstraselüler olmak üzere iki farklı içeriğe sahiptir. İntraselüler kristaloid kardiyoplejik solüsyonlarda sodyum ve kalsiyum oranı oldukça az veya hiç bulunmaz iken ekstraselüler olanlarda yüksek dozda sodyum, kalsiyum ve magnezyum bulunmaktadır. Her iki tür solüsyon da kalbin diyastolde durdurulması için yüksek potasyum ve tamponlayıcı etkisi nedeniyle bikarbonat içermektedirler (60). Ekstraselüler kristaloid solüsyonların nonkoronerakımile ortamdan kolayca yıkanarak uzaklaştırılabilmeleri önemli dezavantajlarıdır. Ancak prokain veya kalsiyum kanal blokörlerinin formüle eklenmesi bu etkiyi azaltmaktadır.

Yüksek doz potasyum ile normalde -85 mV düzeyindeki istirahat membran potansiyelinde bir miktar depolarizasyon sağlanarak negatif yük azaltılmaktadır. Kardiyoplejik solüsyonun içeriğindeki potasyum miktarına göre, istirahat membran potansiyeli düzeyi de değişkenlik gösterir. Ekstraselüler potasyum düzeyi 10 mmol/L olan bir solüsyonun kullanımı ile istirahat membran potansiyeli -65 düzeyine çekildiğinde hızlı sodyum kanalları inaktif hale gelir. Bu durumda aksiyon potansiyeli başlayamaz. Bununla birlikte, daha yüksek dozlarda 30 mmol/L gibi yüksek düzeydeki potasyum yoğunluğu olan bir solüsyonun kullanılması halinde istirahat membran potansiyeli -35 mV düzeyine çekilir. Bu düzeyde kalsiyum kanalları da inaktif hale geldiği için hücre içerisinde kalsiyum birikimi artarak hücre hasarına neden olur. Bu yüzden hiperkalemik solüsyonların ekstraselüler kalsiyum yoğunluklarının güvenli aralığı oldukça dardır (60).

Ekstraselüler solüsyonlardan bazıları St. Thomas II solüsyonu, Birmingham solüsyonu ve Craver solüsyonu ve Tyer solüsyonu şeklinde sıralanabilir.

St. Thomas II Solüsyonu: Günümüzde yaygın olarak kullanılan ve ekstraselüler kardiyoplejik solüsyonlara örnek olan St. Thomas II solüsyonu (Plegisol, Abbott Pharmaceutical Products Laboratories, Abbot Park, IL) Hearse, Braimbridge, Stewart ve Jynge'in yayınladıkları

araştırma sonuçlarından yola çıkılarak Londra'da St. Thomas Hospital'de geliştirilmiştir (60). Temelde Ringer solüsyonu kullanılmaktadır. Formül, 16 mmol/l potasyum klorid, prokain ve magnezyum içermektedir. Potasyum için bu düzey güvenli aralık sınırlarında olduğu için hücre hasarı açısından güvenli bir solüsyon olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte iyon kompozisyonu miyokardiyal dokudakine benzer özelliklerde olması nedeniyle iyon dengesizlikleri meydana gelmez. Ekstraselüler tip bir solüsyon olan St. Thomas II solüsyonu genellikle izole olarak kullanılmakla birlikte, Buckberg'in önerdiği şekilde kan kardiyoplejisi hazırlanmasında da kullanılmaktadır (60). Genellikle aort kökünden, 4-6 °C'de verilir. Cerrahin tercihine göre ortalama 70 kilo ağırlığındaki bir hastaya başlangıçta 1000 ml infüzyon şeklinde, ardından, 15-20 dakika aralıklarla 100 ml infüzyonlar şeklinde verilir. Bu esnada kalbin ısısını yaklaşık 15 °C 'de tutabilmek için topikal hipotermi uygulanabilir.

Birmingham Solüsyonu: Kalp cerrahisinde kullanılmak üzere ekstraselüler tip solüsyonların farklı türleri üzerinde çalışılmaktadır. Hücre dışı yüksek potasyum oranına sahip Birmingham solüsyonu Conti ve arkadaşları tarafından geliştirilmiştir. Kirklin ve arkadaşları (1979) klinik olarak bu solüsyonun miyokardiyal koruma açısından etkinliğini ortaya koymuşlardır. Glikoz, potasyum ve insülin arasındaki ilişkiden yola çıkılarak hazırlanmış olan Birmingham solüsyonunda glikozun, miyokard için bir substrat olarak eklenmiş olması solüsyonun önemini ortaya koymaktadır (60).

Bretschneider Solüsyonu (Custadiol): 1970'lerin başında Almanya'da, Bretschneider tarafından geliştirilen bu solüsyon custadiol olarak da bilinmektedir. Histidin, triptofan ve ketoglutarat içermesi nedeniyle Bretschneider HTK şeklinde adlandırılmıştır (61). Histidin ile tamponlama gücü artırılırken, triptofan ile membran stabilizasyonu, ketoglutaratlarla enerji metabolizması desteklenmektedir (62). İntraselüler tip bir kardiyopleji solüsyonudur. Kalp cerrahisinde miyokardiyal korumada oldukça etkilidir. Geliştirildiği dönemden itibaren Almanya'da halen yaygın olarak tercih edilmektedir. İskemik dönemde sadece kalbi değil, karaciğer ve böbrek gibi organların transplantasyonunda da koruma solüsyonu olarak kullanılmaktadır (63, 65). Preusse'nin (1987) önerisine göre 3000-4000 mL gibi büyük volümlerde kullanılması gerekmektedir. Bu nedenle fazla olan sıvı yükü sağ atriyumdan büyük bir kanülle kalp akciğer makinasına alınır. Yaklaşık 7 dakikalık bir infüzyon süresinden sonra hücre membranlarındaki gradient azalır ve mekanik arrest sağlanır. Aort kökünden antegrad ve koroner sinüs yoluyla retrograd olarak verilir. Tamponlama kapasitesinin yüksek olması önemli bir avantaj sağlamaktadır. İçeriğindeki bileşenlerin denatüre olmaması için 12-16 °C de tutulması gerekmektedir (60).

Depolarizasyon dışında, polarize veya hiperpolarize kardiyak arrest yöntemi de uygulanmaktadır. Bu sayede depolarizasyondaki elektrolit dengesi bozukluklarından kaçınılmakta, kalbin enerji tüketimi azaltılmaktadır. Hipokalsemi ile polarize arrest sağlanabilmektedir. Bunun için ekstraselüler sıvı içeriğinden kalsiyumun çıkarılması ile yavaş kalsiyum kanalları yoluyla hücre içerisine kalsiyum girişi engellenmektedir. Bu durumda endoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımı da oluşmadığı için uyarılma ve kasılma mekanizması devre dışı kalır (59). Fakat kalsiyum içermeyen solüsyonların kullanılması halinde, kalsiyum-sodyum kanalları üzerinden kalsiyum atılımı devam ederken sodyum birikimi meydana gelir. Özellikle reperfüzyon döneminde belirgin hale gelen bu durum “kalsiyum paradoksu” olarak bilinmektedir (66).

Genel olarak, intraselüler kardiyoplejik solüsyonlar, ekstraselüler olanlar kadar fizyolojik olmadıkları için iyon dengesinde bozulmalara neden olabilirler. Teorik olarak kalsiyum içermeyen kardiyopleji solüsyonlarından Bretschneider HTK formülünde oldukça az miktarda kalsiyum ve sodyum bulunmaktadır. Bu sayede hipotermik ortamlarda kullanımı ile ortaya çıkabilecek kalsiyum paradoksunun gelişimi önlenmektedir (67). Solüsyon içeriğindeki düşük sodyum sayesinde, aksiyon potansiyelinin başındaki hızlı sodyum akımı zayıflamakta ve membran potansiyeli istirahat düzeyine yakın seyretmektedir. Bu şekilde polarize arrest sağlanmaktadır. Kalsiyum içermeyen kardiyopleji solüsyonlarından Wisconsin Üniversitesi solüsyonu da Bretschneider HTK gibi, optimal koruyucu özelliğini hipotermik koşullara göstermektedir (68). Bununla birlikte St. Thomas solüsyonu farklı ısılarda miyokardı koruyabilmektedir. Kristaloid kardiyopleji solüsyonları, miyokardı koruyucu etkilerini artırabilmek amacıyla bazı maddelerle zenginleştirilmişlerdir.

2.14.2.1. Kan kardiyoplejisi

Kalp cerrahisinde ilk başlangıçta kristaloid kardiyopleji kullanılmıştır. Ancak kısa bir süre sonra 1950’lerde ilk defa Ebert ve arkadaşları kristaloid kardiyoplejinin kan ile birlikte hazırlanmasını önermiştir. Yaklaşık 20 yıllık bir aradan sonra Buckberg ve arkadaşları tarafından kan kardiyoplejisi kullanımı tekrar gündeme gelmiş ve kullanımı yaygınlaşmıştır (60, 69). Bununla birlikte, optimal koruma sağlayacak bir solüsyonun formülü için halen araştırmalar sürmektedir.

Yüksek potasyum içeriği olan kan kardiyoplejisinin kullanımındaki esas etken, kanın oksijen taşıma kapasitesidir. Kardiyopulmoner baypas devresinin arter hattı üzerinden elde edilen kan kardiyoplejisinin içeriği ve fiziksel özellikleri farklı şekillerde hazırlanabilmektedir. Kan ve kristaloid sıvılar 4:1 oranında hazırlanmaktadır. Bu sayede kristaloid sıvı oranı düşürülerek

hemodilüsyon istenen ölçülerde tutularak kardiyoplejik solüsyonun hematokrit düzeyi yükseltilmektedir (70, 71). Kan kardiyoplejisi ile elektromekanik arrest hızlı bir şekilde sağlanabilmekte ve miyokardın oksijen tüketimi azalmaktadır (72). Bununla birlikte hipotermi de oksijen tüketimini azaltıcı etkisi farklı çalışmalarda gösterilmiştir. Farklı kliniklerde kardiyopleji hazırlanma oranları ve içeriği modifiye edildiği gibi, verilme ısısında da değişiklikler mevcuttur. Ilık, sıcak veya soğuk olarak uygulanabilmektedir (73, 74). Chitwood ve arkadaşları 37 °C' hiperkalemik kardiyopleji solüsyonu ile arrest sağlanması durumunda oksijen tüketiminin %65 oranında azaldığını göstermişlerdir. Bu değer hipotermi altında kademeli olarak daha da düştüğü belirtilmiştir. Buckberg ve arkadaşları da köpekler üzerinde deneysel bir model ile kimyasal arrest sağladıklarında miyokardiyal oksijen tüketim oranının normotermik şartlarda 1.1 ml/dak/100 gr iken 22 °C'de 0,3 ml/dak/100 gr düzeyine gerilediğini belirlemişlerdir. Bununla birlikte normotermik koşullarda dokulara oksijen verilebilmesinin kolaylaşması ve aerobik metabolizmanın desteklendiği ifade edilmektedir. Elektromekanik arrest ile miyokardiyal oksijen ihtiyacının azaltılması ve normotermik koşullarda aerobik metabolizmanın faydaları göz önünde bulundurulduğunda normotermik kan kardiyoplejisi kullanımının avantajlı olduğu düşünülmektedir (60).

2.14.2.2. del Nido kardiyoplejisi

1980'lerden 1990 lara kadar kardiyoplejik solüsyonlar üzerinde pek çok çalışmada, solüsyonların içerik modifikasyonları, verilme hızları ve yolları gibi çeşitli faktörlerin miyokardiyal koruma üzerine ve klinik bulgulara etkileri araştırılmıştır (17). Pediatrik yaş grubunda miyokard dokusunun iskemiye daha toleranslı olması ve kalsiyum birikime daha duyarlı olması del Nido solüsyonunun geliştirilmesindeki temel nedenlerdir. delNido solüsyonu 1990 lı yılların başında Pittsburg Üniversitesi'nde Pedro del Nido tarafından pediatrik kalp cerrahisinde kullanılmak üzere geliştirilmiştir. del Nido, pediatrik yaş döneminde miyokardın kalsiyum hasarına ve serbest oksijen radikallerine daha duyarlı olması nedeniyle reperfüzyon hasarını azaltmaya yönelik çalışmalarneticesinde solüsyonun formülünü geliştirmiştir (17, 75). İçeriğinde Plasmalyte-A, Isolyte S ve Normasol gibi benzer elektrolit sıvıları içerisine miyokardiyal ödemi azaltarak serbest oksijen radikallerini ortamdan uzaklaştıran mannitol, kalsiyum kanal blokörü olan ve miyokardiyal kontraksiyonları güçlendiren ve aynı zamanda kalsiyum ile yarışmaya giren magnezyum sülfat, yüksek tamponlama gücü olan sodyum bikarbonat, diyastolik arrest sağlayan potasyum klorür ve intraselüler kalsiyum birikimini engelleyerek miyozit membran stabilizasyonuna yardım eden lidokain gibi bir sodyum kanal

blokörünün eklenmesi ile hazırlanmaktadır (76). Başlangıçta pediatrik kalp cerrahisinde kullanılan del Nido solüsyonu son 10 yılda, olgunlaşmış miyokardiyal dokuda kullanımına yönelik düzenlemelerle erişkinlerde de kullanılmaya başlamıştır (17). Kullanımının yaygınlaşmaya başlaması ile diğer kardiyopleji solüsyonları ile karşılaştırılması daha önemli hale gelmiştir (77, 78). Genel olarak daha kısa kros klemp süresi olan cerrahi işlemlerde 15-20 dakikalık peryotlarda tekrarlayan dozlarda kardiyopleji uygulaması gereken durumlarda ekstraselüler kardiyopleji solüsyonları tercih edilebilirken daha uzun kros klemp sürelerinde intraselüler içeriğe sahip kardiyoplejik solüsyonlar dahayaygın kullanılmaktadır. del Nido ise uzun süreli diyastolik kardiyak arest sağlayan ve ekstraselüler içeriğe sahip bir kardiyoplejik solüsyondur. Potasyum ve sodyum içeriği yüksek olup kalsiyum içermemektedir. Arrest esnasında hücre membranlarında hiperpolarizasyon sağlayarak metabolik ihtiyaçları azaltarak miyokardiyal koruma sağlamaktadır (79). del Nido kardiyoplejisi/kan karışım oranı 4/1 şeklinde hazırlanmaktadır. Soğuk (8-12 °C) kardiyopleji şeklinde, 20 ml/kg dozunda bir kez verilmektedir (17). 120 dakikadan uzun süreceği düşünülen cerrahi işlemlerde 90 dakika sonra 10 ml/kg dozunda ilave dozverilir.

Kısa süreli kros klemp uygulamalarında del Nido solüsyonu kullanımı ile reperfüzyon aşamasında erken dönemde zayıf kontraksiyonların görüldüğü ve ritmin daha yavaş bir şekilde normale döndüğü belirtilmiştir (80). İçeriğinde mannitol olmasına rağmen kristaloid özelliğinden dolayı ultrafiltrasyon ile hemokonsantrasyon gerektirecek düzeyde hemodilüsyona ve ödeme neden olabileceği ifade edilmiştir (81).

Klinik çalışmalarda hiperkalemik del Nido solüsyonunun pediatrik olgularda soğuk olarak ve tek doz şeklinde güvenle kullanılabilmesi gösterilmiştir (17, 82). Erişkinlerde de Charette ve arkadaşları (81) erişkin kalp cerrahisinde tek doz şeklinde uygulanan del Nido solüsyonunun, tekrarlayan dozlarla verilen diğer yüksek potasyum içeren kardiyopleji uygulamalarına göre daha avantajlı olduğunu ve cerrahi işleme ara verilmesine gerek olmadan güvenle uygulanabileceğini belirtmişlerdir.

2.14.2.3. del Nido ve kan kardiyoplejisi karşılaştırması

Yakın zamanda kullanımı yaygınlaşan modifiye del Nido kardiyopleji solüsyonu ile kardiyoplejik solüsyonun içeriğindeki kan komponentleri artırılmıştır. Bu sayede yeniformülün yaşlı hastalarda ve kritik kalp hastalarında da kan kardiyoplejisi kadar etkili olabildiği

gözenmiştir (83). Bununla birlikte uzun süren operasyonlardaki etkinliğine dair karşılaştırmalı çalışma sayısı yeterli değildir (84, 85). Bununla birlikte çeşitli çalışmalarda uzun süreli, tek doz kardiyopleji verilmesi ile multi-doz kardiyopleji verilme stratejisine göre kros klemp ve total perfüzyon süresinin azaltıldığı ifade edilmektedir (78, 86, 87).

O'Blenes ve arkadaşları (2011) deneysel olarak izole rat kalbi üzerinde del Nido solüsyonu ile kan kardiyoplejisini karşılaştırmışlar, del Nido solüsyonu ile diyastolik kalsiyum düzeyinin daha fazla baskılandığını tespit etmişlerdir (80). Govindapillai (88) da del Nido solüsyonunun içeriğindeki lidokain nedeniyle hücre duvarındaki karşılıklı sodyum-kalsiyum geçişini düzenleyen sodyum kanallarını daraltmasına bağlı olarak intraselüler kalsiyum düzeyinin azaldığını ve kardiyak debinin, sistolik basıncın ve atım volümünün daha yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Yerebakan ve arkadaşları (2014) del Nido solüsyonu ile multidoz kan kardiyoplejisini karşılaştırdıkları bir çalışmada akut miyokard infarktüsü geçiren ve koroner baypas cerrahisi uygulanan hastalarda düşük debi sendromu ve mortalite oranlarının iki grupta benzer oranlarda olduğunu tespit etmişlerdir (78). Timek ve arkadaşları da (2016) izole koroner baypas cerrahisi uygulanan hastalarda kan kardiyoplejisi ve del Nido solüsyonu uygulana iki grupta da postoperatif troponin değerlerinin ve inotropik ajan gereksiniminin benzer olduğunu ifade etmişlerdir (89). O'Donnell ve arkadaşları (2019) izole koroner baypas cerrahisi uygulana 81 hastada antegrad yolla verilen del Nido solüsyonu veya kan kardiyoplejisi ile miyokardiyal koruma sağlamışlar, postoperatif dönemde her iki gruptaki sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon değerlerinin benzer düzeylerde olduğunu ortaya koymuşlardır (87). Bununla birlikte del Nido solüsyonu verilen grupta operasyon esnasında defibrilasyon gereksinim oranının belirgin olarak daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Hamad ve arkadaşları (2017) kombine koroner baypas ve aort kapak cerrahisi uygulanan 25 hastaya del Nido solüsyonu ile, 25 hastaya da kan kardiyoplejisi ile miyokardiyal koruma sağlamışlardır (90). del Nido solüsyonu kullanılan grupta postoperatif kreatin kinaz miyokard bandı (CK-MB) ve troponin düzeylerinin daha düşük olduğu, kros klemp ve total perfüzyon sürelerinin daha kısa olduğu belirlenmiştir. Bununla birlikte total operasyon süreleri, postoperatif kreatinin düzeyleri, inotropik veya vazoaaktif ajan gereksinim, postoperatif renal yetmezlik, pulmoner fonksiyon bozukluğu, strok veya geçici iskemik atak oranı ile yoğunbakım ünitesinde ve hastanede kalış süresi açısından iki grup arasında bir fark olmadığı belirtilmiştir.

2.15. Kardiyopleji Verilme Yöntemleri

Açık kalp cerrahisi esnasında, cerrahi prosedüre göre farklı yollardan kardiyoplejik solüsyonlar verilebilmektedir. Bu amaçla; aort kökü, koroner ostiumlar, koroner sinüs, proksimal anastomozu tamamlanmış safen venlerin proksimal bölgeleri ayrı ayrı veya kombine olarak kullanılabilir. Aşağıda ayrıntılı olarak açıklanan kardiyopleji verilme yöntemlerinin geliştirilmesi neticesinde, optimal bir miyokardiyal koruma ve güvenli bir arrestin sağlanabilmesi/sürdürülebilmesi amacıyla kardiyopleji uygulamaları; induksiyon (başlangıç), idame ve reperfüzyon kardiyoplejisi (hot shot) şeklinde üç farklı aşamalı olarak ele alınmalıdır (60).

2.15.1. Antegrad kardiyopleji

Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan antegrad kardiyopleji uygulaması için aort köküne yerleştirilen kardiyopleji kanülü kullanılmaktadır. Kros klempin konmasının ardından kardiyopleji vermeye başlanır. Bu yöntemin uygulaması kolay ve emniyetli olup cerrahi çalışma sahasını sınırlayıcı etkisi yoktur. Ayrıca, kardiyopleji kanülünün diğer hattından cerrahi işlem sonunda hava tahliyesi yapılabilmektedir. Ascenden aortadan verilen kardiyopleji solüsyonu ile kardiyak arrest yöntemi izole koroner baypas operasyonlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte aortotomi yapılması gereken durumlarda, aort kapağına yönelik cerrahi işlemlerde, koroner arterlerin ostiumları aracılığıyla kardiyopleji verilmesi de antegrad kardiyopleji yöntemleri arasındadır. Hızlı bir arrest sağlayan antegrad kardiyopleji yöntemi ile güvenli ve etkin bir koruma sağlanmaktadır. Bununla birlikte ciddi koronerarter lezyonları olan hastalarda antegrad yolla verilen kardiyoplejik solüsyonların lezyon distaline yeterli düzeyde verilmesi güçtür. Ayrıca aort kapak yetmezliği eşlik eden hastalarda aort kökünden verilen antegrad kardiyoplejinin aort kapaktan sol ventriküle geçerek miyokardiyal koroner arterlere yeterli düzeyde verilemeyeceği gibi, sol ventrikül içindeki gerginliği artırarak subendokardiyal perfüzyonu bozması da mümkündür. Anestezi tarafından veya doğrudan pompa yardımıyla verilebilen kardiyopleji solüsyonu ile hava embolisi veya ascenden aortaya yerleştirilen kanülden dolayı ateromatöz emboli riski de mevcuttur.

Antegrad kardiyopleji verilme hızının 80 ml/dakika altına düşmemesi gerekir. Bu hızın altında, kardiyoplejik solüsyonun yeterli ve homojen şekilde dağılması güçtür. Bununla birlikte yüksek riskli hastalarda ve kritik lezyonlu hastalarda 200 mm/dak hızının altına düşüldüğünde operasyon sonrasında mortalite ve morbidite oranları artmaktadır (54, 91).

2.15.2. Retrograd kardiyopleji

Koroner sinüs yolu ile kardiyopleji solüsyonunun retrograd olarak verilmesi ilk defa 1956 yılında başlamıştır (92). Koroner venöz sistemin aterosklerotik değişikliklerden etkilenmemesi ve koroner sinüsün kardiyoplejik solüsyonu dağıtabilecek uygun boyutlarda bir konduit şeklindeki yapısı retrograd yöntemin geliştirilmesine neden olmuştur. Ancak bu yöntemle verilen solüsyonun miyokardiyal ödeme neden olmaması ve koroner sinüs yaralanmasını önlemek için 50 mmHg dan düşük basınçla verilmelidir. Düşük basınçlarla verilen kardiyopleji solüsyonu ile miyokardiyal arrestin daha geç ortaya çıktığı da bilinmelidir. Bu nedenle kardiyopulmoner baypasa girildikten sonra hızlı bir arrest sağlamak amacıyla, başlangıç olarak verilen dozun antegrad yolla verilmesi, idame dozlarının ise retrograd olarak verilmesi düşünülebilir (93). Koroner sinüs yoluyla koroner venler üzerinden ilerletilen kardiyopleji solüsyonu ile koroner arterlerdeki ciddi darlık olan bölgelerin distal kısımları yeterince perfüze olabilir. Aort kapak patolojilerine eşlik eden koroner arter osteal darlıklarında, reoperasyonlarda, düşük ventrikül fonksiyonu olan hastalarda retrograd kardiyopleji uygulaması düşünülebilir.

Tebessian kanallar yolu ile ve arteriyovenöz sinüzoidal damarlar yoluyla doğrudan ventrikül içerisine olan şantlar nedeniyle retrograd kardiyoplejinin etkinliği azalabilmektedir (94). Bu anlamda koroner venöz anatomi varyasyonlarının retrograd kardiyopleji açısından önemli olduğu bilinmelidir. Retrograd kardiyopleji uygulaması ile sağ ventrikülün yeterli düzeyde korunması güçtür.

Antegrad ve retrograd kardiyopleji verilme yöntemlerinin avantajları ve dezavantajları birlikte değerlendirildiğinde her iki yöntemin birlikte uygulanmasının daha uygun olduğu düşünülebilir. Bu anlamda indüksiyon esnasında antegrad kardiyopleji ile hızlı bir arrest sağlanması, daha sonraki idame dozlarının da retrograd yolla verilerek cerrahi sürenin uzatılmaması ve koroner arterlerdeki ciddi darlıklar nedeniyle antegrad yolla yeterince perfüze edilemeyen bölgelere kardiyoplejinin ulaştırılması sağlanabilir.

2.16. Safen Ven Aracılığıyla Kardiyopleji Verilmesi

Genellikle antegrad veya retrograd kardiyopleji yöntemlerine ek/tamamlayıcı olarak uygulanan bu yöntemde, distal anastomozu tamamlanmış safen ven greftler aracılığı ile kardiyopleji verilmektedir. Bu sayede, antegrad kardiyopleji yöntemi ile kombine edildiğinde,

koroner arterlerin lezyonlu segmentlerinin distal kısmındaki miyokard bölgelerine yeterli kardiyopleji ulaştırılırken aynı zamanda safen venlerin distal anastomoz sütür hatları da kanama açısından kontrol edilebilmektedir. Retrograd kardiyopleji ile kombine edildiğinde, miyokard dokusunda biriken iskemik metabolitlerin süpürülerek venöz sistemle vücut dışı dolaşım sistemine gönderilmesi sağlanmaktadır (91, 95). Venöz greftler aracılığıyla verilen kardiyoplejik solüsyonun antegrad kardiyopleji hızında verilmesi gerekir. 100 ml/dakika hızında verilen kardiyoplejik solüsyon ile ortamda biriken metabolitler yıkanabilirken, 200 ml/dakika hızına çıkıldığında metabolitler uzaklaştırılabilmektedir (94).

Farklı aşamalarda uygulanacak kardiyoplejik solüsyon miktarı hastanın vücut ağırlığına göre hesaplanır. İndüksiyon aşamasında içeriğinde 20-40 mEq/L potasyum bulunan kristaloid veyakan kardiyoplejisi ile hızlı bir arrest sağlamak hedeflenir. Toplam miktarın 2/3'ü antegradıyla, 1/3'ü retrograd olarak verilmesi önerilmektedir. Kardiyoplejik solüsyonun türü, ısısı ve veriliş hızı önemli faktörlerdir. İndüksiyonda ortalama 3 dakika süreyle kardiyopleji verilmesi miyokardiyal dokuların perfüzyonu için yeterlidir. Kardiyoplejinin bir süre sonra perikardiyal ve bronşial kollateral akımlara bağlı olarak ortamdaki uzaklaşması nedeniyle idamekardiyopleji verilmesi gerekir. Genellikle 20 dakikada bir kez ılık veya soğuk ısılarda, antegrad, retrograd veya kombine şekilde uygulanmaktadır. Tekrarlayan kardiyoplejiverilmesi nedeniyle potasyum düzeyinin yükselmesini önlemek için idame dozların daha düşük dozlarda potasyum (10, 20 mEq/L) içermesi önerilmektedir. İdame kardiyopleji ile kardiyak arestin sürdürülmesi yanında miyokardiyal hipoterminin devamı sağlanır ve iskemik metabolitler ortamdaki uzaklaştırılır. Bu sayede miyokardiyal ödem de önlenir. Cerrahi işlemin sonunda, kros klemp kaldırılmadan hemen önce miyokardiyal dokudaki iskemik metabolitlerin yıkanarak uzaklaştırılması ve aerobik metabolizmayı düzenlemek amacıyla sıcak kardiyopleji verilmektedir. Hot shot uygulaması ile miyokardın diyastolik kompliyansının arttığı belirlenmiştir (96, 97).

2.17. Açık Kalp Cerrahisinin Komplikasyonları

Vücut dışı dolaşım teknikleri ve miyokardiyal koruma yöntemlerindeki gelişmelerle birlikte açık kalp cerrahisi yaygınlaşmıştır. Bununla birlikte kardiyopulmoner baypas uygulaması ile ilişkili olarak bazı komplikasyonlar da görülmeye başlamıştır. Bu anlamda, inflamatuvar yanıtla birlikte, hematolojik, kardiyak, nörolojik, endokrinolojik, gastrointestinal, pulmoner ve renal sistemleri kapsayan komplikasyonlar tanımlanmıştır.

2.18. İnflamatuvar Yanıt

Açık kap cerrahisinde sıkça kullanılan kardiyopulmoner baypas esnasında, kanın kanüller ve pompa devrelerinin endotelyal olmayan yüzeyleriyle temas etmesi neticesinde inflamatuvar reaksiyon tetiklenmektedir. Pulmoner, renal, kardiyak, nörolojik ve hematolojik fonksiyon bozukluklarına yol açan, Sistemik inflamatuvar yanıt reaksiyon (SIRS) olarak bilinen bu durum oldukça önemli bir komplikasyondur (98). Kros klempin alınmasından sonra miyokardın reperfüzyonu ile birlikte kompleman sisteminin aktivasyonu ve dekanulasyon aşamasında verilmeye başlanan protamin ile heparin kompleksi ve da bu tabloya neden olan diğer faktörlerdir. İnflamatuvar yanıtla birlikte hücre nekrozu ve kapiller geçirgenlikte artış meydana gelmektedir. Bu durumda akciğer, miyokard, karaciğer, beyin ve pankreas dokularında ödem ve fonksiyon kaybı görülür. Kompleman sisteminin aktivasyonu ile (C3a) platelet agragasyonu ile trombotik komplikasyonlar, mast hücrelerinden histamin deşarjı ile endotealyal permeabilitenin artışı, lökosit aktivasyonu ile serbest oksijen radikallerinin artışı meydana gelir. Koagülasyon sistemi ile birlikte fibrinolitik mekanizmaların eş zamanlı aktivasyonu hem trombüs oluşumu hem de kanama durumlarını tetikleyebilir.

2.19. Hematolojik Komplikasyonlar

Kardiyopulmoner baypas uygulanacak hastalarda heparin verilerek vücut dışı dolaşım yüzeylerinde trombotik kaskatın tetiklenmesinin önlenmesi amacıyla heparin yapılmaktadır. Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT, Activated Coagulation Time) ile heparinin yeterli olup olmadığı değerlendirilir. Yüksek düzeylerde viseral organlarda kanamaya neden olabileceği gibi, kardiyopulmoner baypas sonrasında heparinin yeterli dozda nötralize edilmemesi halinde de postoperatif dönemde hemorajik drenaj artabilir. Kardiyopulmoner baypas için kullanılan prime solüsyon ve hatların içerisindeki sıvılar nedeniyle hemodilüsyon meydana gelmektedir. Buna bağlı, platelet sayısı da yarı yarıya azalmaktadır. Sayıca yetersiz olan trombositlerde, yabancı yüzeylerle temas ve sistemik hipotermiyle ilişkili olarak fonksiyon bozukluğu da görülebilir. Pompa başlıklarındaki rollerlerin hatları ezmesine bağlı olarak eritrositler, plateletler ve lökositlerle birlikte kanın diğer şekilli elemanlarında da mekanik hasar oluşmaktadır. Kardiyopulmoner baypas sistemindeki oksijenatörler, filtreler, hatlar ve suction da kan hücrelerinin hasarlanmasına katkıda bulunmaktadır. Bu durum koagülasyon bozukluklarına neden olmaktadır.

2.20. Nörolojik Komplikasyonlar

Açık kalp cerrahisinden sonra ortaya çıkan nörolojik komplikasyonlar önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Klinik bulgular; mental ve kognitif fonksiyon bozukluklarından ağır motor kayıplar veya kore atetoz gibi tablolara kadar değişiklik gösterebilmektedir.

Kardiyopulmoner baypas esnasında serebral perfüzyonun azalması, kanülasyon ve aortik klemp ile ilişkili embolik olaylar, sistemik inflamatuvar yanıt gibi nedenlere bağlı nörolojik problemler ortaya çıkabilir. Arteryel hatlardan, konnektörlerden, kanüllerden veya rezervuardaki sıvı seviyesinden kaynaklı olarak serebral hava embolisi, koagülopati nedeniyle serebral hemoraji, sistemik hipotermiden hızlı bir şekilde ısı artışı ile vücut sıcaklığının artırılması ve asit baz dengesiyle ilişkili metabolik bozukluklar da nörolojik komplikasyonlara neden olmaktadır (99).

2.21. Kardiyak Komplikasyonları

Kardiyak arrest esnasında miyokardiyal iskemi ve sonrasında reperfüzyon ile birlikte hasarlanma, inflamatuvar kaskatın tetiklenmesi ve koagülasyon sisteminin aktive olması kardiyak fonksiyonları olumsuz etkilemektedir. Miyokard dokusunda fonksiyon kaybı ile seyreden ve hücre kaybının görülmediği, geri dönüşümlü bu durum stunning olarak tanımlanmıştır. Açık kalp cerrahisinden sonra ortaya çıkan düşük debi sendromunun yaygın nedenleri arasındadır. Stunning, iskemik süre içerisinde miyokardın anaerobik metabolizması neticesinde glikozun yıkılarak laktik asit oluşumu, inflamatuvar yanıtla birlikte lökositlerin aktivasyonu ve miyokardiyal ödemle ilişkili bir durumdur. Kros klemp esnasında miyokardiyal koruma için gerekli önlemlerin alınmasına rağmen miyokardiyal stunning görülebilmektedir (100).

2.22. Gastrointestinal Bozukluklar

Açık kalp cerrahisinden sonra ilk bir ay içerisinde, sıklıkla üst gastrointestinal sistemde, duodenumla ilişkili komplikasyonlar görülmektedir. Gastrointestinal sistem kanaması, ileus, mezenter iskemisi, ülser perforasyonu veya pankreatit gibi problemler görülebilir. Kardiyopulmoner baypasa verilen inflamatuvar yanıt, hemoliz ve karaciğerin perfüzyon bozukluğuyla ilişkili olarak, erken dönemde karaciğer fonksiyon testlerinde bir miktar artış görülebilir. Bununla birlikte karaciğerde sentezlenen pıhtılaşma faktörlerinde azalmaya bağlı

olarak kanama komplikasyonu görülebilir. Bu nedenle postoperatif dönemde bol hidrasyon ve hepatotoksik ajanlardan kaçınılması oldukça önemlidir.

2.23. Açık Kalp Cerrahisinde Renal Hasar

Açık kalp cerrahisinden sonra görülen ve kardiyopulmoner baypas ile ilişkili akut böbrek yetmezliği, oldukça ciddi seyreden ve sık görülen bir komplikasyondur(101). Akut böbrek yetmezliği beraberinde gastrointestinal sistem bozuklukları ve santral sinir sistemi bozuklukları gibi ek sorunlara da neden olabileceği için yoğun bakımda uzun bir yatış süresine, hastane maliyetlerinin artmasına neden olabilmektedir. Postoperatif dönemde glomerüler filtrasyon hızının (GFR) ani olarak düşmesi ve aniden ve sürekli olarak azalma şeklinde tanımlanan bu klinik durum, renal fonksiyonların takibinde geleneksel olarak kullanılan kreatinin düzeyinin ölçülmesi ile erken dönemde fark edilemeyebilir. Çünkü kardiyopulmoner baypas esnasında kullanılan prime solüsyon ve sıvı yüküne bağlı dilüsyon bu durumu gölgeleyebilmektedir (102). Bununla birlikte GFR'deki %50 oranında azalma olmadan kreatinin seviyesinde yükselme gözlenmeyebilir. Bu nedenle teşhisin konulmasında gecikme yaşanabilmektedir (103).

Kardiyopulmoner baypas kullanılarak uygulanan açık kalp cerrahisinden sonra %3-35 oranında akut renal yetmezlik gelişebildiği belirtilmiştir (104). Akut renal hasarın tanımlanmasında net bir konsensus olmadığı için böyle farklı oranlar ifade edilmektedir. Bu tutarsız sonuçlar nedeniyle idrar çıkışı ve/veya GFR değişikliklerine göre kritik hastalarda akut böbrek yetmezliği (ABY) tanısı koyulabilmesi için risk (R), böbrek hasarı (I), böbrek fonksiyonunda yetersizlik (F), böbrek fonksiyonunun kaybı (L) ve son dönem böbrek yetersizliğinin (E) İngilizce karşılığı olan kelimelerinin baş harflerinden oluşan RIFFLE kriterleri geliştirilmiştir (13). Postoperatif ABY genellikle kardiyopulmoner baypas ile ilişkilendirilse de altta yatan pek çok faktörün de katkısı olduğu bilinmektedir. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde böbrek fonksiyonuna etki eden bu faktörler; nefrotoksik ilaçlar, iskemi ve reperfüzyon süreci, nörohümorale aktivite, inflamatuvar yanıt, hipotansiyon, hipotermi, aterosklerotik değişiklikler, hemoliz, asit baz dengesinde bozukluk, oksidatif hasar şeklinde sıralanabilir (13, 105).

Akut böbrek yetmezliği; RIFFLE ve Acute Kidney Injury Network (AKIN) kriterlerine göre tanımlanabilir. Açık kalp cerrahisinden sonra bu tablo RIFFLE kriterlerine göre %8, 9 ve AKIN kriterlerine göre %39 civarında görülmektedir (102). Bu değişkenlik iki farklı skorlama sisteminin kriterlerinden kaynaklanmaktadır. Bununla birlikte uygulanan cerrahi türüne göre de insidans oranları değişmektedir. İzole koroner baypas cerrahisi uygulanan hastalarda renal fonksiyon bozukluğu daha nadir görülürken kapak cerrahisinde bu oran biraz daha

yüksektir. Kombine kapak ve koroner arter cerrahisi uygulana hastalar ise daha yüksek risk grubunu oluşturmaktadırlar (106, 107). Akut renal yetmezlik gelişen hastaların % 1-5'inde renal replasman tedavisine ihtiyaç duyulmaktadır (108). Conlon ve arkadaşları (1999) tarafından yürütülen bir klinik araştırmada serum kreatinin düzeylerinde bazal değerin 1 mg/dL'den fazla artışı ABY olarak tanımlandığında hastaların %7, 9'unun bu gruba dâhil olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte diyaliz gerektiren ABY oranı ise %0, 7 olarak tespit edilmiştir(108). Chertow ve arkadaşları (1998) retrospektif olarak inceledikleri bir hasta grubunda açık kalp cerrahisinden sonra diyaliz gereksiniminin %1,1 oranında olduğunu belirlemişlerdir (109).

RIFFLE ve AKIN kriterlerine göre, açık kalp cerrahisinden sonra ortaya çıkan akut renal yetmezliğin, mortalite ile doğrudan ilişkili bağımsız bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (110). RIFFLE ve AKIN kriterlerine göre postoperatif dönemde akut renal yetmezlik teşhisi konulan hastaların mortalite oranlarının %3, 8-%54, 4 oranında değiştiği belirlenmiştir. Bu oranlar renal hasar düzeyi ile doğrudan ilişkilidir (102). Lassnigg ve arkadaşları (2004) postoperatif dönemde ölçülen serum kreatinin düzeylerindeki artışın da perioperatif mortalite oranları ile yakın ilişkili olduğu gözlenmiştir (111). Thakar ve arkadaşları da (2005) bu bulguları destekleyen sonuçlar elde etmişlerdir. Bu araştırmada GFR'deki %30 dan fazla azalan ve diyaliz gereksinimi olmayan hastalarda mortalite oranının %5, 9'a yükseldiği gözlenmiştir (112). Postoperatif ABY gelişen olgularda mortalite oranlarının en sık infeksiyöz nedenlerle ilişkili olduğu belirlenmiştir (112, 113).

Bu nedenle GFR ve kreatinin düzeylerinin yakın takip edilmesi, buna göre gerekli önlemlerin alınması ile hasarın erken dönemde teşhis edilerek büyümesi önlenebileceği düşünülmekte ve kalp cerrahisi sonrasında ortaya çıkan akut renal hasarı teşhis edebilecek güvenilir markerların ortaya konması önemli hale gelmiştir.

2.24. Açık Kalp Cerrahisinde Renal Hasar

Postoperatif solunum disfonksiyonukardiyak cerrahi girişimlerden sonra sık görülen bir komplikasyondur. Açık kalp cerrahisi sonrası herhangi bir ciddi kalp yetmezliği bulgusu olmayan hastaların yaklaşık %25'inde girişimden en az bir hafta sonrasına kadar devam eden sürede ciddi solunum yetmezliği bildirilmiştir (114). Bu solunum değişiklikleri kötü postoperatif akciğerler mekaniği ve anormal gaz değişimi olarak ikiye bölünebilir. Akciğer fonksiyonundaki bozukluklar; atelektazi eşliğinde hemidiyafram parezisi, yara ağrısı, drenaja bağlı rahatsızlık,

plevral efüzyonlar gibi cerrahi faktörlere bağlı olabilir (115). Bununla birlikte, solunum fonksiyonlarındaki bozulmanın en önemli nedenleri interstisyel pulmoner ödem ve ardından anormal gaz alışverişine yol açan kardiyopulmoner baypastır(115-117).

Kardiyopulmoner baypas; şiddetli inflamasyon ve akut akciğer hasarı ile birlikte anormal gaz değişimi ($PaO_2 / FiO_2 < 300$), ateş ve prodüktif öksürükten uzun süreli mekanik ventilasyon gerektiren solunum yetmezliğine, akut akciğer hasarına veya Akut Solunum Sıkıntısı Sendromu'na (ARDS) kadar değişen farklı klinik tablolara yol açabilir. ARDS kardiyak cerrahi hastalarda postoperatif dönemdeki hastalarının sadece %2 ile %3'ünde gelişmekle birlikte % 15 ile % 50 arasında mortalite oranı ile ilişkilidir (118).

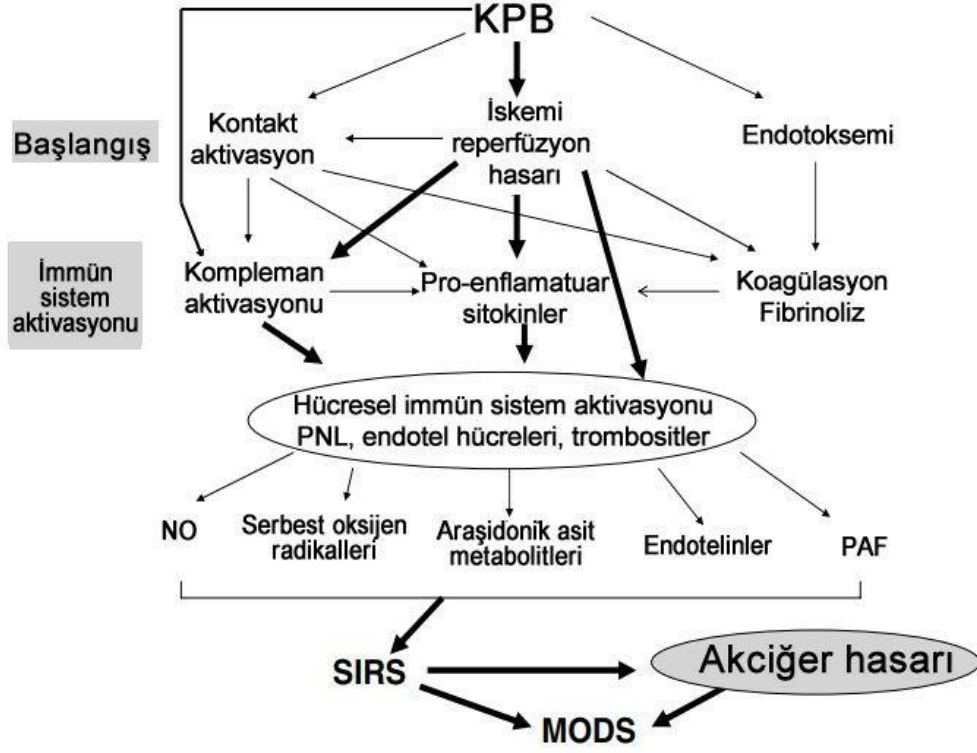
Açık kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan akciğer disfonksiyonunun patofizyolojisi:

Açık kalp cerrahisi sonrası bozulmuş solunum fonksiyonlarının etiolojisinden cerrahi teknik, anestezi tekniğine bağlı ortaya çıkan etkiler, ekstrakorporeal dolaşım, metabolik değişiklikler, hipotermi, geçici kardiyak fonksiyon bozukluğu gibi birçok faktör sorumlu tutulmuştur (116, 117, 119, 120).

Ekstrakorporeal dolaşımın etkisi: Akciğer anatomisi ve fizyolojisi ile ilgili faktörler akciğerleri kardiyopulmoner baypasın yol açtığı hasara daha duyarlı hale gelmesine neden olmaktadır. Bu faktörler aşağıda verilmiştir;

- a) Akciğerler, venöz dolaşımın filtresidir, buna bağlı olarak kardiyopulmoner baypas sırasında ortaya çıkan tüm aktif veya aktifleştirici maddeler ve hücreler pulmoner dolaşımdan geçmektedir
- b) Akciğer kılcıl damar çaplarının ortalama sistemik kılcıl damarlardan daha küçük olması akciğerlerde agregaların tutulmasına neden olur
- c) Akciğerlerde önemli bir nötrofil havuzu bulunur (115, 121).

Kardiyopulmoner baypas, kapiller permeabilitede değişiklik ve interstisyel ödem ile sonuçlanan lökositlerin ve başta SIRS reaksiyonu olmak üzere inflamatuvar süreçlerin aktivasyonundan sorumludur (Şekil 1). Bu süreçte geçici doku iskemisi en önemli rol oynamaktadır. Diğer taraftan kardiyopulmoner baypas sırasında TNF-a, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 ve endotoksin gibi çeşitli pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı, pulmoner kılcıl damarlarda nötrofillerin tutulmasına yol açmaktadır.



(PNL = polimorfonükleer lökositler; NO = nitrik oksit; PAF = Platelet (Trombosit) Aktive Edici Faktör)

Şekil 1. Kardiyopulmoner baypasın sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), akciğer fonksiyon bozukluğu ve çoklu organ işlev bozukluğu sendromuna (MODS) yolaçması

Sonuç olarak, aşağıdaki reaksiyonlar zinciri meydana gelir: endotel hücresi şişmesi; interstisyel dokuya plazma ve protein ekstrasvasyonu, proteolitik enzimlerin salınımı; alveollerin plazma, eritrositler ve inflamatuvar atıklarla tıkanması. Bu anormal süreç, yaygın interstisyel pulmoner ödem ve anormal gaz değişimine yol açar. İnterstisyel ödemin artması aynı zamanda akciğerlerin ve torasik duvarın solunum mekaniğini bozar ve atelektazi veya bronkospazm gibi önemli klinik sonuçlara yol açar (122, 123).

2.24.1. Anestezi tekniklerinin etkisi

Birçok anestezi ajanı, çoğu anti-inflamatuvar olarak nitelendirilen immünomodülatör etkiler sergiler. Propofol IL-10 ve IL-1ra'nın üretimini artırırken, benzodiazepin analogu midazolam benzer şekilde IL-8 salgılanmasını azaltır (124, 125). Ketamin IL-6 konsantrasyonunu baskılar (126). Barbitüratlar (tiyopental, metohexital), nötrofil polarizasyonunu ve fagositozu inhibe eder (127). Uçucu sıvı anestezi ajanları (örn., izofluran, sevofluran) alveoler makrofaj fagositozunu ve mikrobisidal fonksiyonunu azaltır. Bu anestezi ajanları ayrıca proinflamatuvar sitokinler olan IL-8, IL-1 β ve TNF- α düzeylerini azaltır ve serbest

radikal miyokard yaralanmasına karşıkorur (128). Opioidler, özellikle morfin, sitokinlerinkine benzer şekilde pro-inflamatuar özelliklere sahiptir (129). Ayrıca, morfin, makrofajların, granülositlerin ve lenfositlerin aktivitesini düşürür ve vücudun antikor tepkisini baskılar (130). Uçucu anesteziiklerden halotan, sevofluran ve izofluran, koroner dolaşıma nötrofil ve platelet alımını azaltır, böylece miyokardiyal iskemi ve reperfüzyonun ardından kalp fonksiyonunu korur(131).

CABG'de torasik epidural anestezinin genel anestezi ile kombine edilmesi durumunda, torasik epidural anestezinin kardiyopulmoner baypasa olan sitokin cevabını önemli ölçüde değiştirmemesine rağmen plazma epinefrin seviyeleri ile gösterildiği gibi, perioperatif hemodinamik stabilite ve azalmış stres yanıtı ile ilişkili olduğu ve bu durumun sonucunda pulmoner hasar derecesinin azaldığı gösterilmiştir (132).

Anestezi, postoperatif akciğer fonksiyonlarını değişik şekillerde etkileyebilir. Hastanın pozisyonu kendi başına bir faktördür, çünkü sırtüstü pozisyonda anestezi uygulanmış hastalarda hava yolu kapanması fonksiyonel rezidüel kapasitenin üzerinde gerçekleşir ve alveoler ve hava yolu kollapsının önlenmesi için daha yüksek bir şişirme basıncı ortaya çıkar (133). Diğer bir faktör anestezi verildikten hemen sonra bronşiyal tonusun artmasıdır. Bunun nedeni, yatar pozisyonda yükselmiş diyaframdan kaynaklanabilecek entübasyon sonrası akciğerlere hava akımının homojen olmayan bir şekilde verilmesi ve heterojen hava yolu daralması olabilir (122).

2.24.2. Hipoterminin etkisi

Sistemik hipotermi kalp cerrahisinde yaygın bir uygulamadır. Deneysel çalışmalarda hipotermik kardiyopulmoner baypas prosedürleri esnasında, normotermik prosedürlere göre, pro-inflamatuar faktörleri olan IL-1, IL-6, TNF düzeyinde ve elastaz üretiminde azalma gösterilmiştir (134). Buna karşılık, hipoterminin akciğer hasarına katkıda bulunduğunu gösteren klinik çalışmalar da vardır. Ranucci ve arkadaşları (1997) hipotermik ve normotermik kardiyopulmoner baypas yapılan hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında, hipotermik gruba göre normotermik grupta intrapulmoner şant (PAO₂ – PaO₂) fonksiyonunda belirgin bir düşüş olduğunu tespit etmişlerdir (135). Bu durum kardiyopulmoner baypası takiben normoterminin akciğer fonksiyonunu koruyabileceğini göstermektedir. Benzer bir şekilde, başklinik çalışmalarda da normotermik kardiyopulmoner baypas sonrası daha kısa postoperatif entübasyon süresi ile sonuçlanan daha iyi postoperatif solunum fonksiyonların varlığını bildirmişlerdir (136, 137).

Ancak, büyük olasılıkla azalmış endotelial endotelin -1 salınım veya artmış nitrik oksit üretimi sonucu vazopressörler normotermik kardiyopulmoner baypası takiben perioperatif dönemde daha sık kullanılmaktadırlar (114, 138). Bununla birlikte, Tonz ve ark. (1995) solunum indeksi, alveoler-arteriyel oksijen gradiyenti ve intrapulmoner şant ile ifade edilen akciğer fonksiyonunun uygulanan kardiyopulmoner baypas sıcaklığından bağımsız olarak önemli ölçüde bozulduğunu göstermiştir (139).

Özetle, kardiyopulmoner baypas tekniklerindeki ve postoperatif yoğun bakımdaki gelişmelere rağmen, yüksek mortalite ve morbidite oranını ile sonuçlanan solunum fonksiyonlarında bozulma kardiyopulmoner baypasın iyi bilinen komplikasyonudur (140). Bununla birlikte, postoperatif akciğer fonksiyon bozukluğunun tüm sorumlusunun kardiyopulmoner baypasın olup olmadığı hala tartışmalıdır. Pompa-dışı koroner arter bypass (OPCAB) üzerine yapılan çalışmalarda inflamatuvar yanıt derecesinin daha düşük olmasına rağmen postoperatif akciğer fonksiyon bozukluğu derecesinin konvansiyonel koroner arter bypass grefti (CABG) ile benzer olduğu gösterilmiştir (116, 120). Sonuç olarak postoperatif solunum bozukluğunun sebebi kardiyopulmoner baypas tek başına olmayıp, anestezi, geçici kardiyak disfonksiyon, katekolaminler gibi kalp ameliyatı ile ilişkili başka faktörler de önemli rol oynayabilirler (114, 141). Bu ters etkiler zincirinin pompa dışı teknikte ve ventriküler fonksiyonu düşük olan veya yüksek doz inotropik ve vazokonstriktör ilaç ihtiyacı olan hastalarda da gözlemlendiği bulgusu, geçici doku iskemisi senaryosunu da desteklemektedir. Bu nedenle tedavi stratejileri postoperatif iskemiye en aza indirmek için perioperatif hemodinamik stabiliteyi korumayı hedeflemelidir. Böyle bir yaklaşım, SIRS bulgularının meydana gelmesini, solunum disfonksiyonu ve dolayısıyla çoklu organ yetmezliği sendromunun ortaya çıkmasını engelleyebilir (123).

2.25. Sistatin C

Glomerüler filtrasyon hızını ölçmek için referans yöntem, inulin ve EDTA gibi glomerulardan serbest bir şekilde filtre edilen ve tübülüsler tarafından salgılanmayan veya reabsorbe edilmeyen bir glomerüler filtrasyon belirtecinin renal klirensinin ölçümüdür. Ancak, ekzojen belirteçlere dayanan tekniklerin karmaşıklığı ve maliyeti nedeniyle bunların klinik uygulamada kullanılması zordur. Bu nedenle, plazma kreatinin en sık kullanılan böbrek fonksiyon belirtecidir, ancak kreatininin üretimi ve salgılanmasının yaş, cinsiyet, kas kütlesi, fiziksel aktivite, beslenme ve ilaç tedavisi gibi bir dizi faktörden etkilenmesi nedeniyle, GFR'nin daha

doğru bir tahminini sağlamak amacıyla sistatin C dahil olmak üzere başka endojen bileşikler araştırılmıştır (142).

Sistatin C, 20. kromozomda kodlanan, 122 aminoasitli, 13 kilodalton (kDa) ağırlığında glikolize olmayan polipeptidlerden oluşan vetüm çekirdekli hücreler tarafından sabit bir hızda sentezlenen sistein proteazın protein inhibitörüdür. Düşük moleküler ağırlığı ve yüksek izoelektrik noktası nedeniyle, neredeyse sadece glomerüler filtrasyon ile elimine edilir. Sistatin C konsantrasyonları yaş, cinsiyet veya protein alımından etkilenmez ve glomerüler filtrasyondaki küçük değişikliklere duyarlıdır. Bu özelliklerden dolayı plazma sistatin C konsantrasyonu, glomerüler filtrasyon durumunun en iyi belirteçleri arasında kabul edilir (143-145).

Sistatin C'nin kardiyopulmoner baypası takiben akut böbrek hasarını erken dönemde gösteren güvenilir bir belirteç olduğu tespit edilmiştir (146). Kardiyopulmoner baypas girişiminden 6 saat sonra ölçülen idrar sistatin C düzeyinin akut renal hasarı öngörmeden en yararlı belirteç olduğu gösterilmiştir (147). Kardiyopulmoner baypas uygulanan 345 çocuk ile yapılan retrospektif bir çalışmada, kardiyopulmoner baypas başlangıcından 2 saat sonra ölçülen böbrek hasarının değerlendirilmesinde kullanılan başka bir biyobelirteç olan idrar nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL) ve plazma sistatin C'nin birlikte kullanımının, şiddetli akut renal hasarı öngörmede serum kreatinin düzeyinden üstün olduğu gösterilmiştir (148)

2.26. Anjiopietin-2

Kardiyopulmoner baypas sonrasında sistemik inflamatuvar yanıt ve vasküler endotelial hiperpermeabilite sonucu doku ödemi sık görülür (1). Endotelial bariyer fonksiyonunun bozulması mikro dolaşım perfüzyonunu engeller ve başta akut böbrek ve karaciğer hasarı olmak üzere, postoperatif organ disfonksiyonuna yol açar (149, 150).

Anjiopietin/Tie2 sisteminin kardiyopulmoner baypas ile ilişkili endotelial hiperpermeabilitede anahtar sinyalizasyon yolu olduğu öne sürülmüştür (151). Tie2 endotele özgü tirozin kinaz reseptördür. Anjiopietinler bu reseptöre bağlanarak etkilerini sergilerler. Normal şartlarda anjiopietin-1, Tie2'ye bağlanır ve reseptör fosforilasyonu ve inflamasyonun inhibisyonu meydana gelir. Ayrıca vasküler permeabilite azalır. Kardiyopulmoner baypasta olduğu gibi endotelial hücrelerinin stres altında olduğu durumlarda depolanan anjiopietin-2, Weibel-Palade cisimciklerinden salınır ve Tie2 bağlanması için anjiopietin-1 ile rekabet eder. Bu durumun sonucunda endotelial bariyer fonksiyonu azalır ve inflamasyon artar (152).

Plazma anjiyopietin -2 düzeyinin Kardiyopulmoner baypasın erken döneminde arttığı gösterilmiştir (153). Kardiyopulmoner baypası takiben artmış plazma anjiyopietin-2 seviyeleri, uzamış mekanik ventilasyon ve akut böbrek hasarı ile ilişkilidir (154, 155). Bununla birlikte deneysel bir çalışmada kardiyopulmoner baypas esnasında ve sonrasında anjiopietin-1'i taklit eden bir madde ile Tie2 hedef alındığında akciğer vasküler sızıntısının azaldığı ve in vivo mikro dolaşım perfüzyonunun korunduğu gösterilmiştir (150).

2.27. İlgili Araştırmalar

Aydın ve arkadaşları (2016) kardiyak cerrahi girişim uygulanan erişkin hastalarda Histidin-Triptofan Ketoglutarat (Custodiol) solüsyonu ve kan kardiyoplejisinin etkilerini araştırmışlardır. İnotrop kullanımı, intraaortik balon pompa kullanımı, strok ve mortalite açısından her iki grup arasında herhangi bir fark saptanmamıştır (156). Ancak Custodiol grubunda 2 (%3) hastada akut böbrek yetmezliği tespit edilirken kan kardiyoplejisi grubunda 9 (%12, 5) hastada görülmüştür.

Kayıpmaz'ın (2016) konjenital kalp cerrahisi uygulanan hastalarda Bretschneider HTK kardiyopleji solüsyonu ile konvansiyonel kristaloid kardiyoplejisinin postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerini araştırdıkları çalışmalarında iki solüsyon arasında bir fark saptanmamış olup hastaların hiçbirinde akut böbrek hasarı saptanmamıştır (157).

Kim ve arkadaşlarının (2016) açık kardiyak cerrahi girişim uygulanan hastalarda del Nido kardiyopleji ve kan kardiyoplejisinin etkilerini araştırdıkları çalışmalarında her iki grupta da %10, 3 oranında akut böbrek yetmezliği saptanmıştır (158). Ayrıca solunum komplikasyonu del Nido kardiyopleji grubunda (% 2, 6) kan kardiyoplejisi grubuna (%5, 1) göre daha düşük saptanmış olmasına rağmen aradaki fark anlamlılık düzeyine ulaşamamıştır.

Hamad ve arkadaşları (2017) eş zamanlı primer aort kapağı replasmanı ve CAGG geçiren hastalarda del Nido kardiyoplejisi ve kan kardiyoplejinin etkilerini değerlendirmişlerdir (90). Çalışmanın sonucunda kardiyopulmoner baypas süresi ve kros-klemp süresinin del Nido kardiyopleji grubunda daha kısa olduğu saptanmıştır. Postoperatif kreatinin düzeyi her iki grupta benzer bulunmuştur. Akut böbrek yetmezliği, atriyal fibrilasyon, akut solunum yetmezliği, geçici iskemik atak dahil olmak üzere postoperatif komplikasyon sıklığı ve yoğun bakım ünitesinde ve toplam hastanede kalış süresinde herhangi bir fark gözlenmemiştir.

Lafçı ve arkadaşları (2018) minimal invaziv aort kapak replasmanı uygulanan hastalarda del Nido kardiyopleji solüsyonu, kan kardiyoplejisi ve St. Thomas kardiyopleji solüsyonunun biyokimyasal etkilerini karşılaştırdıkları çalışmalarında del Nido kardiyopleji grubunda, diğer iki gruba göre, daha az inotropik ajan kullanılmış olmakla birlikte farkın anlamlı olmadığını tespit etmişlerdir (159). Bu çalışmada ayrıca tiroid, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının her üç grupta da benzer olduğu bulunmuştur. Çalışmanın sonucunda yazarlar del Nido kardiyopleji solüsyonunun açık kalp ameliyatında miyokardiyal koruma ve biyokimyasal parametreler yönünden kan kardiyopleji ve St. Thomas kardiyopleji solüsyonlarına güvenli bir alternatif olduğunu öne sürmüşlerdir.

Panigrahi ve arkadaşları (2018) pediatrik yaş grubunda kardiyak cerrahi geçiren hastalarda del Nido kardiyoplejisinin miyokardiyal koruma etkisini değerlendirmişlerdir (160). Kıyaslama konvansiyonel kan kardiyopleji solüsyonu ile yapılmıştır. Her iki grubun demografik özellikleri, kardiyopulmoner baypas süresi ve aortik klemp süresi benzermiş. Troponin I ve kreatin kinaz MB'de zamana bağlı değişikliklerde fark saptanmamıştır. Bununla birlikte del Nido kardiyopleji grubunda ihtiyaç duyulan kardiyopleji miktarının daha düşük, kardiyopulmoner baypas esnasında allojenik kan tüketiminin daha az, spontan kardiyak ritmin devamının daha hızlı sağlandığı ve ilk 24 saatte daha az inotropik ilaç desteği gereksinimi tespit edilmiştir.

Urcun'un (2018) kardiyak cerrahi girişim geçiren erişkin hastalarda del Nido kardiyopleji ve soğuk kan kardiyoplejisi kullanımının etkilerini değerlendirdiği çalışmasında del Nido kardiyopleji grubunda daha kısa kros-klemp ve kardiyopulmoner baypas süresi ile daha düşük defibrilasyon oranı tespit edilmiştir (161). Bununla birlikte iki grup arasında postoperatif komplikasyon oranı açısından fark saptanmamıştır.

Üstel ve arkadaşlarının (2018) erişkin hastalarda kardiyopulmoner baypas esnasında uygulanmış olan modifiye del Nido kardiyoplejisi ile tam kan kardiyoplejisinin kalp ve böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerini değerlendirmişlerdir (162). Çalışmanın sonucunda kardiyopleji grupları arasında postoperatif inotrop ilaç kullanımı, pacemaker ve defibrilasyon ihtiyacı gelişimi arasında herhangi bir fark olmadığı saptanmıştır. Bununla birlikte sol ventriküle jeksiyon fraksiyon değişiminin del Nido kardiyopleji grubunda daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Çalışma süresi içinde her iki grupta postoperatif dönemde üre düzeyinin anlamlı olarak arttığı ve kan kardiyoplejisi grubunda bu artışın daha fazla olduğu gözlenmiştir. Ayrıca kan kardiyoplejisi grubunda postoperatif kreatinin artışının del Nido kardiyopleji grubuna göre daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Hastalar ve Veri Toplama

Araştırma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniğinde yapılmıştır. Mart 2019-Ağustos 2019 arasında toplanan 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırma prospektif randomize klinik bir çalışmadır. Çalışmaya 18-70 yaş aralığında, AKK süresi 40 dakika ve üstü elektif koşullarda opera edilen hastalar dahil edilmiştir. Çalışma dışı bırakma kriterleri şu şekilde belirtilmiştir; acil koşullarda ameliyata alınan hastalar, yüksek doz inotropik destek ile ameliyata alınan hastalar, akciğer ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar.

06.02.2019 tarih oturum 2019/02 Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırma ve Etik kurul onayı alındıktan sonra KSÜ Sağlık Bilimler Enstitü yönetim kurulu 13.03.2019 tarih ve 2019/16 sayılı kararı ile açık kalp cerrahisinde kullanılan iki farklı kardiyopleji yönteminin (Sıcak Kan kardiyopleji ve Del Nido solüsyonu) Akciğer ve

Böbrek fonksiyonları üzerine etkisi yüksek lisans tez konusunun <https://tez.yok.gov.tr/UlusalTezMerkezi/>nde hazırlanmakta olan tezler bölümüne girilerek eklenmesine karar verildi.

Çalışma KSÜ-BAP Araştırma Bütçesinden desteklenmiştir.

3.2. Çalışma Protokolü

Çalışmaya dahil edilen hastalar randomize olarak 20'şerli kişiler olarak iki gruba ayrıldı. Birinci çalışma grubu (Grup I;=20); Aortik kros klemp boyunca sıcak kan kardiyopleji verilerek kardiyak arrest sağlanan grup; ikinci çalışma grubu (Grup II; =20); Aortik kros klemp boyunca Del-nido solüsyonu verilerek kardiyak arrest sağlanan gruptur.

Çalışmaya hastalarda verilecek olan kardiyopleji seçimi (Del-Nido yada Sıcak Kan kardiyoplejisi) cerrahın tercihinine göre değil rastlantısal seçilmiştir.

İlk kan örneği CPB ' den önce, ikinci kan örneği sternum kapatılırken, üçüncü kan örneği postoperatif 1. Gün sabahı, dördüncü kan örneği postoperatif 2. Gün sabahı alınan kan örnekleri her bir hasta için 4 defa EDTA içermeyen tüplere 10 cc kan alındı. Sistatin-C ve Angiopoietin-2

(ANG-2) aktivitesinin ölçümü için tüm kan örnekleri 4000 devirde 10 dk santrifüj edilerek plazmalara ayrıldı. Plazma örneklerinde; Sistatin-C ve Angiopoietin-2 düzeylerini ölçmek için örnekler çalışma gününe kadar -20 C'de derin dondurucuda saklandı. Hedef hasta sayısına ulaşıldığında, bütün olarak çözülüp usulüne uygun olarak serum seviyeler çalışılmıştır.

Örnekleme periyodu.

- T-1: Operasyon öncesi
- T-2: Sternum Kapatılırken
- T-3: Postoperatif 1. Gün sabahı
- T-4: Postoperatif 2. Gün sabahı

3.3. Veriler

Bu çalışma için hazırlanmış takip formuna hastaların preoperatif değerlendirme, perioperatif değerlendirme ve postoperatif değerlendirme bilgileri kaydedildi.

Preoperatif değerlendirme

- Demografik bilgiler (yaş, cinsiyet, kilo)
- Primerkardiyak hastalığı
- Eşlik eden hastalıklar (DM, HT, PAH, Karotis arter hastalığı ve diğerleri)
- Olunum fonksiyon testi (FEV1:, FVC:, FEV1/FVC)
- Hemogram (Hb, Hct, Plt, Bk)
- Biyokimya (Glu, BUN, Kreatin, Na, K, AST, ALT)
- Kan gazı (PH, PO2, PCO2, SO2)

Perioperatif değerlendirme

- Yapılan kalp ameliyatı (CABGX4, AVR, MVR, MVR+triküspit annüloplasti gibi)
- CPB zamanı
- AKK zamanı

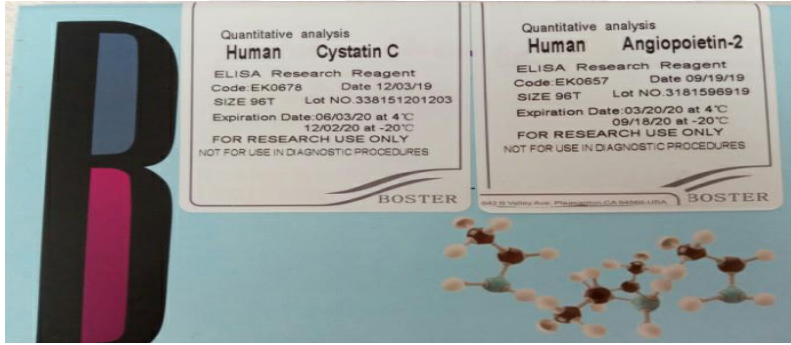
Postoperatif değerlendirme

- Mekanik ventilasyon süresi

- Pozitif inotropik estek (Dopamin, Dobutamin, Adrenalin, Noradrenalin) aldığı süre
- Çıkardığı idrar miktarı (0. Gün, 1. Gün ve 2. Gün)
- Hastanın yoğun bakıma geldiğinde alınan biyokimya değerleri
- Ekstübe edildikten 1 saat sonra alınan kan gazı değerleri
- 1. gün sabahı biyokimya ve kan gazı değeri (O2'li)
- 2. gün sabahı biyokimya ve kan gazı değeri (O2'siz)

Örneklemin çalışıldığı cihazlar

- Biyokimya ölçüm cihazı; Roche cobas c602
- Kan gazı ölçüm cihazı; nuve NF 800
- Sistatin C ve Angiopoietin-2 ölçüm cihazı;
- Thermo SCIENTIFIC MULTISKAN FC



Şekil 2. Örneklemin çalışıldığı kitler

3.4. Cerrahi Prosedür

3.4.1. Hipotermimin etkisi

Araştırma yapılan tüm hastalarda aynı anestezi ekibi tarafından aynı anestezi protokolü uygulanmıştır. Ameliyat öncesinde intravenöz yolla 0, 05 mg/kg midazolam ile premedikasyon yapıldı. Hastalar 5 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) ve pulse oksimetre ile monitörize edildi. İnvaziv arterial basınç monitörizasyonu için radial artere kateter takıldı. Hasta monitörizasyonu sonrası anestezi indüksiyonu isofluran ile yapıldı. Damar yolu ile anestezi indüksiyonu için 4mg/kg Tiyopental sodyum, 0, 1mg/kg midazolam, 10 mg/kg fentanil, 0, 1mg/kg rokuronyum bromür kullanıldı.

Hastalar kilolarına uygun endotrakeal entübasyon tüpü ile entübe edildikten sonra internal juguler vene 8F santral venöz katater yerleştirildi. Anestezi idamesi için 0, 1 mg/kg/saat Remifentanil infüzyonu ve 20 dakika aralıklarla 0, 025 mg/kg Roküronyum bromür ve 0, 04mg/kg Midazolam kullanıldı. Özofagial ısı probu vasıtasıyla vücut sıcaklığı takibi yapıldı. Perikardın açılmasıyla, kardiyopulmoner bypass öncesi 400 U/kg Heparin yapıldı ve aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) 480 sn ve üzeri olacak şekilde ayarlandı. KPB sonrasında heparin, protamin ile nötralize edildi. Hastalar, operasyon bitiminde entübe şekilde ve gerekli durumlarda inotrop desteği ile kardiyovasküler cerrahi yoğun bakım ünitesine alındı.

3.4.2. Cerrahi yöntem

Çalışma yapılan tüm hastalar aynı cerrahi ekip tarafından median sternotomi ile ameliyat edildi. Santral yol kullanılarak başlangıç ACT değerine göre 3-4mg /kg dozunda heparin verilip takiben 3dk sonra bakılan ACT değeri 450-650 saniye olduğunda arter ve venöz kanüller için purse dikişleri konuldu. Arter kanülü asendan aortaya, iki aşamalı venöz kanül ise sağ atriuma yerleştirildi. Eğer hastalara mitral kapak ve triküspit kapak ameliyatları yapıldıysa kaval venlere ayrı ayrı tek aşamalı venöz kanül yerleştirildi. Arter ve venöz kanüller hastaların hesaplanan BSA göre seçildi kanülasyon sonrası KPB başlatıldı. Operasyonun tamamlanmasıyla KPB sonlandırılıp dekanülasyon yapıldı. Kanama kontrolü yapıp hastaların sternumu kapatıldı.

3.4.3. Perfüzyon protokolü

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalarda, KPB için aynı roller pompa (STOCKERT C5 Heart-Lung Machine Germany) ve aynı membran oksijenatör (Medtronic Trillium Affinity Medtronic, USA) kullanıldı. Kliniğimizde açık kalp ameliyatı olan tüm yetişkin hastalar için aynı perfüzyon protokolü uygulanmaktadır. Pompanın prime solüsyonu standart olarak her hasta için 1500 cc Isolyte S, 1 ml/kg %20 mannitol, 30mEq/lit NaHC03, 1g sefazol ve 5000 U heparin kullanılarak hazırlandı. KPB başlatılmasıyla, aorta kros klemp konulup aorta yerleştirilen kanül ile antegrad yolla kardiyopleji solüsyonu verilerek diyastolik kardiyak arrest sağlandı. Hastaların hematokrit düzeyleri % 25-28 olacak şekilde ayarlandı. Perfüzyon sırasında düşük hematokrit düzeyi durumdan prime solüsyona eritrosit süspaniyonu eklendi. KPB 2, 2 – 2, 6 L/ m2/dk akımla ortalama kan basıncı 50-80 mmHg olacak şekilde başlatıldı. Hastaların vücut sıcaklığı

genellikle 30-32 °C de tutuldu. Fakat aort anevrizma cerrahisi yapılan hastalar 26-28 °C ye kadar soğutuldu KPB sırasında belirli aralıklarla ACT ve kan gazı takipleri yapıldı.

Kan gazları ayarlanırken pH-stat tekniği uygulandı. Sıvı ilavesi gerektiğinde Isolyte S eklendi. AKK kaldırıldıktan sonra eğer ventriküler fibrilasyon olmuşsa kalp defibrile edildi. Perfüzyondan ayrılmadan önce arter basıncı yeterli değilse inotropik ajan infüzyonu başlandı. Bu inotropik ajanlardan ilk tercih dopamin oldu. Eğer kalp hızı ve ritmi uygun değilse external pacemaker konuldu. Hastaların arter basıncı ve kalp ritmi stabil olduğunda vücut sıcaklıkları ve hemodinamileri uygun hale geldiğinde perfüzyon sonlandırıldı.

3.4.4. Kardiyopleji solüsyonu

Hastanenin açık kalp ameliyatı yapılan erişkin hastalarda son iki yıla kadar tam kan kardiyopleji solüsyonu kullanılırken, daha sonrasında yeni bir kardiyopleji protokolü olan Del

Nido solüsyonu kullanılmaya başlandı. Bu çalışma ile iki farklı kardiyopleji solüsyonunun hastaların klinik ve biyokimyasal parametrelerini ne ölçüde etkilendiğini prospektif randomize verilere dayanarak inceledik. Çalışma yapılan hastalar iki grupta incelendi. Her bir grup 20 hasta olmakla birlikte, birinci grup sıcak kan kardiyopleji solüsyonu verilen hasta grubu. İkinci grup ise Del Nido solüsyonu verilen hasta grubu olarak ayrıldı. Sıcak kan kardiyopleji solüsyonu verilen hasta grubunda kardiyoplejinin ilk indüksiyonu AKK sonrasında aort kökünden antegrad yolla sıcak (34 °C) olarak verilmiştir. Sıcak kan kardiyopleji solüsyonunun hazırlanışı 1000 ml kan içerisine 20 mEq potasyum kloridin (%7.5 KCl), 5 ml magnezyum sülfat (%15 MgSO₄), 5cc %30 dextroz, 5cc %20 mannitol olacak şekildedir. İdami dozları ise 800 ml kan içerisine 10 mEq potasyum klorid, 5 ml magnezyum sülfat eklenerek her 20 dakikada verilmiştir.

Del Nido solüsyonu verilen hasta grubunda da aynı şekilde ilk indüksiyon kardiyopleji aort kökünden antegrad olarak soğuk (+4 °C) olarak verilmiştir. Del Nido solüsyonu, 1000 ml Isolyte S içerisine 26cc potasyum klorid (%7, 5 KCl), 14cc magnezyum sülfat (%15 MgSO₄), 13cc sodyum bikarbonata (%8, 4 NaHCO₃), %2 lidokain 65 cc, kiloya 20 ml /kg olacak şekilde hazırlanır. Kliniğimizde elektrolit solüsyonu olarak Isolyte S kullanmaktayız.

Isolyte S solüsyonu 141 mEq/L sodyum, 5 mEq/L potasyum, 3 mEq/L magnezyum, 98 mEq/L klorid, 27 mEq/L asetat ve 23 mEq/L glukonat içerir. Çözeltinin osmolaritesinin 295 mOsm/litre ve pH'sı 7, 40'dır

Del Nido solüsyonu 1 kan: 4 kardiyopleji şeklinde verildi. Elektromanyetik sessizlik bozulmadıkça 60dk kadar tekrar doz verilmedi. Kros klemp süresi 90 dk'yı aşacağı düşünülen hastalarda 60.dk'da 600-800 ml ikinci doz 10 ml/kg'dan eklenerek verildi. Kardiyopleji solüsyonu içerikleri aşağıda tablo halinde verilmiştir.

Tablo 2. Kardiyopulmoner bypassta kullanılan kardiyopleji solüsyonlarının içerikleri

| SICAK KAN KARDİYOPELJİ | DEL-NİDO SOLÜSYONU |
|--------------------------|-------------------------------|
| 1000 cc kan içerisine | 1000 cc isolyte S içerisine |
| %7, 5 potasyum 20 mEq | %7, 5 potasyum 26cc |
| %20 mannitol 5cc | %20 mannitol 17cc |
| %15 magnezyum sülfat 5ml | %15 magnezyum sülfat 14 cc |
| %30 dextroz 5cc | %8, 4 NaHCO ₃ 13cc |
| | %2 lidokoin 6, 5cc |

4. BULGULAR

Çalışmaya açık kalp cerrahisi uygulanan toplam 40 hasta dahil edilmiştir. Bu hastalar del Nido kardiyopleji solüsyonu (n=20) ve sıcak kan kardiyoplejisi (n=20) uygulanan hastalar olmak üzere iki eşit gruba randomize edilmiştir. Bu iki gruptaki hastaların sosyodemografik ve klinik özellikleri ile yapılan ameliyatlara gruplara göre dağılımı Tablo 3'te sunulmuştur.

Tablo 3. Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri ile yapılan ameliyatlara gruplara göre dağılımı

| | | Grup | | | | |
|---------------|----------------|--------------|--------|------------------------|--------|----|
| | | del Nido | | Sıcak Kan Kardiyopleji | | |
| | | Ortalama ±SS | SS | Ortalama | SS | |
| Yaş (yıl) | | 55, 75 | 12, 56 | 62, 15 | 6, 88 | |
| Ağırlık (kg) | | 78 | 12, 97 | 79, 05 | 13, 45 | |
| Cinsiyet | Erkek | n (%) | 15 | 75 | 10 | 50 |
| | Kadın | n (%) | 5 | 25 | 10 | 50 |
| Ameliyat türü | ASS. AOR | n (%) | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | AVR | n (%) | 1 | 5 | 1 | 5 |
| | AVR(+)+C | n (%) | 0 | 0 | 1 | 5 |
| | AVR+ KABG | n (%) | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | AVR+MVR | n (%) | 2 | 10 | 0 | 0 |
| | BENTHAL L | n (%) | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | KABGX3 | n (%) | 5 | 25 | 4 | 20 |
| | KABGX4 | n (%) | 1 | 5 | 12 | 60 |
| | KABGX4(Y | n (%) | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | KABGX5 | n (%) | 2 | 10 | 1 | 5 |
| Ek hastalık | KABGX5 + | n (%) | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | MVR | n (%) | 1 | 5 | 1 | 5 |
| | MVR + AV | n (%) | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | MVR+AVR+ | n (%) | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | MVR+TRİ | n (%) | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | Belirtilmeye n | n (%) | 7 | 35 | 1 | 5 |
| | DM(+) | n (%) | 2 | 10 | 0 | 0 |
| | DM(+)/H | n (%) | 0 | 0 | 2 | 10 |
| | DM(+)/HT | n (%) | 2 | 10 | 5 | 25 |
| | DM(+)/İ | n (%) | 0 | 0 | 1 | 5 |
| DM(+)/OA | n (%) | 0 | 0 | 1 | 5 | |
| Ek hastalık | HT(+) | n (%) | 8 | 40 | 3 | 15 |
| | HT(+)+D | n (%) | 1 | 5 | 0 | 0 |
| | HT(+)+DM | n (%) | 0 | 0 | 4 | 20 |
| | HT(+)+P | n (%) | 0 | 0 | 1 | 5 |
| | HT(+)+PA | n (%) | 0 | 0 | 1 | 5 |
| | KAROTİS | n (%) | 0 | 0 | 1 | 5 |

SS: Standart sapma, n = Sayı, % = Yüzde, ASS. AOR: Asendan aort replasmanı, AVR: Aort valv replasmanı, MVR: Mitral valv replasmanı, KABG: Koroner arter baypas cerrahisi, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon

del Nido kardiyopleji solüsyonu uygulanan hastaların yaş ortalaması 55, 75 ± 12, 56 yıl, ortalama ağırlıkları 78 ± 12, 97 kg olup 15'inin erkek, 5'inin kadın olduğu tespit edilmiştir. Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastaların yaş ortalaması 62, 15±6, 88, ortalama ağırlıkları 79 ± 13, 45 kg olup 10'unun erkek, 10'unun kadın olduğu tespit edilmiştir.

del Nido kardiyopleji solüsyonu uygulanan hastaların 12 (%60)'sinde DM, 11 (%55)'inde HT olduğu görülmüştür. Dokuz hastada kalp kapak hastalığı, beş hastada üç damar hastalığı, üç hastada beş damar hastalığı ve üç hastada da beş damar hastalığı tespit edilmiştir.

Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastaların 13(%65)'ünde DM, 14 (%70)'ünde HT saptanmıştır. Üç hastada kalp kapak hastalığı, on iki hastada da dört damar hastalığı, dört hastada üç damar hastalığı ve bir hastada beş damar hastalığı olduğu tespit edilmiştir.

Açık kalp cerrahisi sonrası solunum fonksiyon testlerine (SFT) ait değerler karşılaştırıldığında, del Nido kardiyopleji solüsyonu uygulanan hastalarda FEV1 ve FVC değerlerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu görülmüştür (p<0.05). Diğer taraftan Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalarda FEV1/FVC oranının istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek olduğu görülmüştür (p<0.05) (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların solunum fonksiyon testlerine göre dağılımı

| | Grup | | | | |
|-----|----------|-------|--------------------------|------|---------|
| | del Nido | | Sıcak Kan Kardiyoplejisi | | P |
| | Ortalama | S S | Ortalama | S S | |
| FVC | 3, 40 | 1, 01 | 2, 55 | , 59 | 0, 003* |

FVC: Zorlu vital kapasite SS: Standart sapma Independent samples t test

*farklılık istatistiksel olarak anlamlı (p<0.05)

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait pH değerleri zamana göre anlamlı değişiklik göstermiştir (p<0, 05). Ayrıca iki grup arasında postoperatif 1. güne ait pH değeri anlamlı farklılık göstermiştir (p<0, 05).

Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait PO2 değerleri zamana göre anlamlı değişiklik göstermiştir (p<0, 05). Ayrıca iki grup arasında postoperatif 1. güne ait PO2 değeri anlamlı farklılık göstermiştir (p<0, 05).

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait PCO2 değerleri zamana göre anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0, 05). Bununla birlikte İki grup arasında preoperatif döneme ait PCO2 değeri anlamlı farklılık göstermiştir (p<0, 05).

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait SO₂ değerleri zamana göre anlamlı değişiklik göstermiştir (p<0, 05). Ayrıca iki grup arasında preoperative ve postoperatif döneme ait SO₂ değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır (p>0, 05).

Del-Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait sodium (Na) değerleri zamana göre anlamlı değişiklik göstermiştir (p<0, 05). Ayrıca iki grup arasında postoperatif 0., 1. ve 2. güne ait K değeri anlamlı farklılık göstermiştir (p<0, 05).

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait potasyum (K) değerleri zamana göre anlamlı değişiklik göstermiştir (p<0, 05). Ayrıca iki grup arasında postoperatif 1. güne ait K değeri anlamlı farklılık göstermiştir (p<0, 05).

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait kan üre nitrojen (BUN) ve kreatinin değerleri zamana göre anlamlı farklılık göstermemiştir (p>0, 05) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmaya katılan olgulara ait biyokimyasal değerlerin zamana göre dağılımı.

| | | Zaman | | | | | | | | |
|------------------|------------------------|-------------|-------|--------------|-------|---------------------|-------|---------------------|-------|--------|
| | | preoperatif | | postoperatif | | postoperatif 1. gün | | postoperatif 2. gün | | P |
| | | Ortalama | SS | Ortalama | SS | Ortalama | SS | Ortalama | SS | |
| pH | del Nido | 7,34 | 0,06 | 7,37 | 0,04 | 7,39 | 0,03 | 7,41 | 0,04 | 0,001* |
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | 7,34 | 0,05 | 7,35 | 0,04 | 7,37 | 0,04 | 7,39 | 0,06 | 0,035* |
| p | | 0,661 | | 0,077 | | 0,020* | | 0,13 | | |
| pO ₂ | del Nido | 99,06 | 53,92 | 109,25 | 34,19 | 94,32 | 21,52 | 86,79 | 30,73 | 0,284 |
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | 86,96 | 14,26 | 122,73 | 34,07 | 120,28 | 26,21 | 84,72 | 17,29 | 0,001* |
| p | | 0,338 | | 0,219 | | 0,001* | | 0,795 | | |
| pCO ₂ | del Nido | 38,5 | 5,44 | 37,58 | 4,58 | 37,54 | 4,9 | 39,05 | 4,77 | 0,719 |
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | 35,1 | 3,82 | 37,79 | 3,96 | 35,2 | 2,76 | 36,35 | 3,79 | 0,073 |
| p | | 0,028* | | 0,872 | | 0,07 | | 0,055 | | |
| SO ₂ | del Nido | 92,13 | 9,24 | 97,04 | 1,91 | 95,79 | 2,66 | 94,84 | 4,4 | 0,035* |
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | 95,19 | 2,85 | 97,17 | 1,71 | 96,93 | 2,02 | 94,88 | 3,06 | 0,006* |
| p | | 0,166 | | 0,822 | | 0,138 | | 0,974 | | |
| Na | del Nido | 139,8 | 2,69 | 137,47 | 4,36 | 138,85 | 3,99 | 134,4 | 5,67 | 0,001* |
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | 138,31 | 3,68 | 143,4 | 5,51 | 143,9 | 6,13 | 143,5 | 0 | 0,005* |
| p | | 0,153 | | 0,001* | | 0,004* | | 0,001* | | |
| K | del Nido | 4,25 | 0,5 | 3,94 | 0,49 | 4,19 | 0,47 | 3,88 | 0,28 | 0,029* |
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | 4,6 | 0,68 | 4,02 | 0,5 | 3,86 | 0,44 | 3,8 | 0,43 | 0,001* |
| p | | 0,068 | | 0,634 | | 0,030* | | 0,44 | | |
| BUN | del Nido | 19,96 | 12,69 | 20,85 | 10,72 | 21,98 | 8,82 | 23,9 | 9,13 | 0,664 |
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | 15,36 | 4,65 | 17,4 | 6,24 | 18,4 | 6,28 | 18,75 | 7,79 | 0,332 |
| p | | 0,136 | | 0,221 | | 0,147 | | 0,063 | | |
| Kreatinin | del Nido | 0,93 | 0,38 | 0,98 | 0,37 | 1,02 | 0,31 | 1 | 0,39 | 0,867 |
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | 0,87 | 0,3 | 0,9 | 0,4 | 0,92 | 0,36 | 0,93 | 0,31 | 0,946 |
| p | | 0,581 | | 0,531 | | 0,347 | | 0,54 | | |

SS: Standart sapma, Repeated Measures Anova; Independent samples t test; p:0, 05; pO₂: Kısmi oksijen basıncı, pCO₂: Kısmi karbondioksit basıncı, SO₂: Oksijen saturasyonu, Na: Sodyum, K: Potasyum, BUN: Kan üre azotu
*farklılık istatistiksel olarak anlamlı

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait ALT, kardiyopulmoner baypas ve aortik kros klemp süreleri arasında anlamlı değişiklik tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Diğer taraftan iki grup arasında hemoglobin, hematokrit, kan beyaz küre, platelet, ve glukoz düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p > 0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Çalışmaya katılan olgulara ait biyokimyasal değerlerin dağılımı.

| | del Nido | | Sıcak Kan Kardiyopleji | | p |
|----------------|----------|-------|------------------------|--------|--------|
| | Ortalama | SS | Ortalama | SS | |
| Hemoglobin | 13,54 | 1,84 | 12,55 | 3,35 | 0,257 |
| Hematokrit | 41,43 | 4,65 | 39,64 | 5,12 | 0,255 |
| Kan beyaz küre | 8,69 | 3,01 | 14,40 | 22,41 | 0,265 |
| Platelet | 238,75 | 63,40 | 261,95 | 104,11 | 0,400 |
| Glukoz | 132,05 | 57,03 | 181,37 | 115,22 | 0,094 |
| AST | 29,45 | 27,02 | 20,80 | 10,23 | 0,189 |
| ALT | 22,32 | 10,41 | 14,65 | 6,96 | 0,009* |
| KPB (dk) | 132,10 | 35,70 | 88,40 | 14,49 | 0,001* |
| AKK (dk) | 91,55 | 35,76 | 49,94 | 12,13 | 0,001* |

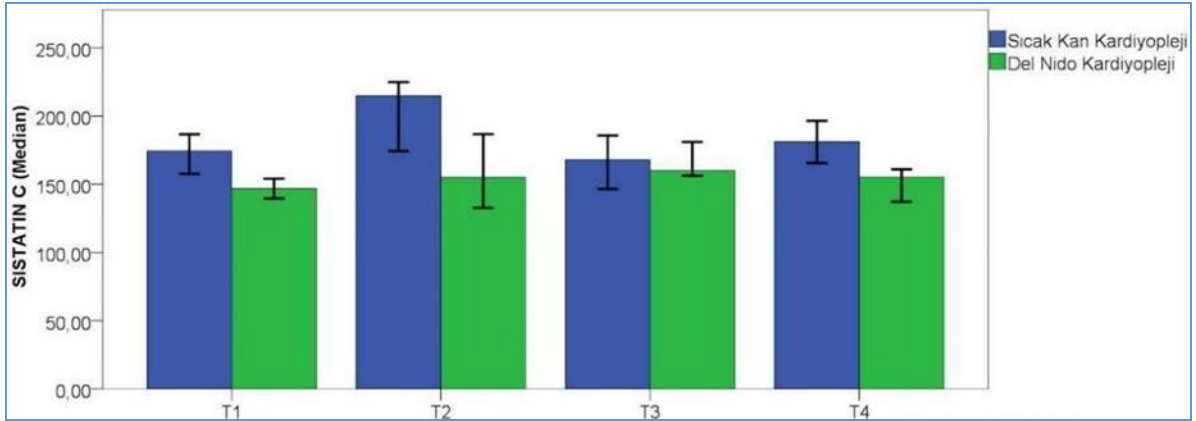
KPB: Kardiyopulmoner baypas süresi, AKK: aortik kros klemp süresi, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, SS: Standart sapma
Independent samples t test; $\alpha: 0,05$;
* $p < 0,05$, farklılık istatistiksel olarak anlamlı

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait sistatin C düzeyi değerlendirildiğinde; del Nido kardiyopleji solüsyonu grubuna ait preoperatif, postoperatif 0. ve 2. günlere sistatin C düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Diğer taraftan del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalara ait postoperatif 1. günde tespit edilen sistatin C düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$). Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalarda postoperatif 0. günde tespit edilen sistatin C düzeyinin preoperatif, postoperatif 1. ve 2. günden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p < 0,05$). del Nido kardiyopleji solüsyonu uygulanan hastalara ait preoperatif, postoperatif 0., 1 ve 2. günlerde tespit edilen sistatin C düzeyleri arasında anlamlı değişiklik olmadığı gösterilmiştir ($p > 0,05$) (Tablo 7 ve Şekil 3).

Tablo 7. Çalışmaya katılan olgulara ait sistatin C değerlerin dağılımı.

| | group | | | | | | p |
|--------------|------------------------|---------|-------------------------|-----------------------|---------|---------|----------|
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | | | Del Nido Kardiyopleji | | | |
| | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum | |
| T1_SISTATINC | 174,48 | 100,66 | 242,16 ^b | 146,92 | 98,75 | 198,75 | 0,001* |
| T2_SISTATINC | 214,73 | 120,47 | 250,08 ^{a,c,d} | 155,03 | 118,49 | 204,08 | P<0,001* |
| T3_SISTATINC | 168,05 | 113,51 | 203,20 ^b | 160,12 | 100,32 | 193,40 | 0,481 |
| T4_SISTATINC | 181,02 | 141,58 | 240,00 ^b | 155,22 | 111,16 | 211,16 | 0,011* |
| p | 0,001* | | | 0,247 | | | |

Friedman Test; Mann Whitney U test; $\alpha:0,05$; * gruplar arası farklılık anlamlı; ^aT1 ölçümleri ile farklılık anlamlı; ^bT2 ölçümleri ile farklılık anlamlı; ^cT3 ölçümleri ile farklılık anlamlı; ^dT4 ölçümleri ile farklılık anlamlı



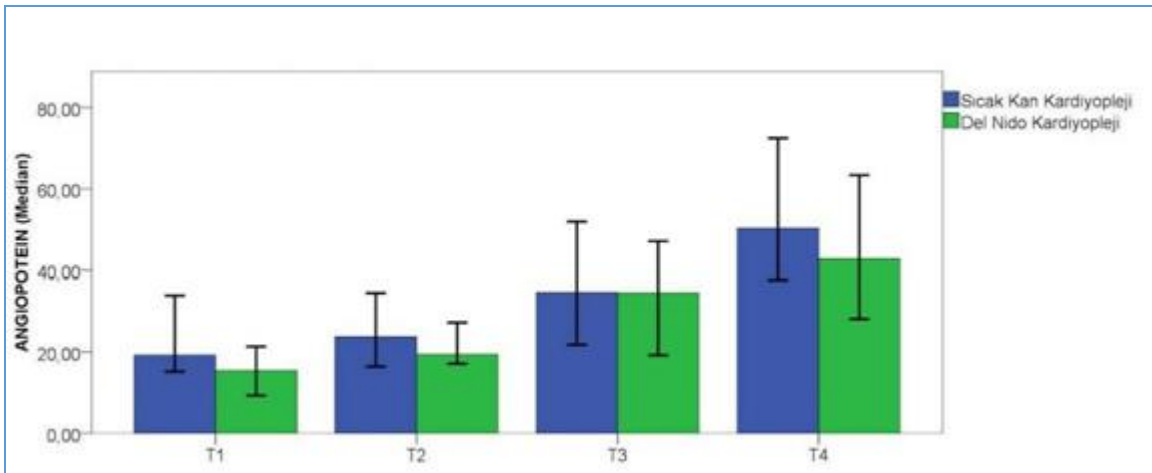
Şekil 3. Çalışmaya katılan olgulara ait sistatin C değerlerin dağılımı

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyopleji uygulanan hastalarda preoperatif, postoperatif 0., 1. ve 2. günlere ait anjiopietin-2 düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyoplejisi uygulanan hastalara ait anjiopietin-2 düzeyleri dönemlere göre değerlendirildiğinde; her iki grupta postoperatif 1. günde tespit edilen anjiopietin-2 düzeylerinin preoperatif dönemden anlamlı olarak daha yüksek olduğu ($p<0,05$) ve postoperatif

Tablo 8. Çalışmaya katılan olgulara ait angjiopietin-2 değerlerin dağılımı.

| | group | | | | | | p |
|----------------|------------------------|---------|-------------------------|-----------------------|---------|------------------------|-------|
| | Sıcak Kan Kardiyopleji | | | Del Nido Kardiyopleji | | | |
| | Median | Minimum | Maximum | Median | Minimum | Maximum | |
| T1_ANGIOPOTEIN | 19,27 | 9,50 | 85,29 ^{c,d} | 15,43 | 3,65 | 60,96 ^{c,d} | 0,123 |
| T2_ANGIOPOTEIN | 23,77 | 11,62 | 69,60 ^d | 19,44 | 10,39 | 87,78 ^d | 0,685 |
| T3_ANGIOPOTEIN | 34,65 | 10,07 | 110,19 ^{a,d} | 34,52 | 13,78 | 74,27 ^{a,d} | 0,978 |
| T4_ANGIOPOTEIN | 50,30 | 17,30 | 110,52 ^{a,b,c} | 42,77 | 19,10 | 78,94 ^{a,b,c} | 0,185 |
| p | P<0.001* | | | P<0.001* | | | |

Friedman Test; Mann Whitney U test; α :0,05; * gruplar arası farklılık anlamlı; ^aT1 ölçümleri ile farklılık anlamlı; ^bT2 ölçümleri ile farklılık anlamlı; ^cT3 ölçümleri ile farklılık anlamlı; ^dT4 ölçümleri ile farklılık anlamlı



Şekil 4. Çalışmaya katılan olgulara ait angjiopietin-2 değerlerin dağılımı

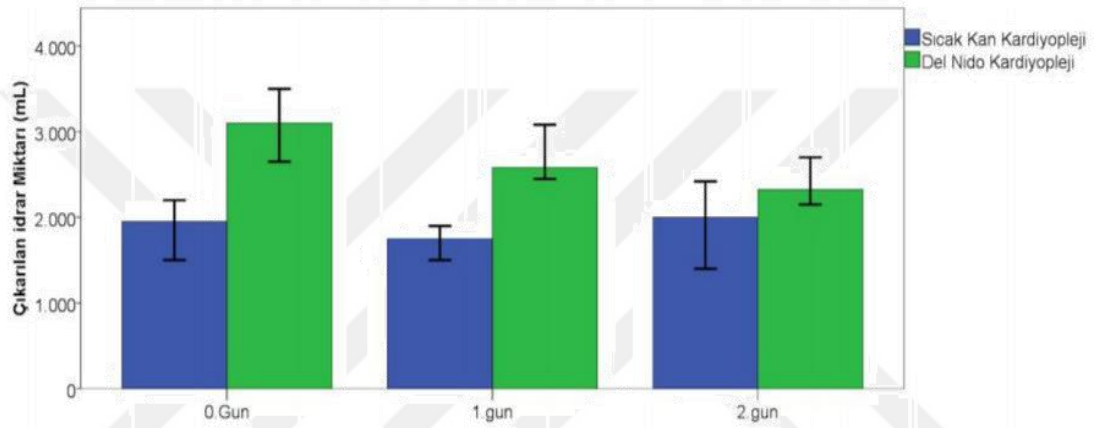
2. günde tespit edilen anjiopietin-2 düzeylerinin preoperatif, postoperatif 0. ve 1. günden anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmüştür ($p<0, 05$) (Tablo 8 ve Şekil 4).

del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyoplejisi uygulanan hastalar değerlendirildiğinde; postoperatif 0. ve 1. günlere ait idrar çıkış düzeyleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir ($p<0, 05$). Diğer taraftan postoperatif 2.güne ait idrar çıkış düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p>0, 05$). del Nido kardiyopleji solüsyonu uygulanan hastalara ait çıkarılan idrar miktarları dönemlere göre değerlendirildiğinde; postoperatif 0. güne ait idrar çıkış düzeyi postoperatif 1. ve 2. günlere ait çıkarılan idrar miktarlarına göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu göstermiştir ($p<0, 05$). Diğer taraftan Sıcak Kan Kardiyoplejisi uygulanan hastalara ait çıkarılan idrar miktarları preoperatif ve postoperatif dönemler arasında anlamlı değişiklik göstermemiştir ($p>0, 05$) (Tablo 9 ve Şekil 5).

Tablo 9. Çalışmaya katılan olgulara ait çıkarılan idrar miktarının dağılımı

| | Sıcak Kan Kardiyopleji | | Del Nido Kardiyopleji | | p |
|-----------------------|------------------------|---------|-----------------------|-----------------------|----------|
| | Mean | SD | Mean | SD | |
| Çıkarılan İdrar 0.gun | 1884,00 | 441,37 | 3090,50 | 790,79 ^{b,c} | p<0,001* |
| Çıkarılan İdrar 1.gun | 1739,50 | 410,58 | 2597,50 | 605,27 ^a | p<0,001* |
| Çıkarılan İdrar 2.gun | 2144,00 | 1006,41 | 2381,00 | 508,97 ^a | 0,253 |
| p | 0,169 | | 0,010* | | |

Tekrarlı ölçümlerde varyans analizi; Post-hoc:Tukey test; independent samples t test; Tamhane T2 Test; α :0,05; *gruplar arasındaki farklılık anlamlı; ^a0.gun ile farklılık anlamlı; ^b1. Gun ile farklılık anlamlı; ^c2. Gun ile farklılık anlamlı



Şekil 5. Çalışmaya katılan olgulara ait çıkarılan idrar miktarının dağılımı

Verilerin değerlendirilmesinde değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde tekrarlı ölçümler. Repeated Measures Anova; iki grup karşılaştırmaları Independent samples t test ile gerçekleştirildi. Normal dağılmayan değişkenlerde tekrarlı ölçümler friedman testi, iki grup karşılaştırmaları Mann Whitney u testi ile gerçekleştirildi. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak Kabul edildi. Verilerin istatistik parametreleri Mean, SD, Median, min ve max değerleri ile ifade edildi. Verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS versiyon 22 programından yararlanılmıştır.

5. TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinde miyokardın korunması son derece önemlidir. Kardiyopleji kullanılarak, miyokardın enerji metabolizmasını yavaşlatan kardiyak arrest yöntemi günümüzde oldukça sık kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan kardiyopleji solüsyonları, kalbi diastolde hızla durduran çeşitli kimyasal maddeler içerir (163). İskemik sürecin ardından, kros klempin alınması ile başlayan reperfüzyon aşaması ile birlikte kalp cerrahisi komplikasyonlarının belli bir derecede sorumlu olan “iskemi/reperfüzyon” hasarı meydana gelir (164).

Günümüzde, erişkin kalp cerrahisinde özellikle St. Thomas kardiyoplejisi solüsyonu ve kan kardiyoplejisi yaygın olmak üzere çeşitli solüsyonlar ile miyokardiyal koruma sağlanmaktadır. Bununla birlikte gerek literatürde gerekse klinik uygulamalarda bir kardiyoplejik solüsyonun diğerine göre üstünlüğü konusunda fikir birliği yoktur (86, 165). Üzerinde görüş birliği sağlanan konu, ideal bir kardiyopleji solüsyonunun güvenli, etkili ve uygulanması kolay, hızlı arrest ve uzun süreli koruma sağlayan, maliyet etkin özellikleri olmasıdır (77, 166).

Son yıllarda erişkin hastalarda del Nido kardiyopleji solüsyonu kullanımı giderek artmaktadır. Erişkin kalp cerrahisinde del Nido kardiyopleji solüsyonu minimal invaziv veyakompleks olmayan cerrahi işlemlerde kullanılmaya başlanmıştır. del Nido kardiyopleji solüsyonunun kullanımı ile ilgili yayınlar, etkili bir miyokardiyal koruma sağladığını göstermiş olmalarına rağmen özellikle kompleks kalp cerrahisi gibi işlemler ile ilgili veriler sınırlıdır (167).

Pediyatrik hastalarda del Nido kardiyopleji solüsyonu çözeltisinin kardiyoprotektif etkileri ile ilgili elde edilen bilgilere göre, del Nido kardiyopleji solüsyonu geri dönüşümsüz miyosit hasarına neden olan yüksek intraselüler kalsiyum düzeyine toleransı artırır (168). Erişkinlerde, del Nido kardiyopleji solüsyonunun miyokardda eşit olarak dağıldığı ve tek bir dozla yeterli koruma sağladığı öne sürülmüştür (78). Erişkinlerde del Nido kardiyopleji solüsyonunun kullanımı pediyatrik hastalarda olduğu kadar yaygın değildir ve bu nedenle erişkinlerde, bu solüsyonun özellikle akciğer ve böbrek fonksiyonu üzerindeki metabolik ve biyokimyasal etkileri hakkında çok az şey bilinmektedir. Bu nedenle, bu çalışma açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda del Nido kardiyopleji solüsyonu ve kan kardiyoplejisinin akciğer ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini araştırmayı amaçlamıştır.

Açık kalp cerrahisi esnasında hipotermi, enflamatuvar yanıt ve azalmış renal perfüzyon gibi faktörler nedeniyle değişik derecede böbrek hasarı gelişebilir (169).

Akut renal hasarın biyobelirteçleri (kreatinin ve üre) böbrek hasarına yanıt olarak yavaş bir şekilde artış göstermekle birlikte hafif akut renal yetmezlik durumuna duyarlı değildir ve böbrek dışı faktörlerden etkilenir. Kreatinin düzeyine dayanarak kardiyak cerrahi ile ilişkili akut böbrek hasarı tanısı, akut renal hasar başladıktan 2 ile 3 gün sonra konulabilir (170). Akut renal hasarı kardiyak cerrahi sonrası erken dönemde tespit edebilmek, böbrek hasarını azaltan ve böbrek fonksiyonunu koruyan önlemlerin alınmasına yardımcı olabilir. Renal fonksiyon bozukluğunda hızla artan, hafif dereceli akut renal hasarı tespit edebilen ve böbrek dışı faktörlerden daha az etkilenen sistatin C gibi spesifik biyobelirteçler araştırma konusudur. (171). Bu nedenle bu çalışmada postoperatif dönemde sadece serum kreatinin düzeyi ve idrarçıkışı takibi değil, aynı zamanda böbrek hasarını göstermede daha duyarlı olan sistatin C düzeyleri incelenmiştir.

Glomerüler düzeyde filtrasyona uğrayan, tübüler sekresyona veya reabsorbsiyona uğramadan metabolize olan sistatin C'nin, glomerüler filtrasyon hızında küçük değişiklikleri bile doğru bir şekilde gösterebileceği tespit edilmiştir (172). Serum kreatinin düzeyi ile kıyaslandığında, sistatin C düzeyinin glomerüler filtrasyon hızı ile daha yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (173). Serum sistatin C düzeyinin kardiyak cerrahi sonrasında akut renal hasar gelişme riski olan hastaları cerrahi girişimden 2 saat gibi kısa bir süre sonra ayırt edebildiği gösterilmiştir (174). Benzer şekilde bu çalışmada kan kardiyopleji grubunda sistatin C düzeyinin sternumun kapatılmasının hemen sonrasında anlamlı düzeyde yükseldiği gösterilmiştir. Literatür ile uyumlu olarak (174) bu çalışmada sistatin C düzeyinin erken postoperatif dönemde renal hasarın gelişeceği grubu işaret etmede başarılı olduğu ileri sürülebilir.

Kritik hastalardan oluşan bir çalışmada serum sistatin C'nin akut renal hasarı, kreatinine göre 1-2 gün önceden tespit edebildiği gösterilmiştir (175). Benzer şekilde, bu çalışmada postoperatif dönemde Sıcak Kan Kardiyoplejisi ve del Nido kardiyopleji uygulanan gruplarda kreatinin düzeyinin normal sınırlarda seyretmesine ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamasına rağmen operasyon sonunda ve postoperatif 2. günde del Nido kardiyopleji solüsyonu grubuna göre, Sıcak Kan Kardiyoplejisi uygulanan grupta sistatin düzeyinin anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Bu bulguya dayanarak Sıcak Kan Kardiyoplejisi grubunda 1-2 gün sonra böbrek hasarı tespit edileceği görüşü ileri sürülebilir.

Kiessling ve arkadaşlarının (176) kardiyak cerrahi girişim geçiren hastalarda pre- ve postoperatif serum sistatin C ölçümünün akut renal hasarın daha iyi saptanmasını sağlayıp

sağlamadığını sorguladıkları çalışmalarında serum sistatin C düzeyinin operasyonun sonunda, postoperatif 24. saatte ve 7. günde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar erken postoperatif dönemde serum sistatin C artışının akut renal hasarın öngörülmesinde yararlı bir biyobelirteç olduğunu, bununla birlikte preoperatif ve intraoperatif sistatin C düzeylerindeki artışının sadece sınırlı bir tanı ve tahmin değerine sahip olduğu sonucuna varmışlardır. Benzer şekilde bu çalışmada Sıcak Kan Kardiyoplejisi uygulanan grupta en yüksek sistatin C değeri cerrahi girişimin sonunda saptanmıştır. Bununla birlikte Kiessling ve arkadaşlarının (176) çalışmasından farklı olarak, bu çalışmada postoperatif 1. günden itibaren sistatin C düzeyinde tekrar düşüş olduğu görülmüş olup postoperatif 1. ve 2. gün saptanan sistatin C düzeyi ile preoperatif döneme ait saptanan değer arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu bulguya dayanarak akut renal hasarın erken tespit edilmesi amacıyla yönelik akut sistatin C düzeyinin operasyonun hemen sonrasında bakılması gerektiği sonucuna varılabilir.

Uçak ve Uncu'nun (177) KABG cerrahisinde del Nido kardiyopleji solüsyonu ve Sıcak Kan Kardiyoplejisi kullanımının etkinliğini ve klinik sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında iki grup arasında böbrek yetmezliği gelişimi açısından bir fark olmadığını saptamışlardır. Benzer şekilde Yerebakan ve arkadaşlarının (78) gerçekleştirmiş olduğu çalışmada kan kardiyoplejisi ve del Nido kardiyopleji solüsyonu grubu arasında benzer oranda böbrek yetmezliği saptanmıştır. Uçak ve Uncu'nun (177) çalışmasında böbrek yetmezliği tanısı idrar çıkış miktarına, Yerebakan ve arkadaşlarının (78) çalışmasında ise kreatinin düzeyine dayanarak konulmuştur. Yapılan bu çalışmanın avantajı ise böbreğin çalışma düzeyinin değerlendirilmesinde BUN, kreatinin, idrar çıkış miktarı ve sistatin C düzeyi olmak üzere dört parametre göz önünde bulundurulmuş olmasıdır. Bu çalışmada kan kardiyoplejisi ve del Nido kardiyopleji solüsyonu grubu arasında BUN ve kreatinin düzeyi arasında fark gözlenmemiştir. Bu sonuç Yerebakan ve arkadaşlarının (78) çalışması ile uyumludur. Diğer taraftan Uçak ve Uncu'nun (177) çalışmasından farklı olarak, bu çalışmada postoperatif 0. ve 1 günde çıkarılan idrar miktarı del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda daha fazla olduğu görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda sistatin C düzeyinin preop, postop 0, postop1 ve 2. günleri arasında farklılık göstermediği saptanırken, kan kardiyopleji grubunda ameliyattan hemen sonra yükseldiği saptanmıştır. Bu bulgulardan hareketle, bu çalışmada postoperatif dönemde del Nido kardiyopleji solüsyonunun renal koruma açısından daha etkin olduğu sonucuna varılabilir. Sistatin C'nin, renal fonksiyonların belirlenmesindeki bu etkilerinden yola çıkılarak GFR ve kreatinin ile birlikte ölçülmesi önerilmiş olsa da (178), rutin uygulamada kalp cerrahisi sonrası akut böbrek hasarının erken saptanmasında yaygın olarak

kullanıma geçilmemiştir (174). Mosa ve arkadaşlarının kardiyak cerrahi sonrası akut renal hasarın değerlendirilmesinde sistatin C'nin etkinliğini değerlendirdikleri çalışmalarında akut renal yetmezlik gelişen hastalarda kardiyak cerrahi girişim esnasında erken dönemde sistatin C düzeyinde önemli artış saptamışlardır (174). Bu çalışmada sıcak kardiyopleji uygulanan grupta sternumun kapatılması esnasında ölçülen sistatin C değerinin preoperatif dönemdeki düzeye göre anlamlı olarak arttığı saptanmıştır. Diğer taraftan del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda preoperatif ve postoperatif sistatin düzeyleri arasında anlamlı bir fark görülmemiştir. Bu sonuç kardiyak cerrahide kan kardiyopleji uygulanan hastalarda erken dönemde bir miktar böbrek hasarını işaret ederken, del Nido kardiyopleji solüsyonu uygulanan hastalarda erken dönemde böbrek hasarını daha da hafiflettiğini ortaya koymaktadır.

Lafçı ve arkadaşları, çalışmamızı destekler şekilde, kan kardiyoplejisi, del Nido kardiyopleji solüsyonu ve St. Thomas kardiyopleji solüsyonu alan tüm gruplarda üre ve kreatinin düzeyinin postoperatif dönemde daha yüksek olduğunu saptamışlardır (159). Bu çalışmada hem kan kardiyopleji verilen grupta hem del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda postoperatif dönemde plazma üre ve kreatinin düzeyi artmış olmakla birlikte bu fark anlamlılık sınırına ulaşmamıştır. Ayrıca bu çalışmada serum kreatinin düzeyi kan kardiyopleji grubunda erken dönemde böbrek hasarını saptamada yetersiz kalmıştır.

Çalışmamızdan farklı olarak, Üstel ve arkadaşlarının (162) kardiyopulmoner baypas yapılan erişkin hastalarda modifiye del Nido kardiyoplejisi ile kan kardiyoplejisinin kalp ve böbrek fonksiyonları üzerine olan etkisini değerlendirdikleri çalışmalarında kan kardiyopleji solüsyonu kullanılan hastalarda üre ve kreatinin düzeylerindeki artışın daha fazla olduğunu saptamışlardır. Bununla birlikte, bu çalışmayı destekler şekilde yazarlar del Nido kardiyopleji solüsyonunun postoperatif dönemde böbrek koruyucu etkisinin daha iyi olduğu sonucuna varmışlardır.

Kim ve ark. (158) erişkin kalp cerrahisinde del Nido kardiyopleji solüsyonunun etkinliğini araştırdıkları çalışmalarında postoperatif akut böbrek hasarını, serum kreatinin düzeyinin ameliyat öncesi değerine göre $>50\%$ artış göstermesi veya serum kreatinin düzeyinden bağımsız olarak renal replasman tedavisine duyulan ihtiyaç olarak tanımlanmıştır. Çalışmamızdan farklı olarak, Kim ve ark. (158) açık kalp ameliyatı geçiren erişkin hastalarda ameliyat sonrası erken dönemde akut böbrek yetmezliği insidansının (10% , 3) del Nido kardiyopleji solüsyonu ve kan kardiyoplejisi solüsyonu alanlara benzer olduğunu bildirmişlerdir.

Cerrahi girişimin neden olduğu sistemik enflamasyon genellikle kalp cerrahisi sonrası vasküler geçirgenliğin artmasına neden olur. Bu durumun sonucunda doku ödemi ve organ

disfonksiyonu meydana gelir ve hastaların yoğun bakım ünitesinde kalış süresi uzar. Son dönemde yapılan çalışmalar, Tie-2 reseptörü ve anjiyopöietinler tarafından düzenlenen reaksiyonların, endotelial vasküler geçirgenlik için önemli bir düzenleyici mekanizma olduğunu göstermişlerdir (179, 180). Yapılan çalışmalar ile, anjiyopöietin-2'nin sepsis ve akut akciğer hasarının şiddeti için bir biyobelirteç olduğu gösterilmiştir (181, 182). Yakın zamanda yapılan çalışmalar da, akut akciğer hasarı prognozunu öngörmeye bir biyobelirteç olarak anjiyopöietin-2'nin potansiyel rolü olduğu öne sürülmüştür (182, 183). Clajus ve arkadaşları kardiyopulmoner baypas kullanan kardiyak cerrahiden sonra anjiyopöietin-2 düzeylerinin yükseldiğini belirtmişlerdir (151). Bununla birlikte literatürde anjiyopöietin-2 düzeyinin açık kalp cerrahisi sırasında kullanılan farklı kardiyopleji türlerine göre değişimini gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle, bu çalışma açık kalp cerrahisinde kullanılan iki farklı kardiyopleji yönteminin (Sıcak Kan Kardiyoplejisi ve del Nido kardiyopleji solüsyonu) anjiyopöietin-2 seviyelerindeki değişikliklerin değerlendirilmesi üzerinden akciğer ve böbrek fonksiyonları üzerindeki etkisini incelemek için tasarlanmıştır.

Uchida ve arkadaşları (184) kardiyak cerrahi geçiren hastalarda anjiyopöietin-2 düzeyindeki postoperatif değişiklikleri araştırmışlardır. Araştırmacılar, çalışmamıza benzer şekilde, anjiyopöietin-2 düzeyinin operasyondan hemen sonra artmaya başladığını ve bu artışın postoperatif 1. günde devam ettiğini göstermişlerdir. Benzer şekilde bu çalışmada da anjiyopöietin-2 düzeyi postoperatif erken dönemde artmaya başlamış olup, postoperatif 1. ve 2. günde de artış devam etmiştir. Erken dönemdeki bu artışın endotel hücrelerinin yanıtı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (185). Bu bilgiler ışığında, çalışmamızda kalp cerrahisi sonrası erken dönemde anjiyopöietin-2 plazma seviyelerinde bir artış beklenmiştir. Ancak anjiyopöietin-2 artışının erken postoperatif dönemde artmasına rağmen, anlamlı bir artışın postoperatif birinci günde gerçekleştiği ve anjiyopöietin-2 seviyelerinin postoperatif ikinci günde daha fazla arttığı gözlenmiştir.

Jongman ve arkadaşları (186) kardiyak cerrahi sonrası anjiyopöietin-2'nin akut böbrek hasarı ile ilişkisini değerlendirdikleri araştırmalarında kardiyak cerrahi sonrası akut renal hasar gelişen hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek sistemik anjiyopöietin-2 plazma düzeyleri saptamışlardır. Akut renal hasar gelişen ve gelişmeyen iki grup arasında anjiyopöietin-2 düzeyi açısından anlamlı fark, postoperatif 1. ve 2. günde ortaya çıkmıştır. Çalışmamızda da benzer şekilde anjiyopöietin-2 artışı postoperatif birinci günde gözlenmemiş olup anjiyopöietin-2 seviyelerinin postoperatif ikinci günde giderek daha fazla arttığı saptanmıştır. Ayrıca bu çalışmada, anlamlı bir fark saptanmamış olmakla birlikte, del Nido kardiyopleji solüsyonu

grubuna göre kan kardiyoplejisi grubunda anjiopoietin-2 düzeyi operasyon tamamlandıktan hemen sonrasında, postoperatif 1 ve 2. günlerde daha yüksek saptanmıştır. Kumpers ve arkadaşları (185) akut böbrek hasarı olan 117 kritik hastayı incelemiş ve anjiopoietin-2 düzeylerinin böbrek hasarı şiddeti ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada, anjiopoietin-2 düzeyine dayanarak, kan kardiyoplejisi grubunda böbrek hasarı şiddetini daha fazla olduğu ileri sürülebilir. Uchida ve arkadaşları'nın (184) çalışmasında kreatinin düzeylerinin postoperatif 1 gündeki anjiopoietin-2 düzeyleri ile anlamlı derecede korele olduğu gösterilmiştir. Diğer taraftan bu çalışmada postoperatif 1. günde preoperatif döneme göre anjiopoietin-2 düzeyinde anlamlı artış olmasına rağmen aynı dönemde kreatinin düzeyinde artış saptanmamıştır. Bu bulgu Uchida ve arkadaşları'nın (184) çalışması ile uyumlu değildir.

Kardiyak cerrahi sonrası anjiopoietin-2 ölçümünün klinik uygulamalarda önemli yansımaları olabilir. Bu anlamda anjiopoietin-2 düzeyinin artışı, aşırı sıvı yüklenmesi konusunda uyarıcı bir faktör olarak algılanabilir. Yakın zamanda yapılan bazı deneysel araştırmalarda anjiopoietin-2 aktivitesini yarışmalı bir şekilde inhibe eden Tie-2 agonistlerinin sentetik mimetiklerinin etkinliği gösterilmiştir (187, 188). Bu mimetikler, septik şok modelinde ve endotoksin kaynaklı akciğer hasar modelinde pro-enflamatuar sitokin seviyelerini düşürmeden sonucu olumlu yönde etkilemişlerdir. Bu ilaçların etkinliklerini göstermelerinde ve organ fonksiyonlarını iyileştirilmelerinde vasküler geçirgenliği azaltmalarının etkisi olduğu ileri sürülmüştür (187). Bu bağlamda, artmış anjiopoietin-2 seviyeleri ile yansıtılan vasküler geçirgenliğin Tie-2 agonistlerinin sentetik mimetikleri ve iskemi/reperfüzyon hasarının önlenmesinde etkili olduğu gösterilmiş adrenomedüllin gibi vazoaaktif peptidler (189) ile artırılması gelecekte hastaları tedavi etmek için olası bir terapötik hedef olabilir.

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda morbidite ve mortalite riskinin kan gazlarının difüzyon yeteneğinde ve solunum fonksiyon test (SFT) değerlerinde düşüş ile orantılı olarak artış gösterdiği bildirilmiştir (190). Sarı ve arkadaşlarının (191) kardiyopulmoner baypas sırasında açığa çıkan mediatörler ve bu mediatörlerin solunum fonksiyonlarına etkisini araştırdıkları çalışmalarında postoperatif 4. saatte ve 24. saatte yapılan solunum fonksiyon testlerinde (FEV1 ve FVC) preoperatif dönemde elde edilen değerlere göre ciddi düşüş olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlar ışığında, çalışmamızda açık kalp cerrahisi sonrası SFT değerlerinde belli bir oranda azalmanın olduğu varsayılmakla birlikte, FEV1 ve FVC değerlerinin kan kardiyopleji grubunda daha düşük olması bu farkın kardiyopleji türünden kaynaklandığı ileri sürülebilir.

Bu çalışmada SFT ölçümleri (FEV1/FVC) ile restriktif tipte solunumsal bozukluk geliştiği belirlenmiştir. Bu bulgu İnönü ve arkadaşlarının (192) kalp cerrahisinin erken ve geç

solunum fonksiyonları üzerine etkisini değerlendirdikleri çalışmaları tarafından da desteklenmektedir. Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda postoperatif erken dönemde ortaya çıkan restriktif bozukluktan solunum kas güçsüzlüğünün sorumlu olduğu bildirilmiştir (193). Benzer şekilde bu çalışmaya katılan hastalarda tespit edilmiş olan restriktif tipte solunumsal bozukluğun sebebi açıklanabilir.

Açık kalp cerrahisi uygulanan hastalarda hipoksemi operasyondan sonra birkaç hafta devam edebilmektedir. Sing ve arkadaşları (194) KABG'li hastalarda postoperatif ikinci günde arter kanında parsiyel oksijen basıncı değerinin en düşük düzeyde olduğu, sonrasında artışa geçtiğini fakat postoperatif 8. günde hala ameliyat öncesi değerlere ulaşamadığını göstermişlerdir. Sing ve arkadaşlarının (194) çalışması ile uyumlu olarak, bu çalışmada da hem del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda hem de Sıcak Kan Kardiyoplejisi grubunda en düşük parsiyel oksijen basıncı değerleri postoperatif 2. günde görülmüştür. Bununla birlikte iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca bu çalışmada kan gazları değerlerinin (PaO₂, PaCO₂, SaO₂ ve pH) Ergün ve arkadaşlarının (195) çalışması ile uyumlu olarak her iki grupta operasyon öncesi ve sonrası dönemde normal sınırlar içinde olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada kan gazı değerlerinin postoperatif dönemde de normal sınırlar içinde olması hastalara verilen postoperatif bakımın iyi olması ile açıklanabilir.

Kritik hastalarda hiperglisemi sıklıkla görülür ve mortalite ve morbidite artışı ile ilişkilidir (196). del Nido kardiyopleji solüsyonu glikoz bazlı olmadığından, operasyon esnasındaki kan şekeri düzenlenmesinin bu solüsyonla kan kardiyoplejiden daha kolay olması beklenebilir (89). Timek ve ark. (89) KABG uyguladıkları hastalarında kardiyopulmoner baypasın sonlandırılması sonrasında kan glukoz düzeyini artırdığını ve daha fazla insülin infüzyonuna ihtiyaç duyulduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca del Nido kardiyopleji solüsyonu kullanımının kan kardiyoplejisine göre daha düşük glikoz seviyeleri ile sonuçlandığı tespit edilmiştir (89). Bu çalışmada da benzer şekilde kan kardiyopleji grubunda, anlamlılık sınırında olmaması ile birlikte, postoperatif glukoz düzeyinin daha yüksek düzeylerde olduğu görülmüştür. Operasyon esnasındaki kan şekeri düzeyinin kontrolü, sonradan ortaya çıkacak komplikasyonları öneleyebilmesi açısından önemli olabileceği için (197), delNido kardiyopleji solüsyonu ile sağlanan glisemik kontrol de klinik açıdan son derece önemlidir. Mevcut bulgulara dayanarak, kan şekeri seviyesindeki piklerin önlenebileceğini ve dekstroz bazlı kardiyopleji çözeltileri kullanılmadığında kan şekeri regülasyonunun sağlanabileceğini düşünüyoruz.

del Nido kardiyopleji solüsyonu, bileşenlerine bağlı olarak bazı avantajlar sunar. Dengeli baz çözeltisi olan PlazmaLyte, izo-osmolar (ozmolaritesi 294 mmol / L) olup fizyolojik bir pH'a

sahiptir. Fizyolojik doğası alyuvar fizyolojisini etkilemez (198). Kavala ve Türkyılmaz'ın (199) KABG ve mitral valv replasmanı uyguladıkları hastalarında kan kardiyoplejisi ve del Nido kardiyopleji solüsyonunun etkilerini değerlendirmişlerdir. delNido kardiyopleji solüsyonu grubunda daha yüksek Hgb ve Htc seviyeleri tespit edilmiştir. Kavala ve Türkyılmaz'ın (213) çalışması bu çalışma ile uyumlu değildir. Diğer taraftan çalışmamıza benzer şekilde Ad ve arkadaşlarının (200) KABG, kapak veya KABG/kapak cerrahisi uygulanan hastalarda del Nido kardiyopleji solüsyonunun sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında uygulanan kardiyopleji volümünün del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda daha az iken, postoperatif transfüzyon ve taburculuk esnasındaki hematokrit oranı her iki grup arasında benzer olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada del Nido kardiyopleji solüsyonu hemoglobin ve hematokrit düzeyleri kan kardiyopleji grubuna göre daha yüksek olmasına rağmen anlamlı düzeyde bir farklılık saptanmamıştır. Çalışmalardan elde edilen sonuçlar arasındaki farklılığın olası nedeni çalışmalara katılan hastaların demografik bilgileri ve yapılan cerrahi girişimlerin türlerinin aynı olmaması ile açıklanabilir.

Kardiyopulmoner baypas sırasında hemodilüzyon nedeniyle hiponatremi meydana gelebilir (201). Munoz ve arkadaşları (202) kardiyopulmoner baypas esnasında hiponatreminin morbidite ve mortalite riski ile ilişkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar serum sodyum seviyesinin 130 mEq/L'nin altında olması ile postoperatif inme riskindeki artış arasında ilişki saptamamışlardır (202). Bu çalışmada postoperatif 2. günde del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda saptanan hiponatremi hafif düzeyde olup Munoz ve arkadaşlarının (216) çalışması ile uyumlu olarak hiponatreminin yol açtığı bir komplikasyon izlenmemiştir.

Bahsedilen avantajları yanında del Nido kardiyopleji solüsyonu ile ilgili bazı endişeler halen yanıt bulamamıştır. Potasyumun koroner vazokonstriksiyona neden olabileceği ve miyokard iskemisini zorlaştırabileceği nedeniyle del Nido kardiyopleji solüsyonunun yüksek potasyum içeriği önemli bir konudur (203). Kavala ve Türkyılmaz'ın (199) çalışmasında postoperatif K düzeyleri, postoperatif 1. saatte del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda kan kardiyoplejisi grubuna göre daha düşük saptanırken postoperatif 24. saatteki K seviyeleri farklılık göstermemiştir. Bu çalışmada postoperatif 1. günde iki grup arasında potasyum düzeyi açısından fark saptanmasına rağmen Kavala ve Türkyılmaz'ın (199) çalışmasından farklı olarak her iki grupta da potasyum düzeyinin normal sınırlar içinde olduğu görülmüştür. Ayrıca del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda preoperatif ve postoperatif dönemlerde ölçülen potasyum değerleri arasında zamana göre anlamlı fark tespit edilmiş olmasına rağmen bu dönemlerin

hiçbirinde hiperpotasemi saptanmamıştır. Dolayısıyla bu çalışmada del Nido kardiyopleji solüsyonu kullanımı ile soruna yol açacak potasyum düzeyi gözlenmemiştir.

del Nido kardiyopleji solüsyonu kan kardiyoplejisine göre daha ucuzdur ve maliyet etkindir, çünkü her 20 dakikada bir uygulanan kan kardiyoplejisinden farklı olarak, aortikkros klemp süresi 120 dakikayı geçmediğinde tek bir doz olarak kullanılır (204). Tek doz del Nido kardiyopleji solüsyonu çözeltisinin uygulanması aortik kros klemp süresi açısından avantajlı görünmekle birlikte ameliyat süresini uzatan diğer faktörlerden dolayı bu sürede uzamalar olabilir. Bazı çalışmalar, aortik kros klemp süresinin del Nido kardiyopleji solüsyonu alan hastalarda diğer kardiyoplejik solüsyonları alanlardan daha kısa olduğunu bildirmiştir (86, 165). Buna karşın, yakın tarihli bir çalışma, del Nido kardiyopleji solüsyonunun aortik kros klemp süresini azaltmadığını göstermiştir (204). Bu çalışmada del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda kardiyopulmoner baypas ve aortik kros klemp süresinin daha uzun olduğu görülmüştür. Diğer taraftan Jongman ve arkadaşları'nın (1186) çalışmasında anjiopietin-2 düzeyinin kros klemp süresi ve kardiyopulmoner baypas süresi ile ilişkisinin olmadığını saptamışlardır. Benzer şekilde, bu çalışmada kan kardiyopleji ve del Nido kardiyopleji solüsyonu grupları arasında preoperatif ve ilgili postoperatif dönemler arasında anjiopoetin düzeyleri arasında fark saptanmamış olduğu bulgusundan yola çıkarak del Nido kardiyopleji solüsyonu grubunda saptanan daha uzun kardiyopulmoner baypas ve aortik kros klemp süresinin anjiopietin-2 düzeyi üzerinde herhangi bir etkisinin olmadığı ileri sürülebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak açık kalp cerrahisi sırasında del Nido kardiyopleji solüsyonunun kullanımının güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın sonucunda del Nido kardiyopleji solüsyonunun postoperatif dönemde renal koruma açısından daha etkin olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte bu çalışmada serum kreatinin düzeyinin erken dönemde böbrek hasarını saptamada yetersiz kaldığı görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada, endotelial vasküler geçirgenlik düzeyi hakkında uyarıcı bilgi verdiği bilinen anjiopietin-2 düzeylerinin erken postoperatif dönemde del Nido kardiyopleji solüsyonu uygulanan grupta daha düşük olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle del Nido kardiyopleji solüsyonunun endotel fonksiyonlarını koruma açısından sıcak kan kardiyoplejisi kadar güvenli olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada yer alan hasta sayısı sınırlı olup açık kalp cerrahisi sırasında del Nido kardiyopleji solüsyonunun kullanımı ile ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. Ayrıca açık kalp cerrahisinde kullanımının klinik öneminin belirlenmesinde ve postoperatif komplikasyonların saptanmasında sistatin C ve anjiopietin-2 ile ilgili daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Hirleman E, Larson DF. Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology. *Perfusion*. 2009; 23:311-22.
2. Abu-Omar Y, Ratnatunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury. *Perfusion* 2006; 21: 209-13.
3. Della Rocca G, Coccia C. Acute lung injury in thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol* 2013; 26: 40-6.
4. Kumar P, Shen Q, Pivetti CD, Lee ES, Wu MH, Yuan SY. Molecular mechanisms of endothelial hyperpermeability: implications in inflammation. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e19.
5. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised starling equation and theglycocalyx model of transvascular fluidexchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108: 384–94
6. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2009; 10:165–77.
7. Brindle NPJ, Saharinen P, Alitalo K. Signaling and functions of angiopoietin-1 in vascular protection. *Circ Res* 2006; 98:1014–23.
8. Fiedler U, Scharpfenecker M, Koidl S, Hegen A, Grunow V, Schmidt JM, et al. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 is stored in and rapidly released upon stimulation from endothelial cell Weibel-Palade bodies. *Blood* 2004; 103:4150–6.
9. Valentijn KM, van Driel LF, Mourik MJ, Hendriks GJ, Arends TJ, Koster AJ, et al. Multigranular exocytosis of Weibel-Palade bodies in vascular endothelial cells. *Blood* 2010; 116:1807–16.
10. Lee KW, Lip GY, Blann AD. Plasma angiopoietin-1, angiopoietin-2, angiopoietin receptor tie-2, and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes. *Circulation* 2004; 110:2355–60.
11. Scharpfenecker M, Fiedler U, Reiss Y, Augustin HG. The Tie-2 ligand angiopoietin-2 destabilizes quiescent endothelium through an internal autocrine loop mechanism. *J Cell Sci*. 2005; 118:771–80.
12. Bove T, Calabro MG, Landoni G et al. The incidence and risk of acute renal failureafter cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18:442-5.
13. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute renal failure: definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *rit Care* 2004; 8:R204–R212.

14. Carego L, Menon F, Angeli P, et al. Limitations of serum kreatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994; 154:201-205.
15. Zhang Z, Lu B, Sheng X, Jin N. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: A systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011; 58:356–365.
16. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al: Novel biomarkers early predict the severity of acute kidney injury after cardiac surgery in adults. *Ann Thor Surg* 2009, 88:124–130.
17. Matte GS, Nido PJD. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children’s Hospital. *Indian Journal of Extra-Corporeal Technology* 2012; 22(1):7-12.
18. Ikonomidis JS, Yau TM, Weisel RD, Hayashida N, Fu X, Komeda M, Ivanov J, Carson S, Mohabeer MK, Tumiati L, Dağ M. Optimal flow rates for retrograde warmcardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107:510-519.
19. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Hypothermia, circulatory arrest and cardiopulmonary bypass. *Kirklin/Barratt Boyes Cardiac Surgery. Third Edition. Philadelphia, Churchill Livingstone* 2003; 1, 66-130.
20. Jepson BM, Mackay-Bojack S, Moller JH. The First Cardiac Operation Using Cardiopulmonary Bypass. *Ann Thorac Surg* 2017; 103(4):e339-e340.
21. Passaroni AC, Silva MA, Yoshida WB. Cardiopulmonary bypass: development of John Gibbon's heart-lung machine. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2015; 30(2):235-45.
22. De Wall RA. The origins of open heart surgery at the University of Minnesota 1951 to 1956. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011; 142(2):267-9.
23. Dobson GP, Faggian G, Onorati F, Vinten-Johansen J. Hyperkalemic cardioplegia for adult and pediatric surgery: end of an era? *Front Physiol* 2013; 4:228. doi: 10.3389/fphys.2013.00228. eCollection 2013.
24. Gunnes S, Jynge P. Fundamentals of the Past: Cardioplegia: The First Period Revisited. In: *New Solutions for the Heart*, Eds: Podesser BK, Chambers DJ. Wien: Springer 2011, p. 15-40
25. Mentzer RM, Jahania MS, Lasley RD. Myocardial protection. *Cardiac Surgery In the Adult (Cohn LH). Third Edition. New York, McGraw-Hill Medical* 2008 Vol 1, 443-464.
26. Robert M, Mentzer, JR, et. Al, Myocardial Protection Chapter 15 *Cardiac Surgery in The Adult* 2007, 3rd Ed. Lawrence H. Cohn.
27. Pascual F, Coleman RA. Fuel availability and fate in cardiac metabolism: A tale of two substrates. *Biochim Biophys Acta* 2016; 1861(10):1425-33.
28. Wambolt RB, Henning SL, English DR, Dyachkova Y, Lopaschuk GD, Allard MF. Glucose utilization and glycogen turnover are accelerated in hypertrophied rat hearts during severe lowflow ischemia. *J Mol Cell Cardiol* 1999; 31:493–502.

29. Kouchoukos, N., et al., *Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass*. Kirklin/Barratt-Boyes Cardiac Surgery. Philadelphia, PA: Elsevier 2012: p. 150-2.
30. Kırallı K, Saçlı H. Coronary artery bypass surgery. In: Coronary Artery Disease. Assessment, Surgery, Prevention, Eds: Kırallı K. 2015, p: 147-178.Doi:10.5772/61404.
31. Bladergroen, M. Accelerated transmural gradients of energy compound metabolism resulting from left ventricular hypertrophy. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 1990. 100(4): p. 506-516.
32. Soares ROS, Losada DM, Jordani MC, Évora P, Castro-E-Silva O. Ischemia /Reperfusion Injury Revisited: An Overview of the Latest Pharmacological Strategies. *Int J Mol Sci* 2019; 20(20).
33. Eltzschig HK, Collard CD. Vascular ischaemia and reperfusion injury [published correction appears in *Br Med Bull* 2005; 73-74:139]. *Br Med Bull* 2004; 70:71–86.
34. Kirişçi M, Güneri B, Seyithanoğlu M, Kazancı Ü, Doğaner A, Güneş H. The protective effects of lycopene on ischemia/reperfusion injury in rat hind limb muscle model. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2020; 26:351-360.
35. Orrenius S, Burkitt MJ, Kass GE, Dypbukt JM, Nicotera P. Calcium ions and oxidative cell injury. *Ann Neurol* 1992; 32: S33-42.
36. Kilgore KS, Lucchesi BR. Reperfusion injury after myocardial infarction: The role of free radicals and the inflammatory response. *Clin Biochem* 1993; 26:359-370.
37. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation* 2002, 21; 105:2332-6.
38. Vinten-Johansen J. Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2004; 61:481-497.
39. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Cohen G, Borger MA, Mickle DA. Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2001; 71:1925-30.
40. Machin D, Allsager C. Principles of cardiopulmonary bypass. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain* 2006; 6(5):176-181.
41. Stoney WS. Evolution of cardiopulmonary bypass. *Circulation* 2009; 119(21):2844-2853.
42. Wagner G, Schlanstein P, Fiehe S, Kaufmann T ve ark. A novel approach in extracorporeal circulation: individual, integrated, and interactive heart-lung assist. *Biomed Tech (Berl)* 2014; 59(2):125–33.
43. Weisse AB. Cardiac surgery: a century of progress. *Texas Hear Inst J* 2011; 38(5):486–90.

44. Baehner T, Boehm O, Probst C, Poetzsch B ve ark. Cardiopulmonary bypass in cardiac surgery. *Anaesthesist* 2012; 61(10):846–56.
45. Barry AE, Chaney MA, London MJ. Anesthetic management during cardiopulmonary bypass: a systematic review. *Anesth Analg* 2015; 120(4):749–69.
46. Rigg L, Searles B, Darling EM. A 2013 survey on pressure monitoring in adult cardiopulmonary bypass circuits: modes and applications. *J Extra Corpor Technol* 2014; 46(4):287–92.
47. Sarıbülbül O. Açık Kalp Makinası, Ekstrakorporeal Dolaşım. Ed: Duran E, Kalp ve Damar Cerrahisi. s. 1056. 1. Baskı, Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul, 2004.
48. Sarkar M, Prabhu V. Basics of cardiopulmonary bypass. *Indian J Anaesth* 2017; 61(9):760-767.
49. Koçak T. Pulsatil perfüzyon. Türkiye klinikleri kalp damar cerrahisi, Ekstrakorporeal Dolaşım Özel Sayısı 1, 2004; 5:75.
50. Hachenberg T, Tenling A, Rothen HU, et al. Thoracic intravascular and extravascular fluid volumes in cardiac surgical patient. *Anesthesiology* 1993; 79:976.
51. London MJ. Colloids versus crytalloids in cardiopulmonary bypass. Pro: Colloids should be added to the pump prime. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4:401.
52. Rinder CS. Cardiopulmonary bypass principles and practice. Ed. Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. Hematologic effects of cardiopulmonary bypass. 2nd edition Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins 2000, 497.
53. Michler RE, Sandhu AA, Yang WL, Schwarz AE. Low-flow cardiopulmonary bypass: importance of blood pressure in maintaining cerebral blood flow. *Ann Thorac Surg* 1995; 60:525.
54. Rao V, Cohen G, Weisel RD, Shione N, Nonami Y, Carson S, Ivanov J, Borger MA, Cusimano RJ, Mickle DAG. Optimal flow rates for integrad cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115:226-235.
55. Rudiger A, Businger F, Streit M, Schmid ER, Maggiorini M, Follath F. Presentation and outcome of critically ill medical and cardiac-surgery patients withacute heart failure. *Swiss Med Wkly* 2009, 139:110-116
56. Buckberg GD: Myocardial protection duringadult cardiac operations. Glenn's thoracicand cardiovascular surgery. 5th ed. editor, Arthur E.Baue. Prentise Hall 1991, 1417-1441.
57. Bonchek LI, Burlingame MW, Vazales BE, Lundy EF, Gassman GJ. Applicability of noncardioplegic coronary bypass to high-risk patients: Selection of patients, technique, and clinical experience in 3000 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:230-7.
58. Raco L, Mills E, Millner RJ. Isolated myocardial revascularization with intermittent aortic cross-clamping: Experience with 800 cases. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:1436; 1439.

59. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacol Ther* 2010; 127:41-52.
60. Molina, JE. Cardiopulmonary bypass and cardioplegia. In *Handbook of Cardiac Anatomy, Physiology and Devices* (pp. 371-383). Humana Press, 2005
61. Hayashida N, Ikonomidis JS., Weisel, RD, et al. The optimal cardioplegic temperature. *Ann Thorac Surg* 1994; 58, 961-971.
62. Careaga G, Salazar D, Téllez S, Sánchez O, Borrayo G, Argüero R. Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery patients. *Arch Med Res* 2001; 32:296-9.
63. Groenewoud, A.F. and Thorogood, J. A preliminary report of the HTK randomized multicenter study comparing kidney graft preservation with HTK and Eurocollins solutions. *Transplant Int.* 1992; 5(Suppl I), 429-432.
64. Human, P.A., Holl, J., Vosloo, S., et al. Extended cardiopulmonary preservation: University of Wisconsin solution versus Bretschneider's cardioplegic solution. *Ann Thorac Surg* 1993; 55, 1123-1130.
65. Reichenspurner, H., Russ, C., Uberfuhr, P., et al. Myocardial preservation using HTK solution for heart transplantation. A multicenter study. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 7, 414-419.
66. Preusse CJ. Custodiol Cardioplegia: A Single-Dose Hyperpolarizing Solution *J ExtraCorp Technol* 2016; 48(2):15-20.
67. Piper H.M. The calcium paradox revisited: An artefact of great heuristic value. *Cardiovascular Research* 2000; 45:123-127
68. Amrani M, Ledingham S, Jayakumar J, Allen NJ, Rothery S, Severs N, Yacoub M. Detrimental effects of temperature on the efficacy of the University of Wisconsin solution when used for cardioplegia at moderate hypothermia. Comparison with the St. Thomas Hospital solution at 4 degrees C and 20 degrees C. *Circulation* 1992; 86: 280-8.
69. Yamamoto H ve Yamamoto F. Myocardial protection in cardiac surgery: A historical review from the beginning to the current topics. *General Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013; 61(9):485-496.
70. Guru V, Omura J, Alghamdi AA, Weisel R ve ark. Is blood superior to crystalloid cardioplegia? A meta-analysis of randomized clinical trials. *Circulation* 2006; 114: 331-338.
71. Yau TM, Weisel RD, Mickle DA, Ivanov J ve ark. Optimal delivery of blood cardioplegia. *Circulation* 1991; 84:380-8.
72. Baikoussis NG, Papakonstantinou NA, Verra C, Kakouris G, Chounti M, Hountis P, Dedeilias P, Argiriou M. Mechanisms of oxidative stress and myocardial protection during open-heart surgery. *Ann Card Anaesth* 2015; 18(4):555-64.

73. Munch F, Purbojo A, Kellermann S, Janssen C ve ark. Improved contractility with tepid modified full blood cardioplegia compared with cold crystalloid cardioplegia in a piglet model. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 48(2):236–43.
74. Nakamura T, Kashimoto S, Oguchi T, et al. Hydroxyl radical formation during inhalation anesthesia in the reperfused working rat heart. *Can J Anaesth* 1999; 46: 470-475.
75. Talwar S, Jha AJ, Hasija S, Choudhary SK, Airan B. Paediatric myocardial protection-strategies, controversies and recent developments. *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2013; 29(2):114-123.
76. Rebeyka I, Hanan S, Borges M, et al. Rapid cooling contracture of the myocardium. The adverse effect of prearrest cardiac hypothermia. *The journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1990; 100(2):240-249.
77. Ota T, Yerebakan H, Neely RC, Mongero L ve ark. Short-term outcomes in adult cardiac surgery in the use of del Nido cardioplegia solution. *Perfusion* 2016; 31(1):27-33.
78. Yerebakan H, Sorabella RA, Najjar M, Castillero E, Mongero L, Beck J, et al. del Nido cardioplegia can be safely administered in high-risk coronary artery bypass grafting surgery after acute myocardial infarction: a propensity matched comparison. *J Cardiothorac Surg* 2014; 9:141.
79. Vistarini N, Laliberte E, Beauchamp P, Bouhout I ve ark. del Nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery. *Perfusion* 2017; 32(2):112–7.
80. O’Blenes SB, Friesen CH, Ali A, Howlett S. Protecting the aged heart during cardiac surgery: the potential benefits of del Nido cardioplegia. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2011; 141(3):762-770.
81. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, et al. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion* 2012; 27(2):98-103.
82. O’Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O’Blenes SB, Litz DS, Friesen CLH. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. *The Annals of Thoracic Surgery* 2009; 87(5):1517-1523.
83. Najjar M, George I, Akashi H, et al. Feasibility and safety of continuous retrograde administration of Del Nido cardioplegia: a case series. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2015; 10(1):176.
84. Ad N. del Nido cardioplegia: Ready for prime time in adult cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 637-638.
85. Sinha P, Jonas RA. Time for a randomized prospective trial of single dose del Nido cardioplegia solution in adults. *Perfusion* 2015; 0267659115608124.
86. Mishra P, Jadhav RB, Mohapatra CKR, Khandekar J, Raut C, Ammannaya GK, et al. Comparison of del Nido cardioplegia and St. Thomas Hospital solution: Two types of cardioplegia in adult cardiac surgery. *Kardiochir Torakochir Pol* 2016; 13: 295-299.

87. O'Donnell C, Wang H, Tran P, Miller S, Shuttleworth P, Boyd JH. Utilization of delnido cardioplegia in adult coronary artery bypass grafting - A retrospective analysis. *Circ J* 2019; 83(2):342-346.
88. Govindapillai A, Hua R, Rose R, Friesen CH, O'Blenes SB. Protecting the aged heart during cardiac surgery: Use of del Nido cardioplegia provides superior functional recovery in isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 940 –947.
89. Timek T, Willekes C, Hulme O, Himelhoch B, Nadeau D, Borgman A, et al. Propensity matched analysis of del Nido cardioplegia in adult coronary artery bypass grafting: Initial experience with 100 consecutive patients. *Ann Thorac Surg* 2016; 101: 2237 – 2241.
90. Hamad R, Nguyen A, Laliberté É, Bouchard D, Lamarche Y, El-Hamamsy I, Demers P. Comparison of del nido cardioplegia with blood cardioplegia in adult combined surgery. *Innovations (Phila)* 2017; 12(5):356-362.
91. Noyez L, Son VJA, Werf T, Knape JTA, Gimbrere J, Asten NJC, Lacquet LK, Flameng W. Retrograde versus antegrade delivery of cardioplegic solution in myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105:854-863.
92. Bhyana J, Kalmbach T, Booth FV, Mentzer M, Schimert G. Combined antegrade / retrograde cardioplegia for myocardial protection: A clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98:956-960.
93. Buckberg G.D. Antegrade cardioplegia, retrograde cardioplegia, or both? *Ann Thorac Surg* 1988; 45:589-590.
94. Kawasuji M, Tomita S, Yasuda T, Sakakibara N, Takemura H, Watanabe Y. Myocardial oxygenation during terminal warm blood cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1998; 65:1260-1264.
95. Kaukoranta PK, Lepojarvi MVK, Kiviluoma KT, Ylitalo KV, Peuhkurinen KJ. Myocardial protection during antegrade versus retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:755-761.
96. Teoh KH, Ivanov J, Weisel RD, et al. The surgical management of unstable angina: A clinical trial of warm induction glutamate-aspartate blood cardioplegia for urgent revascularization. In *Abstracts of the American Association for Thoracic Surgery*. Toronto, Ontario, Canada, 87:1990
97. Teoh KH, Mickle DAG, Weisel RD, et al. Improving myocardial metabolic and functional recovery after cardioplegic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95:788-98.
98. McGiffin DC, Kirklin Ki. Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. in Sabiston DC, Jr., Spencer FC. *Surgery the Chest*. 61h ed, 1995 Philadelphia: WB Saunders, 1256-1271.
99. Schmitt B, Bauersfeld U, Fanconi S. The effect of the N-mhyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on periorative brain injury in children undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: results of a pilot study. *Neuropediatr* 2007; 28(4):191-7.
100. Lan G. Postoperative Cognitive Dysfunction After Cardiac Surgery, *Chest* 2005; 128; 3664-3670

101. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C. Beginning, Ending Supportive Therapy for the Kidney I: Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813– 818.
102. Mao H, Katz N, Ariyanon W, Blanca-Martos L, Adýbelli Z, Giuliani A, Danesi TH, Kim JC, Nayak A, Neri M, Virzi GM, Brocca A, Scalzotto E, Salvador L, Ronco C. Cardiac surgery- associated acute kidney injury. *Cardiorenal Medicine* 2013; 3: 178-199.
103. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefs MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet*. 2005; 365:1231–1238.
104. Mazzeella V, Gallucci T, Tozzo C, Elli M, Chiavarelli R, Marino B, Cascianci C. Renal fuction in patients ndergoing cardiopulmonary bypass operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104:1625–1627.
105. Woo YJ, GardnerWoo YJ, Gardner TJ. Myocardial revascularization with cardiopulmonarybypass. In:CohnLH, EdmundsLH, eds.*Cardiacsurgeryintheadult*: 2003:581- 625. TJ. Myocardial revascularization with cardiopulmonary bypass. In: Cohn LH, Edmunds LH, eds. *Cardiac surgery in the adult* 2003; 581- 625.
106. Abraham VS, Swain JA. Cardiopulmonary bypass and the kidney. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, eds. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, pp. 382-391, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000.
107. Grayson AD, Khater M, Jackson M, Fox MA: Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:1829-1835.
108. Conlon PJ, Stafford-Smith M, WhiteWD, Newman MF, King S, Winn MP, Landolfo K. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158-1162.
109. Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 1998; 104:343–348.
110. Englberger L, Suri RM, Li Z, Casey ET, Daly RC, Dearani JA, Schaff HV. Clinical accuracy of RIFLE and acute kidney injury network (AKIN) criteria for acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Crit Care* 2011; 15:R16.
111. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597-1605.
112. Thakar CV, Worley S, Arrigain S, Yared JP, Paganini EP. Influence of renal dysfunction on mortality after cardiac surgery: Modifying effect of preoperative renal function. *Kidney Int* 2005; 67:1112-1119.

113. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 2010; 50: 811-818.
114. Taggart DP, el Fiky M, Carter R, et al: Respiratory dysfunction after uncomplicated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 56:1123-1128.
115. Speekenbrink R, van Oeveren W, Wildevuur C: Pathophysiology of cardiopulmonary bypass. In Golstein D, Oz M (eds): *Minimally Invasive Cardiac Surgery*, pp. 3-18, 2nd ed. Humana Press, Totowa, NJ 2004.
116. Hall RI, Smith MS, Rucker G. The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: Pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997; 85:766-782.
117. Menasche P, Edmunds LHJ: The inflammatory response. In: Cohn LH, Edmunds LH (eds): *Cardiac Surgery in the Adult*, pp. 349-360, 2nd ed. McGraw Hill, New York, 2003.
118. Milot J, Perron J, Lacasse Y, et al. Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *Chest* 2001; 119:884- 888.
119. Hill GE, Whitten CW, Landers DF. The influence of cardiopulmonary bypass on cytokines and cell-cell communication. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997; 11:367-375.
120. Ng CS, Wan S, Yim AP, et al. Pulmonary dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2002; 121:1269-1277.
121. MacNee W, Selby C. Neutrophil kinetics in the lungs. *Clin Sci (Lond)* 1990; 79:97-107.
122. Babik B, Asztalos T, Petak F, et al. Changes in respiratory mechanics during cardiac surgery. *Anesth Analg* 2003; 96:1280-1287.
123. Apostolakis E, Filos KS, Koletsis E, Dougenis D. Lung dysfunction following cardiopulmonary bypass 2010; 25(1):47-55.
124. Gilliland HE, Armstrong MA, Carabine U, et al. The choice of anesthetic maintenance technique influences the antiinflammatory cytokine response to abdominal surgery. *Anesth Analg* 1997; 85:1394-1398.
125. Galley HF, Dubbels AM, Webster NR. The effect of midazolam and propofol on interleukin-8 from human polymorphonuclear leukocytes. *Anesth Analg* 1998; 86:1289-1293.
126. Roytblat L, Talmor D, Rachinsky M, et al. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1998; 87:266-271.
127. Frohlich D, Rothe G, Schwall B, et al. Thiopentone and propofol, but not methohexitone nor midazolam, inhibit neutrophil oxidative responses to the bacterial peptide FMLP. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13:582-588.

128. Nakamura Y, Takemoto N, Kuroda H, Ohgi S. The advantages of normocalcemic continuous warm cardioplegia over low calcemic cardioplegia in myocardial protection. *Surg Today* 1999; 29(9):884-9.
129. Makman MH, Bilfinger TV, Stefano GB. Human granulocytes contain an opiate alkaloid-selective receptor mediating inhibition of cytokine-induced activation and chemotaxis. *J Immunol* 1995; 154:1323-1330.
130. Bussiere JL, Adler MW, Rogers TJ, et al. Cytokine reversal of morphine-induced suppression of the antibody response. *J Pharmacol Exp Ther* 1993; 264:591-597.
131. Heindl B, Conzen PF, Becker BF. The volatile anesthetic sevoflurane mitigates cardiodepressive effects of platelets in reperfused hearts. *Basic Res Cardiol* 1999; 94:102-111.
132. Brix-Christensen V, Tonnesen E, et al. Effects of anaesthesia based on high versus low doses of opioids on the cytokine and acute-phase protein responses in patients undergoing cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:63-70.
133. Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner K. Continuous positive airway pressure at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg* 2000; 91:522-527.
134. Luster AD. Chemokines—chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338:436-445.
135. Ranucci M, Soro G, Frigiola A, et al. Normothermic perfusion and lung function after cardiopulmonary bypass: Effects in pulmonary risk patients. *Perfusion* 1997; 12:309-315.
136. Mahmoud AB, Burhani MS, Hannef AA, et al. Effect of modified ultrafiltration on pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005; 128:3447-3453.
137. Huang H, Yao T, Wang W, et al. Continuous ultrafiltration attenuates the pulmonary injury that follows open heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003; 76:136-140.
138. Westerdahl E, Lindmark B, Almgren SO, et al. Chest physiotherapy after coronary artery bypass graft surgery—A comparison of three different deep breathing techniques. *J Rehabil Med* 2001; 33:79-84.
139. Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, et al. Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible? *Chest* 1995; 108:1551-1556.
140. Altmay E, Karaca P, Yurtseven N, et al. Continuous positive airway pressure does not improve lung function after cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2006; 53:919-925.
141. Chai PJ, Williamson JA, Lodge AJ, et al. Effects of ischemia on pulmonary dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:731-735.
142. Stevens LA, Coresh J, Greene T, Levey AS. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354(23):2473-83.

143. Christensson AG, Grubb AO, Nilsson JA, Norrgren K, Sterner G, Sundkvist G..Serumcystatin C advantageous compared with serum creatinine in the detection of mild butno severe diabetic nephropathy. *J Inter Med* 2004; 256, 510-8.
144. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LM, Newman AB, Stehman-Breen C, et al..Cystatin C and prognosis for cardiovascular and kidney outcomes in elderly persons without chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2006; 145, 237-46.
145. Singh D, Whooley MA, Ix JH, Ali S, Shlipak MG.. Association of cystatin C and estimated GFR with inflammatory biomarkers: the Heart and Soul Study. *Nephrol DialTransplant*, 2007; 22, 1087-92.
146. Peco-Antić A, Ivanišević I, Vulićević I, Kotur-Stevuljević J, Ilić S, Ivanišević J, Miljković M, Kocev N. Biomarkers of acute kidney injury in pediatric cardiac surgery. *Clin Biochem*. 2013; 46(13-14):1244-51.
147. Koyner JL, Bennett MR, Worcester EM, Ma Q, Raman J, Jeevanandam V, KaszaKE, O'Connor MF, Konczal DJ, Trevino S, Devarajan P, Murray PT. Urinary cystatin C as an early biomarker of acute kidney injury following adult cardiothoracic surgery. *Kidney Int*. 2008; 74(8):1059-69.
148. Basu K, Wong H. R, Krawczeski CD, et al. Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery. *Journal of the American College of Cardiology*, 2014; 64(25): 2753–2762.
149. Brudney CS, Gosling P, Manji M. Pulmonary and renal function following cardiopulmonary bypass is associated with systemic capillary leak. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2005; 19(2):188–92.
150. Dekker NAM, Veerhoek D, Koning NJ, van Leeuwen ALI, Elbers PWG, van den Brom CE, et al. Postoperative course of microcirculatory perfusion and endothelial glycocalyx shedding following cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia*, 2018.
151. Clajus C, Lukasz A, David S, Hertel B, Lichtinghagen R, Parikh SM, et al. Angiopoietin-2 is a potential mediator of endothelial barrier dysfunction following cardiopulmonary bypass. *Cytokine* 2012; 60:352–9.
152. Milam KE, Parikh SM. The angiopoietin-Tie2 signaling axis in the vascular leakage of systemic inflammation. *Tissue Barriers* 2015; 3(1–2):e957508.
153. Giuliano JS Jr, Lahni PM, Bigham MT, Manning PB, Nelson DP, Wong HR, et al. Plasma angiopoietin-2 levels increase in children following cardiopulmonary bypass. *Intens Care Med* 2008; 34:1851–1857.
154. Jongman RM, van Klarenbosch J, Molema G, Zijlstra JG, de Vries AJ, van Meurs M. Angiopoietin/Tie2 dysbalance is associated with acute kidney injury after cardiac surgery assisted by cardiopulmonary bypass. *PLoS One* 2015; 10(8):e0136205.
155. Hilbert T, Duerr GD, Hamiko M, Frede S, Rogers L, Baumgarten G, et al. Endothelial permeability following coronary artery bypass grafting: an observational study on the possible role of angiopoietin imbalance. *Crit Care* 2016; 20:51.

156. Aydın Ü, Kadiroğulları E, Şen O, Reyhancan A, Onan B, Bakır İ. Kan kardiyoplejisi ve Custodiol'un miyokard korunmasında etkinliklerinin karşılaştırılması. Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 14. Kongresi 3-6 Kasım 2016, Belek, Antalya.
157. Kayıpmaz Ç, Bretschneider HTK. Kardiyopleji solüsyonu ile konvansiyonel kristaloid kardiyopleji solüsyonunun konjenital kalp cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016.
158. Kim JS, Jeong JH, Moon SJ, Ahn H, Hwang HY. Sufficient myocardial protection of del Nido cardioplegia regardless of ventricular mass and myocardial ischemic time in adult cardiac surgical patients. J Thorac Dis 2016; 8(8):2004-10.
159. Lafçı A, Gökçınar D, Budak AB, McCusker K, Dağ O, Günaydın S. Minimal invaziv aort kapak replasmanı yapılan erişkin hastalarda del Nido kardiyopleji solüsyonu, kan kardiyoplejisi ve St. Thomas kardiyopleji solüsyonunun metabolik etkilerinin karşılaştırılması. Turk J Clin Lab 2018; 4: 260-265.
160. Panigrahi D, Roychowdhury S, Guhabiswas R, Rupert E, Das M, Narayan P. Myocardial protection following del Nido cardioplegia in pediatric cardiac surgery. Asia n Cardiovasc Thorac Ann. 2018; 26(4):267-272.
161. Urcun YS. Erişkin kardiyak cerrahide del Nido kardiyopleji ve soğuk kan kardiyoplejisi kullanımının kısa dönem sonuçlarının karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Türkiye Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.
162. Üstel E, Gençpınar T, Yılmaz M, Baltalarlı A. İki farklı kardiyopleji solüsyonu kullanılan olguların retrospektif değerlendirilmesi. Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 15. Kongresi 26-29 Ekim 2018, Belek, Antalya.
163. Buckberg GD, Athanasuleas CL. Cardioplegia: solution or strategies? Eur J Cardiothorac Surg 2016; 50:787-91.
164. Gorjipour F, Dehaki MG, Totonchi Z, Hajimiresmaiel SJ, Azarfarin R, Pazoki-Toroudi H, et al. Inflammatory cytokine response and cardiac troponin I changes in cardiopulmonary bypass using two cardioplegia solutions; del Nido and modified St. Thomas': a randomized controlled trial. Perfusion 2017; 32(5):394-402.
165. Pourmoghadam KK, Ruzmetov M, O'Brien MC et al. Comparing del Nido and Conventional Cardioplegia in Infants and Neonates in Congenital Heart Surgery. Ann Thorac Surg 2017; 103: 1550-56.

166. Rosenbloom M, Hancock M, Weinstock P, et al. Del Nido cardioplegia for an aortic valve replacement patient with cold agglutinins. *J Extra Corpor Technol* 2018; 50(3):187-188.
167. Gorgy A, Shore-Lesserson L. Del Nido cardioplegia should be used in all adults undergoing cardiac surgery: Con. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2019; 33:1791-1794.
168. Sorabella RA, Akashi H, Yerebakan H et al. Myocardial protection using del nido cardioplegia solution in adult reoperative aortic valve surgery. *J Card Surg* 2014; 29: 445-49.
169. Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.
170. McCullough PA, Bouchard J, Waikar SS, et al. Implementation of novel biomarkers in the diagnosis, prognosis, and management of acute kidney injury: executive summary from the tenth consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI). *Contrib Nephrol* 2013; 182:5–12.
171. Alge JL, Arthur JM. Biomarkers of AKI: a review of mechanistic relevance and potential therapeutic implications. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10:147–155.
172. Groesbeck D, Köttgen A, Parekh R, Selvin E, Schwartz GJ, Coresh J, Furth S: Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(6):1777–1785.
173. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma Concentrations of Systatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem* 2005; 51(2):321-327.
174. Mosa OF, Skitek M, Kalisnik JM, Jerin A. Evaluation of Serum Cysteine-Rich Protein 61 and Cystatin C Levels for Assessment of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery *Ren Fail* 2016; 38(5):699-705.
175. Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, Goring F, Pietruck F, Janssen O, Philipp T, Kribben A: Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004; 66:1115–1122.
176. Kiessling AH, Dietz J, Reyher C, Stock UA, Beiras-Fernandez A, Moritz A. Early postoperative serum cystatin C predicts severe acute kidney injury following cardiac surgery: a post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014; 9:10.
177. Uçak HA, Uncu H. Comparison of Del Nido and Intermittent Warm Blood Cardioplegia in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 25: 39–45.
178. Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: Incorporation into clinical practice. *Am J Kidney Dis* 2013; 62:595–603.

179. van Meurs M, Kumpers P, Ligtenberg JJ, et al: Bench-to-bedside review: Angiopoietin signalling in critical illness - a future target? *Crit Care* 2009; 13:207
180. Eklund L, Saharinen P: Angiopoietin signaling in the vasculature. *Experimental cell research* 2013; 319:1271-1280.
181. Orfanos SE, Kotanidou A, Glynos C, et al: Angiopoietin-2 is increased in severe sepsis: Correlation with inflammatory mediators. *Crit Care Med* 2007; 35:199-206.
182. Calfee CS, Gallagher D, Abbott J, et al: Plasma angiopoietin-2 in clinical acute lung injury: Prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med* 40:1731-1737 2012.
183. Agrawal A, Matthay MA, Kangelaris KN, et al: Plasma angiopoietin-2 predicts the onset of acute lung injury in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187:736-742.
184. Uchida T, Ito H, Yamamoto H, Ohno N, Asahara M, Yamada Y, Yamaguchi O, Tomita M, Makita K. Elevated Levels of Angiopoietin-2 as a biomarker for respiratory failure after cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 2014; 28(5), 1293–1301.
185. Kumpers P, van Meurs M, David S, Molema G, Bijzet J, Lukasz A, et al. Time course of angiopoietin-2 release during experimental human endotoxemia and sepsis. *Crit Care* 2009; 13: R64.
186. Jongman RM, van Klarenbosch J, Molema G, Zijlstra JG, de Vries AJ, van Meurs M. Angiopoietin/Tie2 dysbalance is associated with acute kidney injury after cardiac surgery assisted by cardiopulmonary bypass. *PLoS One* 2015; 10(8):e0136205.
187. Kumpers P, Gueler F, David S, et al. The synthetic tie2 agonist peptide vasculotide protects against vascular leakage and reduces mortality in murine abdominal sepsis. *Crit Care* 15:R261 2011
188. David S, Ghosh CC, Kumpers P, et al. Effects of a synthetic PEG-ylated Tie-2 agonist peptide on endotoxemic lung injury and mortality. *Am J Physiol Lung Cellular and Molecular Physiology* 2011; 300:L851-L862.
189. Kirişçi M, Guneş H, Koçarlan A, MD; Metin TÖ, Altıntaş Aykan D, Seyithanoğlu M, Doğaner A, Bayrak G, MD; Aksu E. Protective effects of adrenomedullin on rat cerebral tissue after transient bilateral common carotid artery occlusion and reperfusion. *Braz J Cardiovasc Surg* 2020; 35(3):314-22.
190. Ayres SM. *Textbook of critical care, assessment of pulmonary function in critically ill patient.* WB Saunders Company, Philadelphia, 1996.
191. Sarı S, Keskin H, Ergin M, Gümüşlü S, Şahin M, Genç Ge, Kemaloğlu C, Erdoğan A. Kardiyopulmoner bypass sırasında açığa çıkan mediatörler ve bunların solunum fonksiyonlarına etkisi. *Akd Tıp D* 2017; 3: 177-184.
192. İnönü H, Naseri E, Çelikel S, Pazarlı AC, Etikan İ. Kalp cerrahisinin erken ve geç pulmoner fonksiyonlar üzerine etkisi: Üç yıllık takip sonuçları. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 19(2):144-150.
193. van Belle AF, Wesseling GJ, Penn OC, Wouters EF. Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary artery bypass surgery. *Respir Med* 1992; 86:195-9.

194. Singh NP, Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, Teixeira LR, Light RW. Arterial blood gases after coronary artery bypass surgery. *Chest* 1992; 102:1337-41.
195. Ergün A, Şırlak M. Koroner arter grefleme ameliyatından önce ve sonra solunum fonksiyon testleri. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2003; 51(1):17-22.
196. Krinsley JS. Hyperglycemia is strongly associated with increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:1471-8.
197. Szekely A, Levin J, Miao Y. Impact of hyperglycemia on perioperative mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142:430–7.
198. Nardi P, Pisano C, Bertoldo F, Ruvolo G. New insights on the use of del Nido cardioplegia in the adult cardiac surgery. *J Thorac Dis* 2018; 10(suppl26):S3233-S3236.
199. Kavala AA, Turkyilmaz S. Comparison of del Nido cardioplegia with blood cardioplegia in coronary artery bypass grafting combined with mitral valve replacement. *Braz J Cardiovasc Surg* 2018; 33(5):496-504.
200. Ad N, Holmes SD, Massimiano PS, et al. The use of del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: A prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 155:1011-8.
201. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333:1260-6.
202. Munoz E, Briggs H, Tolpin DA, Lee VV, Crane T, Elayda MA, Collard CD, Pan W. Low serum sodium level during cardiopulmonary bypass predicts increased risk of postoperative stroke after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147(4):1351-1355.
203. Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, Simon R, Dominic C. del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery—scopes and concerns. *Perfusion* 2016; 31:6-14.
204. Vistarini N, Laliberté E, Beauchamp P et al. Del Nido cardioplegia in the setting of minimally invasive aortic valve surgery. *Perfusion* 2017; 32:112-17.
205. Hassantash SA, Mirpoor K, Afrakhteh M. Cardiac surgery in an Iranian teaching hospital: outcome and risk factors. *Asian CardiovascThorac Ann*.Dec 2004; 12(4):312-5.
206. D'Ancona G, Baillot R, Poirier B, Dagenais F, de Ibarra JI, Bauset R, Mathieu P, Doyle D. Determinants of GI Complications in Cardiac Surgery. *Tex Heart Inst J*. 2003; 30(4):280-5.
207. Senior JR. Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury—past, present, and future. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92(3):332–339.
208. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21(2):232–244.
209. Shen Z, Wang Z, Zhang J, Jing H. Hepatic injury in a rat cardiopulmonary bypass model. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2008; 7(1):18–22.

8. ŞEKİLLER DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Şekil 1: Kardiyopulmoner baypasın sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS), akciğer fonksiyon bozukluğu ve çoklu organ işlev bozukluğu sendromuna (MODS) yolaçması | 28 |
| Şekil 2: Örneklemin çalışıldığı cihazlar ve kitleler | 35 |
| Şekil 3: Çalışmaya katılan olgulara ait sistatin C değerlerin dağılımı | 43 |
| Şekil 4: Çalışmaya katılan olgulara ait angiopoietin-2 değerlerin dağılımı | 44 |
| Şekil 5: Çalışmaya katılan olgulara ait çıkarılan idrar miktarının dağılımı | 45 |



9. TABLOLAR DİZİNİ

| | |
|---|----|
| Tablo 1: Miyokardiyal koruma yöntemlerinin tarihçesi. | 5 |
| Tablo 2: Kardiyopulmoner bypassta kullanılan kardiyopleji solüsyonlarının içerikleri | 38 |
| Tablo 3: Olguların sosyodemografik ve klinik özellikleri ile yapılan ameliyatların gruplara göre dağılımı | 39 |
| Tablo 4: Olguların solunum fonksiyon testlerine göre dağılımı | 40 |
| Tablo 5: Çalışmaya katılan olgulara ait biyokimyasal değerlerin zamana göre dağılımı. | 41 |
| Tablo 6: Çalışmayakatılan olgulara ait biyokimyasal değerlerin dağılımı. | 42 |
| Tablo 7: Çalışmaya katılan olgulara ait sistatin C değerlerin dağılımı. | 43 |
| Tablo 8: Çalışmaya katılan olgulara ait angjiopietin-2 değerlerin dağılımı. | 44 |
| Tablo 9: Çalışmaya katılan olgulara ait çıkarılan idrar miktarının dağılımı | 45 |



10. EKLER

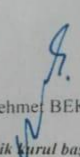
EK: ETİK KURUL ONAY FORMU

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

| | | | |
|----------------------------------|--|--|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI | Açık Kalp Cerrahisinde Kullanılan İki Farklı Kardiyopleji Yönteminin (Sıcak Kan Kardiyoplejisi Ve Del Nido Solüsyonu) Akciğer Ve Böbrek Fonksiyonları Üzerine Etkisi | | |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU | 24 | | |

| | | | | |
|-----------------------------|------------------|---|--|--|
| ETİK KURUL BİLGİLERİ | ETİK KURULUN ADI | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | | |
| | AÇIK ADRESİ: | KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Üzeri Aşağı Yerleşkesi 46000/ K.MARAS | | |
| | TELEFON | (0344)3003424 | | |
| | FAKS | (0344)3003409 | | |
| | E-POSTA | tipkaek@ksu.edu.tr | | |

| | | | | | |
|--|---|---|---------------------------------|---------------------------------------|--|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI | Prof.Dr. Alptekin YASIM | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI | Kalp ve Damar Cerrahisi AD | | | |
| | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ | KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ | | | |
| | VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI | | | | |
| | DESTEKLEYİCİ | KSÜ- BAP | | | |
| | PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için) | | | | |
| | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ | | | | |
| | ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ | FAZ 1 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 2 | <input type="checkbox"/> | | |
| | | FAZ 3 | <input type="checkbox"/> | | |
| FAZ 4 | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Gözlemsel ilaç çalışması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| Tıbbi cihaz klinik araştırması | | <input type="checkbox"/> | | | |
| In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları | | <input type="checkbox"/> | | | |
| İlaç dışı klinik araştırma | <input checked="" type="checkbox"/> | | | | |
| | - Kan, idrar ve doku gibi biyokimyasal, mikrobiyolojik ve patolojik materyaller ile yapılacak araştırma - Rutin muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilmiş materyaller ile yapılacak araştırma | | | | |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/> | ULUSAL <input type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> | |

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKEREÇİOĞLU
İmza: 

Not: Etik Kurul başkanı, imzasının vermediği her sayfaya imza atmalıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili | | |
|--|--|--|--|--|--|-------------|
| | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | 06.03.2018 | 02 | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> | | |
| DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER | Belge Adı | | Açıklama | | | |
| | ARAŞTIRMA BÜTÇESİ | <input checked="" type="checkbox"/> | KSÜ-BAP | | | |
| | BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU | <input type="checkbox"/> | yok | | | |
| | DİĞER: | <input checked="" type="checkbox"/> | Başvuru Dilekçesi, Başvuru Formu, Özgeçmişler, BGOF | | | |
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No: 20 | Tarih: 06.02.2019 | | Oturum: 2019/02 | | |
| | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmann/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmann/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. Kök Hücre, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve geleneksel tıp uygulamaları ve tıbbi ürünler ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınması gerekmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir. | | | | | |
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU | | | | | | |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI | | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu | | | | |
| BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI: | | | | | | |
| Unvanı/Adı/Soyadı | Uzmanlık Alanı | Kurumu | Cinsiyet | Araştırma ile ilişkisi | Katılım * | İmza |
| BASKAN Prof.Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU | Plastik, Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahisi | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr. Hafize ÖKSÜZ Üye | Anestezi ve Reanimasyon AD | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Prof.Dr. Mustafa GÖKCE Üye | Nöroloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç.Dr. Ahmet Çağrı AYKAN Başkan Yardımcısı | Kardiyoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doc. Dr. Dr. Can ACIPAYAM Üye | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | İZİNLİ |
| Doc. Dr. Dilek TÜZÜN Üye | İç Hastalıkları | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doc. Dr. Nursel YURTTUTAN Üye | Radyoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Doç. Dr. Nagihan BİLAL Bilgilendirmeden Sorumlu Üye | Kulak, Burun, Boğaz Hastalıkları | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Dr.Öğr. Üyesi Selma YAMAN Üye | Biyofizik | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Dr.Öğr. Üyesi Nadire ESER Üye | Farmakoloji | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | RAPORLU |
| Dr.Öğr. Üyesi Adem DOĞANER Üye | Biyostatistik | KSÜ Tıp Fakültesi | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | ARAŞTIRMACI |
| Uzm.Ecz. Dilara Algül DOKUMACI Üye | Eczacı | Dilara Eczanesi | E <input type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Öğl.Gör. Ahmet KARATUT Üye | Hukukçu | KSÜ Pazarcık MYO | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Sultani Mehmeti YAMAN Üye | Mühendis | Serbest | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| Hacı Ömer DOKUMACI Üye | Mühendis | Serbest | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/> | |
| SERH(VARSA) | | | | | | |

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Mehmet BEKERECİOĞLU
İmza:

11. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı Soyadı : Tuğba KÖROĞLU
Uyruğu : T.C
Doğum tarihi ve yeri : 29.11 1980 / OSMANİYE
Medeni hali : Evli
Telefon : 506 659 78 99
e-posta : tubaakkaya210407@gmail.com

Eğitim

| Derece | Eğitim Birimi | Mezuniyet Tarihi |
|---------------|--|------------------|
| Yüksek Lisans | KSÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü – Perfüzyon Teknikleri Tezli Yüksek Lisans | 2020 |
| Lisans | Çukurova Üniversitesi – Biyolojig | 2005 |

İş Denevimi

| Yıl | Yer |
|-----------|---|
| 2007-2016 | Osmaniye Özel Yeni Hayat Hastanesi - Perfüzyonist |

Yabancı Diller

İngilizce