

757865

T.C.  
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KALP DAMAR CERRAHİSİ  
ANABİLİM DALI

**MİYOKARDİYAL KORUMA AÇISINDAN EŞZAMANLI  
ANTEGRAD / VEN GREFT KARDİYOPLEJİSİNİN  
ANTEGRAD KARDİYOPLEJİ YÖNTEMİ İLE  
KARŞILAŞTIRILMASI**


UZMANLIK TEZİ

DR. MUSTAFA SAÇAR

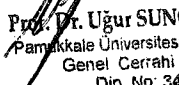
DENİZLİ 2004

İş bu çalışma jürimiz tarafından KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.


BAŞKAN

  
Doç. Dr. Ahmet BALTALARLI  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fak.  
Kalp Damar Cer ABD  
Dip. No:5549

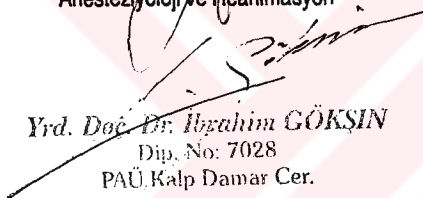
ÜYE

  
Prof. Dr. Uğur SUNGURTEKİN  
Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Genel Cerrahi A.B.D.  
Dip. No: 3449

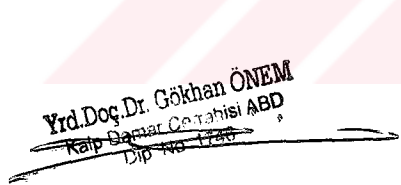
ÜYE

  
Doç. Dr. Hülya SUNGURTEKİN  
Dip. No: 5695  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon

ÜYE

  
Yrd. Doç. Dr. İbrahim GÖKSİN  
Dip. No: 7028  
PAÜ Kalp Damar Cer.

ÜYE

  
Yrd. Doç. Dr. Gökhan ÖNEM  
Kalp Damar Cerrahisi ABD  
Dip. No: 1740

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım

  
Prof. Dr. Hüseyin BAĞCI

DEKAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca, bilgisinden her fırsatta yararlandığım, bilimsel çalışmayı bizlere sevdiren değerli hocam Doç.Dr.Ahmet BALTALARLI'ya,

Tezimin tüm aşamasında beni yönlendiren ve katkıda bulunan, bilgi, deneyim ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanı hocam Yrd.Doç.Dr.Gökhan ÖNEM'e,

Eğitimime olan katkılarından dolayı Yrd.Doç.Dr. İbrahim GÖKŞİN'e, Yrd. Doç.Dr.Ali Vefa ÖZCAN'a, Uzm.Dr.Oya RENDECİ'ye,

Çalışma ortamımdaki dayanışma ve yardımları için Dr.Fahri ADALI'ya, Dr.Derviş VERDİ'ye,

Bu meslekteki ilk adımlarımda bana destek olan ve yol gösteren Prof.Dr.Bekir Hayrettin ŞİRİN'e,

Destek ve sevgileri için eşim Suzan'a, kızım Aslı'ya, oğlum Mustafa Arda'ya, kardeşlerim Tamer ve Tuncer'e, anne ve babama teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. TARİHÇE	3
III. GENEL BİLGİLER	6
3 1 ) MİYOKARD METABOLİZMASI	6
3 2 ) MİYOKARDİYAL KORUMA YÖNTEMLERİ	10
3 2 a ) Hipotermi	11
3 2 b ) Kardiyopleji	13
3 2 c ) Kardiyopleji Uygulamaları	15
3 3 ) MİYOKARDİYAL İSKEMİK MARKIRLAR	26
3 3 a ) Troponin I, Troponin T	27
3 3 b ) CK MB	29
3 3 c ) Miyogloblin	29
3 3 d ) LDH	30
IV. MATERYAL METOD	31
4 1 ) Hastalar	31
4 2 ) Operasyon Prosedürü ve Kardiyoplejinin Veriliş Yöntemi	31
4 3 ) Kan Örnekleri	33
4 4 ) İstatistiksel Analiz	33
V. BULGULAR	34
VI. TARTIŞMA	43
VII. SONUÇ	51
VIII. ÖZET	53
IX. YABANCI DİL ÖZETİ	54
X. KAYNAKLAR	55

## TABLÖLAR ÇİZELGESİ

I.	Tablo-I: Gröplara göre preoperatif bilgiler ve risk faktörleri.	37
II.	Tablo-II: Gröplara göre peroperatif bilgiler.	38
III.	Tablo-III: Gröplara göre postoperatif bilgiler.	38



## ŞEKİLLER ÇİZELGESİ

I.	Şekil-I: Miyokardiyal enerji metabolizması.	6
II.	Şekil-II: Krebs siklusu.	7
III.	Şekil-III: Simultane antegrad / ven greft kardiyopleji yöntemi.	25
IV.	Şekil-IV: İki grubun troponin-I düzeylerinin karşılaştırılması.	41
V.	Şekil-V: İki grubun myoglobin düzeylerinin karşılaştırılması.	41
VI.	Şekil-VI: İki grubun CK MB düzeylerinin karşılaştırılması.	42



## I.GİRİŞ VE AMAÇ

Açık kalp cerrahisinde, cerrahi tekniklerle beraber miyokardiyal koruma yöntemleri de devamlı gelişmektedir. Kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında meydana gelen miyokardiyal hasarı en aza indirmek halen günümüzde araştırılan en önemli konulardan biridir. Miyokardiyal koruma yöntemleri üzerine yapılan çalışmalar sayesinde, kardiyoplejik solüsyonların içerikleri, uygulama yöntemlerinin geliştirilmesi, sistemik ve topikal hipoterminin katkılarıyla günümüzde daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (1).

KPB sırasında miyokardiyal koruma için; miyokardiyal elektriksel aktiviteyi deprese eden potasyumdan zengin soğuk kristalloid veya kan kardiyoplejisi verilir. Ekstrasellüler potasyum konsantrasyonunun artırılması ile transmembran istirahat potansiyeli azalır ve miyokardiyal hücrelerde membran depolarizasyonu oluşur, kalp diyastolde durur. Bu durumda enerji tüketen iyon transport pompaları aktif olarak çalışır ve transmembran iyon akışı iskemik hasarı artırır (1). Kardiyopleji solüsyonunun verilmesinin bu aksayan yönünü dengelemek için sistemik ve topikal hipotermi uygulanır. Hipotermide amaç miyokardiyal hücrelerin enerji ihtiyaçlarının en aza indirgenmesidir.

Kalp cerrahisinde miyokardiyal koruma amacıyla çeşitli kardiyopleji yöntemleri kullanılmaktadır. Bunlar; antegrad, retrograd ve simultane kardiyopleji yöntemleridir. Antegrad kardiyopleji yöntemi ile verilen kardiyoplejik solüsyon ciddi koroner arter lezyonlarının distaline yeterince verilememektedir (2). Bu durumda; ven greftlerinin distal anastomozları tamamlandıktan sonra proksimal kısımlarından ek kardiyopleji verilerek kardiyoplejik solüsyonun koroner arterlerdeki lezyonların distaline de dağılımı sağlanabilir (2). Literatürde ven greftleri aracılığıyla kardiyopleji verilmesinin etkinliğini araştıran çalışma sayısı oldukça azdır.

Miyokardiyal hasarı ve koroner baypas sonrası dönemde kardiyak performansı gösteren en spesifik enzimler kreatin kinaz MB (CKMB), myoglobin ve troponin I' dir (3).

Çalışmamızda aort kökünden verilen kardiyoplejik solüsyon ile birlikte distal anastomozu tamamlanan venöz greftlerin proksimalinden ek kardiyopleji solüsyonu verildi. Sadece aort kökünden kardiyopleji verilen grup ile greftlerden ek kardiyopleji verilen grup karşılaştırıldı. Postoperatif dönemde bakılan Troponin I, CKMB, Myoglobin seviyelerini preoperatif, intraoperatif ve postoperatif belli saatlerde karşılaştırarak greftlerden ek doz kardiyopleji verilmesinin perioperatif miyokardiyal koruma, perioperatif miyokard infarktüsü geçirme ve postoperatif kardiyak fonksiyonlar üzerine olan etkisi araştırıldı.





## II. TARİHÇE

### MİYOKARDİYAL KORUMA

Açık kalp cerrahisi için gerekli olan; “organların iskemik hasardan korunması teorisi” 1950 yıllarında ortaya atılmıştır. 1950 yılında Bigelow sistemik hipoterminin beyin ve kalp dokusunu koruduğunu açıklamıştır. Hipotermi olmaksızın kaval inflow oklüzyon tekniği ile açık kalp cerrahisi için sadece 2 dakikalık bir periyodun güvenli olduğu iddia edilmiştir. 1955 yılında Lam ve arkadaşları intraventiküler potasyum klorid injeksiyonunun kalbi durdurduğunu ve hipotermi altında kardiyak cerrahi girişimlerin yapılmasını kolaylaştırdığını belirtmişlerdir (4). 1950 li yılların ortalarında kalp – akciğer makinesinin Gibbon tarafından geliştirilmesiyle açık kalp cerrahisi teknikleri de gelişmeye başlamıştır. İnsan üzerindeki ikinci başarılı kalp ameliyatı Crafoord tarafından 1954 yılında Stockholm’ da yapılmıştır. 1956 yılında Lillehei tarafından koroner sinüs yoluyla retrograd kardiyopleji verilerek aortik kros klemp altında ilk defa aortik cerrahi uygulanmıştır (4). 1955 yılında Melrose; çalışan kalpte açık kalp cerrahisi esnasında beyini hava embolisinden korumak amacıyla Potasyum sitrat kullanarak kimyasal kardiyak arrest yöntemini tanımlamıştır. Melrose, Lancet dergisinde yayınlanan makalesinde “Kardiyak cerrahinin hedefi, kardiyak patolojileri doğrudan görüş altında acele etmeden emniyetli bir şekilde düzeltmek olmalıdır. Bunun için kalp arrest edilebilir ve koroner kan akımının kesilmesi sırasında herhangi bir bozulma olmadan kalp yeniden çalıştırılabilirse, bunun problemi gidermeye büyük katkısı olur” demektedir (5). Gott ve Lillehei 1957 yılında Melrose’ un solüsyonunu antegrat ve retrograt olarak ılık bir ısıda devamlı olarak uygulayarak kardiyak arresti sağlamışlardır. Fakat ilerleyen yıllarda bu yöntem sonucunda görülen miyokardiyal nekroz, persistan ventriküler fibrilasyon ve ventrikül fonksiyonunda azalma gibi klinik sorunlar hayal kırıklığına yol açmıştır. Önceleri bu klinik hasarlardan sitrat sorumlu tutulmasına rağmen sonradan yüksek dozda kullanılan Potasyumun zararlı etkileri fark edilmiştir. Potasyumun toksik dozda kullanılmasının zararlı sonuçları yüzünden kardiyopleji kullanımı 20 yıl kadar geçikmiştir.

1959 yılında Shumway tarafından soğuk salin solüsyonu kullanılarak topikal soğutma kavramı ortaya atılmıştır. Daha sonra yapılan çalışmalarla miyokardiyal soğutma ile oksijen ihtiyacı azalan miyokardın iskemiye toleransının arttığı bildirilmiştir (5).

1960 ve 70' li yıllarda non-kardiyoplejik strateji denemelerine başlanmıştır. Böylece açık kalp ameliyatları fibrilasyonda ve atan kalpte yapılmaya başlanmıştır. Antegrat kan kardiyoplejisinin fibrilasyonda ve atan kalpte düzensiz ve yetersiz olarak miyokarda dağılmasından dolayı miyokardiyal infarktüs geliştiği gösterilmiştir.

Kardiyak cerrahi sonrası görülen ölümlerde miyokardiyal nekrozun rol oynadığı tespit edilene kadar miyokardiyal infarktüs kalp cerrahisinin bir komplikasyonu olarak tanımlanmamıştı. Bunun ardından miyokardın kalp cerrahisi sırasında korunması durumu gündeme geldi. EKG ve enzim tekniklerindeki teknolojik gelişmeler ile kalp cerrahisi sırasında geçirilen miyokardiyal infarktüs tanısı da daha kolay konulmaya başlandı.

Koroner baypas cerrahisi için safen ven kullanılması 1968 yılında Favalaro tarafından tanımlanmıştır (6).

## KARDİYOPLEJİ

Kardiyoplejinin gelişiminin erken safhalarında cerrahların kansız ve hareketsiz ortam ile hava embolisinden kaçınma istekleri miyokardiyal iskemik injurinin azaltılmasından daha öncelikliydi.

Kimyasal kardiyoplejik solüsyonlar 1970 li yıllara kadar Kuzey Amerika' da kabul görmedi. Ancak Avrupa' daki bazı araştırmacılar bu solüsyonlar üzerindeki araştırmalarına devam etmişlerdi (7). Miyokardiyal enerji ihtiyacını azaltacak yöntemler arasında Hufnagel' in önerdiği derin topikal hipotermi için

topikal “ice-slush ilavesi” veya Shumway’ ın önerdiği soğuk buzlu salin solüsyonu kullanılması da vardır (5,8).

Gay ve Ebert’ in potasyum içerikli kardiyoplejiyi modifiye etmesinden sonra kimyasal kardiyopleji Kuzey Amerika’ ya girebilmiştir (9). Todd ve Tyers 1975 yılında Melrose solüsyonunun kardiyoplejik formülasyonundaki potasyumun aşırı miktarda olmasından dolayı daha önceki uygulamalarda istenen sonucu vermediğini bildirmişlerdir (10).

### KAN KARDİYOPLEJİSİNİN GELİŞİMİ

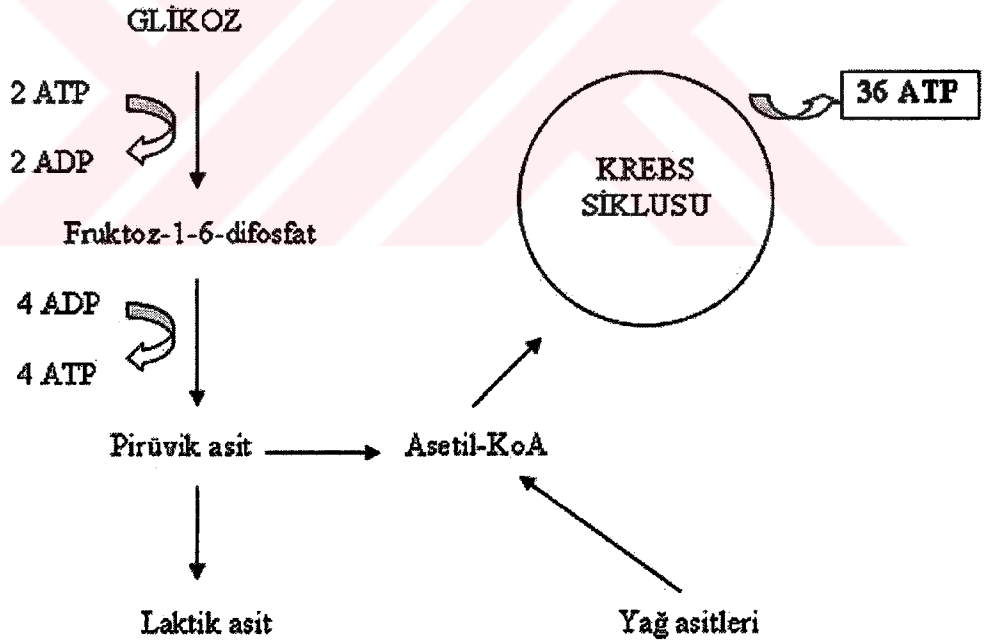
70 li yıllarda Melrose tarafından daha önceden kan kullanılarak hazırlanmış olan solüsyon tekrar incelendi. 1980 lerin ortalarında bir çok cerrah krsitalloid kardiyoplejiden kan kardiyoplejisi uygulamasına geçmiştir.

Kardiyopleji geliştirme çabaları esnasında çok çeşitli ajanlar (kısa etkili  $\beta$ -bloker, glutamik asit, aspartik asit gibi) solüsyona eklenmiştir.

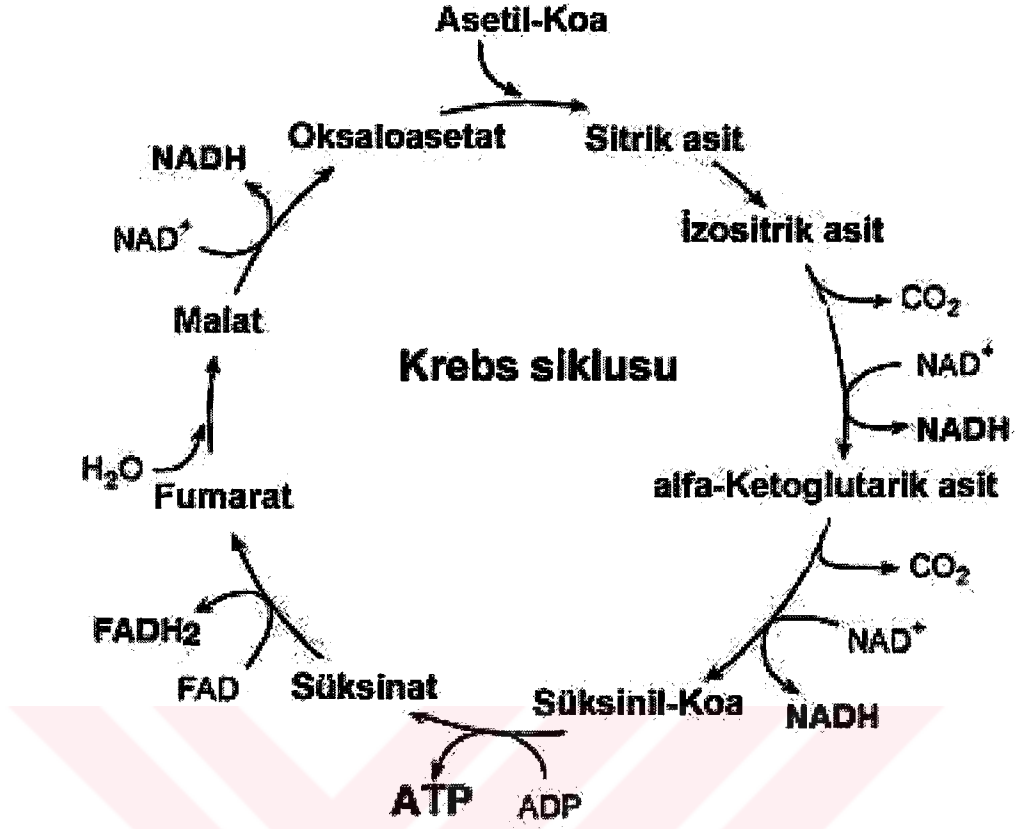
### III. GENEL BİLGİLER

#### 3.1 ) MİYOKARD METABOLİZMASI

Miyokardın yeterli düzeyde oksijenlenmesi durumunda kullanılan enerjinin büyük kısmı yağ asitlerinin (yaklaşık %70 ) ve ketonların (yaklaşık %4) Asetil KoA oluşturmak üzere  $\beta$ -oksidasyona uğramaları ve oluşan Asetil KoA'nın da krebs siklusuna girmeleri ile üretilir. Kullanılan enerjinin bir kısmı da (yaklaşık %20) glikozun kullanılması ile ortaya çıkmaktadır. Glikoz; pürivat üzerinden Asetil KoA oluşturarak krebs siklusuna katılırken, enerji üretimine katkıda bulunan aminoasitler de (yaklaşık %6 ) transaminasyon veya deaminasyon yolları ile krebs siklusuna girmektedirler (Şekil-I). Krebs siklusunda elektron trasportu esnasında toplam 12 ATP' lik yüksek enerjili bileşikler elde edilmektedir (Şekil-II).



Şekil-I: Miyokardiyal enerji metabolizması.



Şekil-II: Krebs siklusu.

Miyokardiyal iskemi ile hücre içinde tüm oksidasyonlar inhibe olmaktadır (yağ asitlerinin b-oksidasyonu vs.). Sonuç olarak aortik kros klemp ile koroner kan akımının durduğu esnada kalp dokusunda bazı değişiklikler meydana gelir.

1. Aerobik metabolizma durur.
2. Anaerobik metabolizma devreye girer.
3. Kreatin fosfat azalır.
4. Anoksik metabolizma ürünleri artar.

Bu dönemde kalpte enerji 2 yolla sağlanır.

- a. Glikoz ve glikojenin anaerobik metabolizması
- b. Non-koroner kollateral akımla sağlanan az miktardaki O<sub>2</sub> ile gerçekleştirilen aerobik metabolizma.

O<sub>2</sub>' nin varlığında 1 mol glikozun oksidasyonu ile 38 ATP elde edilirken anaerobik metabolizma ise her mol glikoz için sadece 2-3 ATP üretir (Embden-Mayerhof yolu). Ancak anaerobik metabolizma; koroner kan akımının yokluğunda hücrenin hayati işlevlerini sürdürebilmesi için gerekli enerjinin esas kaynağıdır. İskemi esnasında enerji üretimindeki yetersizlik, glikoliz nedeniyle krebs siklusuna girmesi beklenen pürivat için gerekli O<sub>2</sub>' nin olmayışıdır. O<sub>2</sub> yokluğunda pürivat, laktata döner. Laktat ortamda yıkılmadıkça birikir ve hücre içi pH' yı azaltır. Hücre içi asidoz, vital enzim fonksiyonları için uygun bir ortam değildir. Bu yüzden anaerobik metabolizmanın da durmasını sağlar. Sonuçta hücrenin hayati fonksiyonları için gerekli enerji üretimi de sağlanamaz. Bu durumda enerjiye bağımlı olan sistemler de duracaktır. Na<sup>+2</sup>, K<sup>+</sup>, Ca<sup>+2</sup> ve Mg<sup>+2</sup> gibi elektrolitlerin hücre mebranındaki gradientini sağlayan enerji bağımlı pompalar durur. Na-K pompasının durması sonucunda hücre içine bol miktarda Na<sup>+2</sup> girer ve hücre şişer. Hücre dışına çıkan aşırı miktarda K<sup>+</sup> da kardiyak arreste yol açar. Hücre içinde aşırı Ca<sup>+2</sup> birikmesi ile miyokardiyal kontaktür meydana gelebilir. Ayrıca iskemide hücreyi terk eden ve respiratuar enzim fonksiyonları için gerekli bir kofaktör olan Mg<sup>+2</sup> 'un kaybı da özellikle iskemi sonrası enerji üretiminin kısıtlanmasına neden olur.

Hücre içi enerji üretiminin durması, hücrenin hayati fonksiyonlarını sürdürebilmesi için mevcut enerji depolarının hızla tüketilmesine yol açar. Bu hızlı tüketim sonucunda açığa çıkan metabolitler (hipoksantin vs.) hücrelerin osmotik yükünü artırarak mevcut olan hücre ödeminde artış sağlamaktadırlar (11).

Sonuçta 15 dakikalık bir iskemi periyodunun ardından reperfüze edilen miyokardiyal dokudaki yapısal değişiklikler geri dönüşümlü olurken daha uzun süreli iskemi periyotlarından sonra reperfüzyon sağlansa bile yapısal değişiklikler geri dönüşüm göstermemektedir. Nekrotik kalp kası hücrelerinden salınan intraselüler enzimler ( CKMB, LDH ve AST ) yükselmeye başlar. Geri dönüşümlü iskemik değişikliklerde hücre şişmesi ve glikojen azalması belirgin iken, geri dönüşümsüz iskemilerde ilave olarak mitokondriyal hasar da olaya

eklenmiştir (2).

### İSKEMİK MİYOKARD HASARI

Fibrilasyonda bulunan bir kalp arrestteki kalpten daha fazla enerjiye gereksinim gösterir. Miyokard oksijen ihtiyacının diğer belirleyicileri ise miyokardın duvar gerilimi ve metabolizma hızını direk olarak etkileyen miyokard ısısıdır. Miyokard oksijen sağlanmasına o kadar duyarlıdır ki; akut koroner oklüzyonunu takiben doku ve koroner sinüsün oksijen içeriği hemen düşer. Miyokardın oksijen rezervi iskeminin başlangıcından itibaren birkaç saniye içinde tüketilir ve doku oksijen basıncının 5 mm Hg altına düşmesiyle oksidatif fosforilasyon, elektron transportu ve mitokondriyal ATP yapımı durur (12).

İskemik miyokardın histolojik değerlendirilmesinde, infarktüsden 4 saat sonra koagülasyon nekrozu, ödem ve erken nötrofil infiltrasyonu görülmektedir. Ağır nötrofil infiltrasyonu ilk 24 saatte görülür, 7 gün içerisinde miyosit parçalanmasını, fibrosit çoğalmasını ve fibrin birikimini başlatır.

Operasyonda iskemik miyokard soluk renkte, infarktüstten 24 saat sonra ise hiperemik görülür. 5 gün içerisinde hiperemik bir sınır belirir. Bu renk değişikliği iskemik miyokardın transmural rüptüre yatkınlığına bağlı olarak belirginleşir. İlk 7 haftada fibröz skar tamamlanır ve aylar, yıllar içerisinde anevrizma gelişimine yol açabilir (2).

### MİYOKARDİYAL REPERFÜZYON HASARI

Reperfüzyon hasarı geçici bir iskemi döneminden sonra reperfüzyon sırasında oluşan fonksiyonel, metabolik ve yapısal değişiklikleri kapsar. İskemi sırasında oluşan zararlı değişikliklerin reperfüzyonla daha şiddetli ve belirgin hale gelmesi ile kendini gösteren bu tablo, hücre içinde kalsiyum birikmesi, irrevesibl hasar görmüş miyositlerin nekrozunun hızlanması, miyokardiyal ödemin artışı ve ventriküler kompliyansında azalma, intramiyokardiyal kanama, no-reflow fenomeni, aritmiler, sitotoksik oksijen serbest radikallerinin oluşumu ve kan akımı ve oksijen içeriği normale döndüğü zaman oksijeni kullanamama ile

karakterizedir (13,2). İskemik miyokard, reperfüzyonu takiben reversibl olarak fonksiyon kaybına uğrayabilir. Kalp kasının kontraktilite ve diyastolik kompliansta azalma ile karakterize bu durum stunned miyokard olarak tanımlanır (2).

Sol ventrikülün %20-25' inde kontraksiyon bozulduğunda, sol ventrikül yetersizliğinin hemodinamik bulguları ortaya çıkar. Fonksiyonel miyokardın %40 veya daha fazlasının kaybı şiddetli pompa yetersizliğine yol açar. Eğer bu kayıp akut olarak oluşmuşsa genellikle kardiyojenik şok gelişir ve ölümcül olabilir (14).

### 3.2 ) MİYOKARDİYAL KORUMA YÖNTEMLERİ

Açık kalp cerrahisinin başladığı ilk yıllardan beri, morbidite ve mortalitenin büyük oranda postoperatif kardiyak pompa yetersizliği ile ilgili olduğu dikkati çekmiştir. Özellikle 1970'li yıllardan itibaren yaygınlaşan koroner arter cerrahisi döneminde, postoperatif kardiyak pompa yetersizliğinin en önemli nedeninin iskemik kardiyak arrest ve reperfüzyon sırasında oluşan miyokardiyal hasar olduğu iyice anlaşılmıştır (15).

Geçmişte birçok cerrah, kalbi oksijensiz bırakmadan hareketsiz bir ameliyat sahası elde etmek için "devamlı koroner perfüzyonu ile ventriküler fibrilasyon" tekniğini kullanmıştır. Ancak bu yöntemle Kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında koroner kan akımı daha çok subepikardiyal bölgeye yönelmekte ve subendokardiyal hasar gelişmektedir (13). Normal sol ventriküle sahip bir kalp boş çalışırken nispeten düşük bir kan akımına ihtiyaç duyar. Normal bir kalp fibrilasyonda iken, normotermik fibrilasyon ile yükselen oksijen gereksinimini karşılamak üzere, sol ventrikülün daha iç tabakalarına giden kan miktarında belirgin artış olmaktadır. Kalp cerrahisinde, normal ventriküllere sahip hastalar ile daha seyrek karşılaşılmaktadır. Hipertrofik sol ventrikül boş çalışırken, normal sol ventriküle oranla daha fazla oksijen ve kan akımına ihtiyaç duyar (16).

Uzun süreli iskemi periyotlarında, hücrede yüksek enerjili fosfat depolarının azalması ile başlayıp, hücre nekrozuna kadar giden zincirleme olayları



yavaşlatmayı amaçlayan miyokardiyal koruma yöntemleri, hızlı bir şekilde elektromekanik kardiyak arrest sağlayarak, kontraktil aktiviteyi engellemek için kardiyoplejik solusyonlar ve hücre içindeki metabolik faaliyeti azaltarak ATP tüketimini minimuma indirmeyi amaçlayan hipotermi üzerinde yoğunlaşmıştır.

KPB esnasında iskemiye ve bunun sonucunda yapısal ve fonksiyonel bozukluklara yol açan faktörler şunlardır (1).

1. Ventriküler fibrilasyon
2. Miyokardın yetersiz perfüzyonu
3. Ventriküler distansiyon
4. Ventriküler kollaps
5. Koroner emboli (hava veya partikül embolisi)
6. CPB 'tan çıkışta uzun süreli ve yüksek dozda inotropik destek uygulanması.
7. Aortanın klempe edilmesi (elektif iskemi)

Günümüzde yaygın olarak uygulanmakta olan miyokardiyal koruma için:

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

### 3.2.a ) HİPOTERMİ

Hipotermi ile miyokardın soğutulması üç yolla sağlanır (17).

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

Hipotermimin miyokardı koruyucu etkileri, kalp hızının ve bazal sellüler metabolizmanın yavaşlatılmasına bağlıdır. İskemi sırasında harcanan enerji ve

ATP miktarı azalır. Bununla birlikte CO<sub>2</sub> ve H<sup>+</sup> gibi metabolizmanın toksik ürünlerinde de azalma olur. Asidoz, anaerobik metabolizmayı direkt olarak inhibe eder ve yapısal hasarlar meydana getirebilirler. Normotermik şartlarda diyastolik arrestin kardiyoplejik solüsyonlar ile sağlanması miyokardiyal oksijen ihtiyacını yaklaşık olarak %75 -85 oranında düşürür. Kardiyopleji-hipotermi kombinasyonu ile miyokardiyal oksijen ihtiyacının %95 oranında düşürülebildiği gösterilmiştir (18). Genelde oksijen ihtiyacı, vücut ısısının her 10 °C'si için yarı yarıya azalır (19).

Hipotermi metabolik faaliyetlerin yavaşlaması yanında 37 °C'de işleyen bazı mekanizmaların durmasına yol açar.

1) Enzim inhibisyonu: Glikoz ve yağ asidi oksidasyonunun anahtar enzimleri inaktif hale gelirken, gliserofosfat yolu soğuğa dirençlidir. Gliseraldehit dehidrogenaz, laktik asit dehidrogenaz soğuk ile irreversibl değişikliklere uğrar. Pirüvat kinaz, glutamik asit dehidrogenaz, arginin süksinaz tekrar ısıtıldığında reversibl inhibisyon gösterir.

2) İyon transport değişiklikleri: İyonların hücre zarından pasif transportları soğuktan önemli ölçüde etkilenmez. Ancak Na-K ATPaz ve Ca-Mg ATPaz ile ilgili aktif transport mekanizmaları, 10 °C'nin altında inhibisyona uğrar. Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup>, Ca<sup>+2</sup>, ve H<sub>2</sub>O hücre içine girerken, K<sup>+</sup> ve Mg<sup>+2</sup> hücre dışına çıkar. Böylece hücrel şişme olur.

3) Serbest oksijen radikallerinin oluşumu, azalmasına rağmen devam eder

4) Hücre içinde pH, glikolizin inhibe edildiği düzeye kadar düşer. Lizozomal membran stabilitesi bozulur ve dokularda serbest Fe<sup>+2</sup> miktarı yükselir.

5) Membran lipid ve proteinleri bileşenlerine ayrılarak, membran kaçağının artmasına neden olur.

### 3.2.b ) KARDİYOPELJİ

Kimyasal kardiyoplejinin amaçları; kalbi emniyetle durdurmak, devam

eden enerji üretimi için uygun ortam yaratmak ve iskeminin zararlı etkilerine karşı koymaktır. Kardiyoplejik solüsyonda bulunması gereken özellikler genel olarak şöyle özetlenebilir.

**Hızlı arrest sağlamalı:** İskemik dönemde elektromekanik işi bir an önce ortadan kaldırarak enerji ihtiyacını düşürmeyi amaçlar. Bu özellikle oksijenlenmemiş kardiyopleji solüsyonları için geçerlidir. Oksijenlenmiş kardiyopleji solüsyonları ile indüksiyon yapıldığında yüksek enerjili fosfat depoları daha zenginleşebilir ve asistolde gecikme problemi oluşabilir. Arrest, potasyum, magnezyum, procain ve bazı hipokalsemik solüsyonlarla elde edilebilir. Kalbin enerji tüketimi esas olarak elektromekanik iş içindir. Duvar gerilimi ve sıcaklık diğer belirleyici unsurlardır (20).

**Soğuk olmalı:** Elektromekanik aktivitenin rekürrensini önlemek, enerji ihtiyacını azaltmak için kardiyopleji solüsyonunun soğuk olarak (0-4 C) perfüzyonu, soğuk kardiyopleji uygulamalarının en önemli özelliğidir. Hipoterminin enzim inhibisyonu yolu ile hücresel metabolizmayı yavaşlatmaktadır. Hipoterminin hücre membranlarında daha akışkan ortamlar sağlayarak transmembran  $Ca^{+2}$  kaçışını ve ATP üretimini bloke edecek olan mitokondriyal işgali önlediği ileri sürülmüştür (21). Bu bildiriler; kardiyoplejik solüsyonların soğutulmasının benimsenmesini sağlamıştır. Ancak son yıllarda hipoterminin miyositler üzerinde hasara yol açtığı gösterilmiştir. Günümüzde kalp cerrahlarının büyük bölümü soğuk kardiyopleji yöntemini uygulamaktadırlar. Arrest ile % 75-85 oranında azalan enerji ihtiyacında hipotermi ile de % 10-15' lik ilave bir azalış temin edilmesi, geri kalan % 5' lik enerji ihtiyacının da optimal şartlarda kalbin anaerobik metabolizmasıyla karşılanarak, iskemik hasarın gelişmesi önlenmektedir.

**Substrat içermeli:** Aort klempi konduktan sonra anaerobik ve aerobik enerji üretimini devam ettirmek için substrat sağlanmalıdır. Bu maddeler oksijen, glikoz, glutamat ve aspartat olabilir (13).

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

Membran stabilizasyonu: Kalsiyum içermeyen kardiyopleji solüsyonları sarkolemmal membrana hasar verebileceğinden kalsiyum ilave edilmesi gereklidir. Kalsiyum antagonistleri kalsiyumun hücre içine girişini bloke ederek yararlı olabilir (22).

Osmolarite: Miyokard ödemi iskemik hasara daima eşlik ettiğinden, solüsyonun osmolaritesinin yüksek olması (350-370 mosm) iyatrojenik olarak ödemin artışına neden olmamak için dikkat edilmesi gereken bir noktadır (23). Bu amaçla kardiyoplejik solüsyonlara mannitol ilave edilmektedir.

#### KARDİYOPLEJİKLERİN KİMYASAL İÇERİKLERİ

Potasyum ( $K^+$ ): Kardiyoplejik solüsyonların primer arrest edici ajanı olup esas olarak intrasellüler bir iyondur. Konsantrasyonu Na-K pompası ile belirlenir. Ekstrasellüler ortama aşırı potasyum verilmesi hücre membranını depolarize eder.  $Na^{+2}$ , un da hücre içine girişini bloke ederek kalbin diyastolde arrest olmasını sağlar.  $K^+$  konsantrasyonları kardiyoplejik solüsyonların çeşitliliğine göre değişmektedir.

Magnezyum ( $Mg^{+2}$ ): Major bir intrasellüler katyon olup oksidatif fosforilasyon olaylarında kofaktör olması nedeniyle ATP üretiminde ve  $Ca^{+2}$  reseptörleri ile yarışması nedeniyle de kontraksiyonlarda rol oynar. Ortamda bulunan fazla miktarda  $Mg^{+2}$ ,  $Ca^{+2}$  reseptörlerine bağlanarak bu reseptörleri bloke eder ve  $K^+$ , un kardiyak arrest yapma etkisine destek olur.

Kalsiyum ( $Ca^{+2}$ ): Aktinomyozin kompleksinin en önemli komponenti olup kontraksiyonda ve membran bütünlüğünde rol oynar.

Sodyum ( $\text{Na}^{+2}$ ): Kardiyoplejik solüsyonlara normal ekstraselüler konsantrasyonlarda ilave edilir.

Prokain: Lokal anestezikler membran stabilize edici etkileri nedeniyle birçok kardiyoplejik solüsyonda tercih edilen ajanlardır. Prokainin etkisi;

- $\text{Na}^{+2}$  kanal blokajı ile kardiyak arrest sağlaması
- $\text{Ca}^{+2}$  kanallarını bloke ederek miyokardiyal koruma sağlaması
- Reperfüzyona bağlı aritmi insidansını azaltması
- Yüksek dozda konulursa  $\text{K}^{+}$  dan önce ani arrest yapmasıdır.

### 3.2.c ) KARDİYOPLEJİ UYGULAMALARI

Kardiyoplejik solüsyonlar, aort kökünden antegrad, koroner sinüs ya da doğrudan dolaşımdan izole edilmiş sağ atriyum yolu ile retrograd veya kombine olarak verilebilirler. Antegrad kardiyopleji uygulaması; kolay, emniyetli, cerrahın sahasını daraltmayan ve işlem sonlandırılırken hava tahliyesinde de kullanılabilen bir yöntemdir. Antegrad yöntemin bir modifikasyonu olan direk koroner osteal kanülasyon, aort kapağına yapılan müdahalelerde sıklıkla kullanılmaktadır (24).

Ameliyat sırasında kardiyopleji uygulama stratejisi; indüksiyon, idame ve reperfüzyon fazlarını içermektedir.

1) Indüksiyon: Soğuk veya sıcak şekilde yapılabilir. Soğuk indüksiyon ile kalp hızla durdurulabilir. Ayrıca oksijen ihtiyacını azaltmak için hipotermi oluşturmak, iskemik hasardan korunmak amacıyla kardiyopleji dozları arasındaki süre boyunca anaerobik enerji üretimini devam ettirmeyi sağlayacak uygun ortamı yaratmak amacını taşır. Kardiyoplejik solüsyonunun 4-8°C ısıda olması ve 20-25 mEq/lit potasyum içermesi hızlı arrest sağlaması için yeterlidir. Yaklaşık olarak 750-1000 ml kardiyoplejik solüsyon verilir. Kardiyopleji infüzyon basıncının 80 mmHg'dan yüksek olması miyokard ödemi artırabileceği unutulmamalıdır.

Oksijenlenmiş kardiyoplejik solüsyonlar indüksiyon sırasında daha fazla enerji kaybını sonra da reperfüzyon hasarını önleyebilmekte ve sıcak olarak

verildikleri takdirde metabolik yönden daha yararlı olmaktadır (25). Normotermik şartlarda hücrel onarım mekanizmaları daha iyi çalışırken krebs çemberinin aminoasit prekürsörleri (aspartat, glutamat) ile solüsyonun zenginleştirilmesi oksijen kullanım kapasitesini artırır (13).

2) Kardiyoplejinin idamesi ve dağılımı: Bütün kalpler perikardiyal bağlantılar aracılığıyla, değişen miktarlarda nonkoroner kollateral kan akımı alır. Miyokardın yeniden ısınmasında rol oynayan nonkoroner kollateral kan akımını kontrol etmek için sistemik perfüzyon basıncını azaltmak, sistemik kan akımını düşürmek veya daha derin hipotermi sağlamak gerekir. Sistemik ısı 25-30°C civarında tutulduğunda kardiyopleji yikanmış olsa da ventriküler aktivite genellikle başlamamaktadır. Kardiyoplejinin yaklaşık 20 dakikada bir verilmesi nonkoroner kollateral akımın etkisini ortadan kaldırır. Elektromekanik aktivite başlamamış bile olsa kardiyopleji dozunun periyodik olarak tekrarlanması gereklidir (26). Periyodik olarak kardiyopleji verilmesi, arrestin devamını sağlar, arzulanan hipotermi derecesini temin eder, asidozu giderir, anaerobik metabolizmanın devamını engelleyen asit metabolitleri uzaklaştırır, oksijenlenmiş kardiyopleji veriliyorsa yüksek enerjili fosfatların oluşumunu artırır, iskemi sırasında tüketilen substratları yerine koyar ve hiperosmolaritesi ile ödemi azaltır (27). İndüksiyon sağlandıktan sonra, kardiyopleji solüsyonunda daha düşük (8-10 mEq/l) potasyum bulunması yeterli olup sistemik hiperpotasemi riskini de azaltır. Oksijenlenmiş kardiyopleji solüsyonlarının 200-250 ml/dk şeklinde 2 dakika süreyle uygulanması yeterlidir. Kardiyopleji solüsyonunun iyi bir şekilde dağılımının sağlanması özellikle koroner hastalarında çok önem taşır. Bunun için, proksimali tamamen tıkalı büyük koroner arterlere önce baypas yapılması ve her distal anastomozdan sonra greftlerden kardiyopleji solüsyonu perfüze edilmesi, proksimal anastomozların aort klempinin konulmadan önce yapılması ve retrograd koroner sinüs içerisinden kardiyopleji solüsyonu verilmesi yöntemleri uygulanabilmektedir.

3) Reperfüzyon: Günümüzde açık kalp cerrahisi hipotermik kardiyak arrest yöntemiyle yapılmaktadır. Terminal sıcak kan kardiyoplejisinin de proserdüre

eklenmesiyle reperfüzyon hasarı engellenmekte ve hipotermik arrest sonrası kardiyak fonksiyonların normale dönüşü hızlanmaktadır (28).

İskemi sonrası reperfüzyon hasarından kaçınmak veya etkisini azaltmak için, aort klempini açılmadan önce 15-20 mEq/lit K<sup>+</sup> içeren sıcak (37°C) oksijenlenmiş kan kardiyoplejisinin yaklaşık 3-5 dakika süreyle verilmesi önerilmektedir (13). Reperfüzyon ödemi azaltmak için hipertonic özellikte olan bu solüsyonun infüzyon basıncı 50 mmHg altında olmalıdır. Doku asidozunu gidermek, metabolik ve enzimatik fonksiyonları düzeltmek için solüsyonun alkali özellikte olması önerilmektedir (29).

Terminal sıcak kan kardiyoplejisi ile yapılan çalışmalarda yüksek enerjili fosfat içeren bileşiklerin kandaki miktarının arttığı, hücresel tamirin hızlandığı ve diyastolik fonksiyonların daha iyi korunduğunu gösterilmiştir (30).

Kardiyoplejiler;

Bileşimlerine göre:

- Kristalloid kardiyopleji
- Kan kardiyoplejisi

Sıcaklıklarına göre:

- Hipotermik kardiyopleji
- Normotermik kardiyopleji
- Tepid kardiyopleji

Fonksiyonlarına göre:

- Primer kardiyopleji
- Sekonder kardiyopleji

Uygulama şekline göre:

- Antegrad kardiyopleji
- Retrograd kardiyopleji
- Antegrad + Retrograd (kombine) kardiyopleji
- Simultane antegrad / ven greft kardiyoplejisi

olarak sınıflandırılabilir.

## BİLEŞİMLERİNE GÖRE KARDİYOPEJİ TÜRLERİ

Bütün kardiyoplejikler, kalbi süratli bir şekilde diyastolde durdurma ve miyokard dokusunu koruma esasına dayanır. Kristaloid ve kan kardiyoplejisi olmak üzere iki tip kardiyopleji solüsyonu vardır.

Kristaloid kardiyopleji: Kristaloid kardiyopleji solüsyonları kendi içerisinde, iyonik bileşimleri ile intrasellüler ve ekstrasellüler olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Bütün bu solüsyonların ortak özelliği de yüksek oranda potasyum içermesidir. Bilinen ekstrasellüler kardiyoplejik solüsyonlar; St.Thomas Hospital solüsyonu-I, St.Thomas Hospital solüsyonu-II, Craver solüsyonu, Tyer solüsyonu, Birmingham solüsyonudur. Günümüzde yaygın olarak kullanılan St.Thomas Hospital-II solüsyonu, ekstrasellüler kristaloid kardiyoplejiye en iyi örnektir ve iyon kompozisyonu miyokardiyal kompozisyona çok yakın olduğundan infüzyon sırasında iyon dengesizlikleri oluşturmaz. Bu solüsyonlar normal ekstrasellüler konsantrasyonlarda  $Na^{+2}$  ve  $Ca^{+2}$  içerirler. İntrasellüler kardiyoplejik solüsyonlar; Bretschneider 'in üç nolu solüsyonu, ROE solüsyonu ve Bretschneider 'in histidine solüsyonudur. Bretschneider solüsyonu az miktarda  $Na^{+2}$  içerirken,  $Ca^{+2}$  içermezler. Ekstrasellüler kardiyoplejik solüsyonlar kadar fizyolojik değildirler ve iyon dengesinin bozulmasına yol açarlar(31,32).

Kan Kardiyoplejisi: Kan KP nin avantajları; oksijenin verilmesini kolaylaştırması, kanın içerdiği histidin-imidazol grubu proteinlerden dolayı yüksek tamponlama kapasitesi, onkotik basıncın sürdürülmesi, hemodilüsyonun azaltılması olarak sıralanabilir (33). Kan KP; kros klemp esnasında aerobik miyokardiyal metabolizmayı kolaylaştırır ve anaerobik laktat üretimini azaltır (34).

## KAN VE KRİSTALLOİD KARDİYOPEJİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Kan kardiyoplejisinin üstün özellikleri açıklanmaya başladıktan sonra bir çok araştırmacı miks kardiyoplejilerdeki kan oranlarını artırmaya başlamışlardır. Ancak Edmunds ve arkadaşları 4:1 ve 8:1 oranları arasında anlamlı bir fark



olmadığını savunmuşlardır (2). Kan kardiyoplejisinin bu üstün özellikleri bilinmesine rağmen kristaloid kardiyopleji üzerine yapılan çalışmalar da sürdürülmektedir. Kan kardiyoplejisinin L-arginin ile zenginleştirildiğinde postoperatif miyokardiyal hücrelerin fonksiyonlarının daha iyi olduğu da bildirilmiştir (35). Yapılan deneysel bir çalışma ile kristaloid KP' nin serbest radikal atıklarını azalttığı gösterilmiştir (36).

Yapılan klinik çalışmalarla soğuk kan KP' nin kristaloid KP' ye göre miyokardı daha iyi koruduğu tespit edilmiştir (37). Benzer bir çalışmada kristaloid kardiyopleji grubunda kardiyak Troponin I seviyesinin kan kardiyoplejisi grubundan daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (38).

#### DİĞER KARDİYOPEJİK SOLÜSYONLAR

İnsülin KP: İnsülin, pirüvat dehidrogenaz enzim aktivitesini artırarak anaerobik metabolizmadan aerobik metabolizmaya dönüşü kolaylaştırır. Ayrıca insülin KP ile postoperatif erken dönemde sol ventrikül "strok work" indeksinin belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (34).

Substrattan zenginleştirilmiş KP: Postoperatif miyokardiyal metabolizmadaki iyileşmenin gecikmesinden kısmen sorumlu olan krebs siklusu ürünlerinin azaltılmasına yönelik çalışmalar yapılmıştır. Glutamat-aspartat eklenmiş KP ile erken metabolik iyileşme sağlanmıştır (34).

Nitrik oksit / L-arginin eklenmiş KP: Nitrik oksit endojen olarak üretilen bir gazdır ve postiskemik reperfüzyon hasarını azalttığı deneysel olarak gösterilmiş ve reperfüzyon esnasında eklenen L-arginin'in ventriküler hücreleri önemli ölçüde koruduğu tespit edilmiştir (35).

#### SICAKLIKLARINA GÖRE KARDİYOPEJİ TÜRLERİ

Kardiyoplejik solüsyonlar antegrad veya retrograd yolla verilirken cerrahlar tarafından belli ısılarda olmasına özen gösterilmektedir.

2000 koroner baypas vakası ile yapılan bir çalışmada normotermik KP grubunda soğuk kardiyopleji grubuna göre belirgin olarak postoperatif düşük kardiyak “output” sendromu geliştiği gözlenmiştir (34).

Sıcak kan kardiyoplejisi ile yapılan çalışmalarda özellikle de cerrahın sahayı görebilmesi için kardiyoplejiye ara verilmesi durumunda iskemik hasar artmaktadır (39). Ayrıca miyokardiyal oksijen tüketimi ve anaerobik metabolizma sıcak KP ile artmaktadır. Sol ventrikül ve sağ ventrikül “stroke work” değerleri ılık ve sıcak KP ile daha yüksek bulunmuştur (34). Yine yapılan çalışmalar sıcak kan kardiyoplejisi ile soğuk kan kardiyoplejisine göre kros klemp alındıktan sonra spontan kalp atımı veya elektriksel defibrilasyonun daha hızlı olduğu, miyokardiyal oksijen kullanımının daha yüksek olduğunu göstermektedir (39).

Sıcak antegrad kardiyopleji uygulaması esnasında literatürde kardiyoplejisiz geçen güvenli süre 15 ile 30 dakika arasında verilmektedir (40). Ancak hipotermik ortamda iki kardiyopleji verilmesi arasındaki zamanın daha uzun sürelerde bile daha güvenli olduğu bilinmektedir.

Hipoterminin zararları; membran stabilizasyonunda azalma, glikozdan yararlanmanın inhibe edilmesi, ATP ve enerji üretiminin inhibe edilmesi osmotik denge ve pH dengesinin bozulması, ve kandan dokulara oksijen geçişinin azalması olarak sıralanabilir (2,41). Ayrıca, hipoterminin kalsiyum sekestrasyonu ve enzim fonksiyonları, üzerine istenmeyen etkileri olduğu da bildirilmiştir (42).

Günümüzde hipotermik miyokardiyal korumada kardiyoplejik solüsyon genellikle intermitan hipotermik infüzyon şeklinde ( 10 °C) verilir. Hipotermi sıklıkla topikal soğutma ile desteklenir. Bununla birlikte topikal soğutmanın, frenik sinir hasarı, postoperatif ventilatöre bağlı kalma süresini uzatma ve respiratuar sorunlara yol açtığı da bilinmektedir (2).

Gerek sıcak gerekse soğuk kardiyoplejinin dezavantajlarından dolayı araştırmacılar son yıllarda “Tepid kardiyopleji” teknikleri üzerinde durmaya

başlamışlardır (43). Soğuk kardiyopleji ile (15 °C ) kardiyak fonksiyonların normale dönmesindeki gecikme ve sıcak kardiyopleji (37 °C) kullanımında görülen anaerobik metabolizmanın ılık kardiyopleji (29 °C) ile önlenileceği gösterilmiştir. Ancak normotermik kardiyoplejinin yetersiz dağılımı ve aralıklı verilmesi ile anaerobik metabolizma ve sıcağa bağlı iskemik hasarın tetiklendiği de unutulmamalıdır (44).

### FONKSİYONLARINA GÖRE KARDİYOPLEJİ TÜRLERİ

Sekonder kardiyopleji: KPB'dan çıkıldıktan sonra kalp fonksiyonlarının bozulması halinde birçok cerrah geçici olarak yeniden pompaya girmeyi belli bir süre sonra tekrar çıkmayı dener. Bu gibi durumlarda her zaman yeterli hemodinamik düzelme görülememektedir. Miyokardı korumak için tüm önlemlerin alınmasına rağmen iskemik hasar görülebilir. Buckberg, böyle durumlarda aortaya klemp koyup 5 dakika süreyle oksijenlenmiş sıcak kan kardiyoplejisi vererek arrest sağlanmasıyla oksidatif metabolizmanın normale dönebileceğini ve kalp fonksiyonlarının normale yakın düzelebileceğini bildirmektedir (13). Geçici miyokardiyal iskemileri daima koroner reaktif hiperemi takip eder Reversibl iskemide reaktif hiperemi esnasında, O<sub>2</sub> uptake' i daima bazal ihtiyacı aşar. Bu aşırı O<sub>2</sub>, ATP depolarını yerine koymak, hücre onarımına yardımcı olmak için kullanılır. Ancak ciddi hasarlı miyokardiyal hücrelerin kendilerine sunulan O<sub>2</sub>' nin ancak %23' ünü kullanabildikleri gösterilmiştir. Yani ciddi hasara uğramış miyokard hücrelerinde O<sub>2</sub>' i alamama ve kullanamama söz konusudur. Sekonder kardiyopleji ile bu durum düzeltilmeye çalışılmaktadır. Sekonder kardiyopleji;

- Devamlı ve yeterli O<sub>2</sub> sağlamak
- Miyokardiyal metabolizmayı optimize etmek
- Miyokardiyal O<sub>2</sub> ihtiyacını azaltmak
- İntrasellüler asidozu tamponlamak
- Ca<sup>+</sup> a bağlı hasarı önlemek üzere kullanılabilir.

Yaklaşık 10 dakikalık sekonder kardiyoplejik solüsyonun infüzyonu ile miyokardın, arrestteki bazal O<sub>2</sub> gereksiniminin % 111' i kadar çok O<sub>2</sub> açığa

çıkardığı gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda iskemi sonrasında O<sub>2</sub> uptake'i % 23 iken, sekonder kardiyopleji uygulanmasından 45 dakika sonra O<sub>2</sub> uptake' i % 85'e çıkmaktadır. Sekonder kardiyopleji kullanımından sonra hemodinamik ölçümlerde daha iyi sonuçlar alınmaktadır. Ayrıca pompa çıkışında sekonder kardiyoplejinin tedaviye direnç gösteren ventriküler aritmilerde de yararı gösterilmiştir (45).

### UYGULAMA ŞEKLİNE GÖRE KARDİYOPLEJİ TÜRLERİ

Miyokardiyal koruma için kardiyopleji verilmesi 1950'li yıllara dayanmasına rağmen halen kardiyopleji verilme yöntemleri tartışılmaktadır. Genel olarak kardiyopleji antegrad yolla; aort kökünden sıcak veya soğuk olarak, retrograd yolla koroner sinüs veya direk sağ atriyum içerisine kardiyopleji verilerek veya bu iki yöntemin birlikte kullanılmasıyla uygulanmaktadır.

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

Antegrad kardiyopleji : Yaygın olarak uygulanan, aort kökünden verilen antegrad kardiyopleji; kros klempin konulmasından sonra asenden aortaya yerleştirilen kanül yoluyla koroner arterlere kardiyopleji verilmesi olarak tanımlanabilir. Elektif kalp cerrahisinde kardiyoplejinin aort kökünden verilmesiyle güvenli ve etkili miyokardiyal koruma sağlanmaktadır. Ayrıca antegrad kardiyopleji ile oldukça hızlı arrest sağlanabilir.

Antegrad kardiyoplejinin miyokardiyal etkinliğinin yeterli olduğuna dair bir çok çalışma bildirilmiştir. Ancak aort kökünden geçerek koroner arterlere ulaşan kardiyoplejik solüsyonun; koroner damarlarda ciddi darlık veya tam tıkanıklık olması durumunda miyokarda yeterli düzeyde dağılamayacağı da bilinmektedir. Antegrad kardiyoplejinin kullanılmasını sınırlayan bir diğer unsur da koroner arterlerin distalinde oluşabilecek ateroembolizasyonlardır.

Retrograd Kardiyopleji: Retrograd koroner sinüs perfüzyon tekniği 1800'lerin sonunda ortaya atılmıştır, fakat 1956 yılına kadar klinik kullanıma geçememiştir (46).

Retrograd kardiyopleji yönteminin temeli koroner venöz sistemde oklüzyon olmaması ve bu venöz sistemin kardiyoplejik solüsyonu miyokarda dağıtabilecek uygun bir venöz kondüt olmasına dayanmaktadır. Retrograd yöntem ile verilen kardiyopleji sırasında, miyokardiyal ödemden ve direk koroner sinüs yaralanmasından kaçınmak için koroner sinüs basıncının 50 mmHg'yi geçmemesine dikkat edilmelidir. Ancak basıncın düşük tutulması ile kardiyak arrest daha geç olmaktadır. Bu yüzden bazı cerrahlar kardiyak arresti daha hızlı sağlamak için başlangıç kardiyopleji dozunu aort kökünden vermektedirler (47).

Koroner sinüsten yapılan perfüzyon sayesinde stenotik veya oklude damarlarla beslenen miyokarda daha iyi KP perfüzyonu sağlanır. Bu yöntemin etkinliğini azaltan bir mekanizma; KP nin thebesian kanallarla ve arterio-sinüsoidal damarlarla direk ventrikül içine şant yapmasıdır (34).

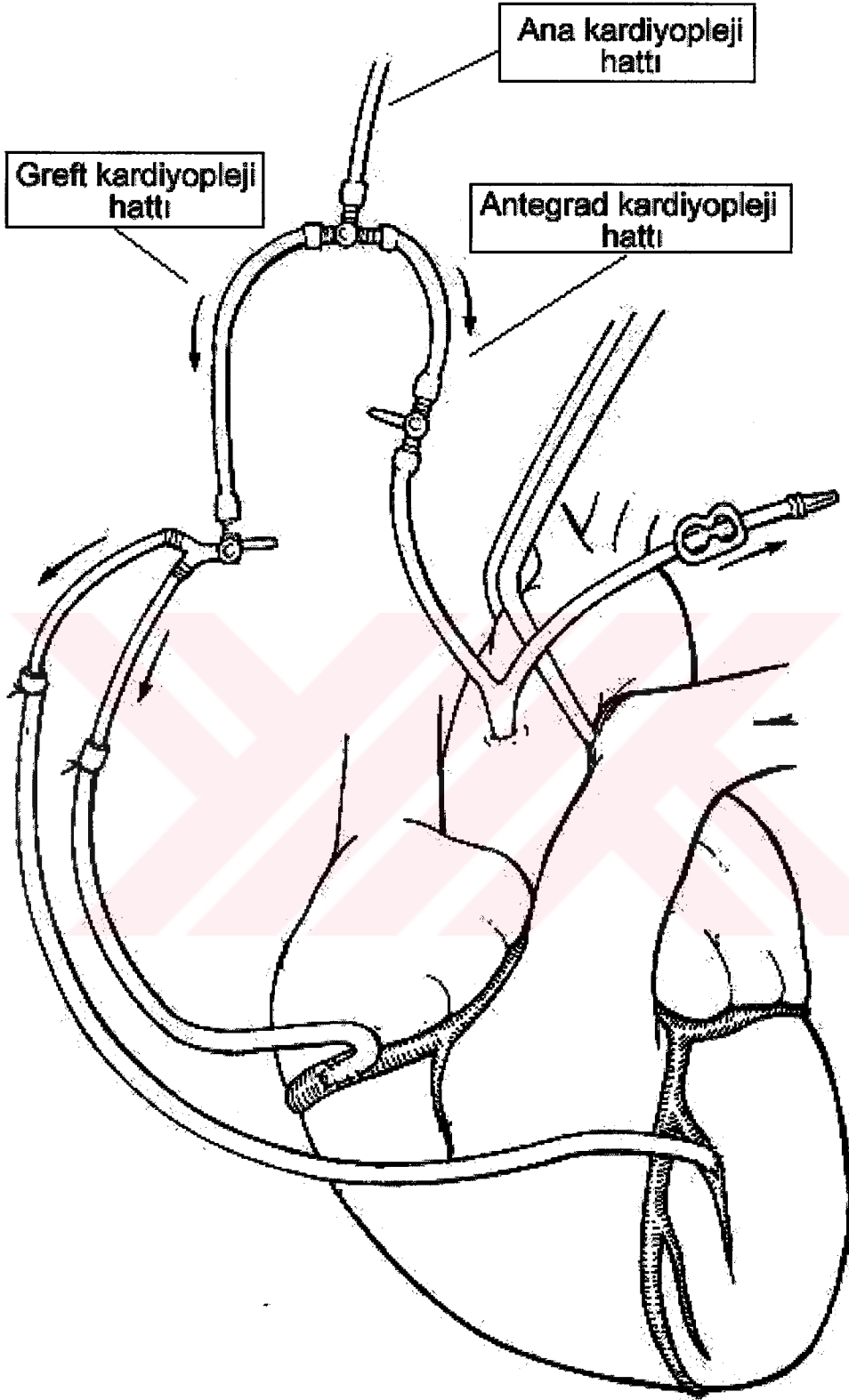
Retrograd kardiyoplejinin dağılımı ile miyokardiyal koruma etkinliği hastaların koroner venöz anatomisine göre değişmektedir (48). Hastalara uygun kardiyopleji yöntemini verebilmek için tüm hastaların koroner arter ve ven anatomisinin bilinmesi gereklidir (49).

Antegrad + retrograd kardiyopleji: Son yıllarda yapılan çalışmalarla antegrad ve retrograd kardiyoplejinin kombine edilmesinin, solüsyonun tüm kalbe homojen yayılmasını sağladığı gösterilmiştir (47).

Son yıllarda kullanımı yaygınlaşan "integrated" kardiyopleji; retrograd kardiyopleji ile birlikte antegrad yoldan distal anastomozu tamamlanmış ven greftinin proksimalinden kardiyopleji verilmesiyle sağlanabilir. Böylece retrograd kardiyopleji ile biriken metabolitlerin yıkanarak uzaklaştırılması sağlanır (50).

Simultane antegrad / ven greft KP: Simultane ve alterne kardiopleji yöntemleri antegrad ve retrograd kardiopleji yöntemlerinin modifiye edilerek birlikte verilmesi esasına dayanmaktadır (Şekil-III). Bu yöntemler aslında bir çeşit kombine kardiopleji yöntemidir. Simultane antegrad / ven greft KP yönteminde antegrad yoldan kardiopleji verilmesine ilaveten distal anastomozları tamamlanan her safenden ek kardiopleji verilir. Alterne kardiopleji yönteminde ise retrograd kardioplejiye ilaveten distal anatomozu tamamlanmış olan safen ven greftlerin proksimalinden ek kardiopleji verilir.

Antegrad yoldan koroner arterlerde tam oklüzyon olması halinde lezyonun distaline yeterli kardiopleji verilememektedir. Koroner arter hastalarında kardioplejik miyokardiyal koruma; kardioplejik solusyonun lezyonların distaline yeterli miktarda dağılmasıyla ve kalbin tüm kısımlarına verilebilmesiyle mümkün olmaktadır (48,51). Bu yüzden safen ven kullanılarak yapılan distal anastomozlardan hemen sonra aort kökünden verilen kardioplejinin yanında safen venin distalinden de ek kardiopleji verilmesi ile koroner arterlerdeki lezyonların daha distaline de kardiopleji verilebileceği bilinmektedir.



Şekil-III: Simultane antegrad / ven greft kardiyopleji yöntemi.

## KARDİYOPELEJİ VERİLİŞ HIZLARI

Kardiyoplejik solüsyonlar aort kökünden, koroner sinüsten, direk koroner arter ostiumundan veya safen ven proksimalinden verilirken yüksek basınca bağlı barotravma veya düşük basınca bağlı olarak hipoperfüzyondan kaçınılması gerekmektedir. Bu anlamda çeşitli çalışmalarla kardiyopleji verilme yollarına uygun kardiyoplejik solüsyon akımı hızı veya basıncı bulunmaya çalışılmaktadır.

Kardiyopleji için optimal infüzyon basıncı kesin olarak bilinmemektedir. Ancak normal koroner arter kan akım hızı 80 ml/100 gr miyokard/dak. olarak tahmin edilmektedir. Kritik koroner darlığı olan hastalarda yüksek kardiyopleji infüzyon basıncının faydalı olduğu bildirilmiştir. Diğer yandan bu yüksek basıncın vasküler endotel ve miyokard dokusuna hasar verdiği de farklı çalışmalarda bildirilmiştir. Örneğin koroner sinüs basıncı devamlı nitelikte kardiyopleji verilmesi durumunda 50-60 mmHg' yı geçtiği takdirde koroner sinüs hasarlanması, perivasküler hemoraji, ödem olabileceği belirtilmiştir (52).

Yine antegrad kardiyopleji verilme hızı 80 ml/dak den düşük olması halinde kardiyoplejik solüsyonun yeterli ve homojen dağılım göstermediği, yüksek riskli hastalarda kardiyopleji akım hızının 200 ml/dak dan az olması durumunda postoperatif mortalite ve morbidite oranını arttırabildiği bildirilmiştir (50,53).

Distal anastomozu tamamlanmış safen ven proksimalinden kardiyopleji 100 ml/dak hızla verildiğinde biriken metabolitlerin yıkandığı, 200 ml/dak hızla verildiğinde metabolik artıkların ortamdan daha da çok uzaklaştırıldığı tespit edilmiştir (34).

### 3.3 ) MİYOKARDİYAL İSKEMİK MARKIRLAR

Miyokardiyal iskemik markırlar günümüzde perioperatif miyokardiyal korumanın değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Kullanılan markırlar;

- a) Troponin-I, troponin-T
- b) CK ve CKMB



- c) Miyoglobin
- d) LDH
- e) SGOT

Biyokimyasal belirleyici olarak 1954 yılında serum glutamik oksaloasetik transferaz (SGOT) düzeyi ölçüm yöntemi geliştirilmiş, bunu 1957 yılında laktat dehidrogenaz (LDH), 1966 yılında da kreatin kinaz (CK) takip etmiştir. Yaklaşık 20 yıl önce kreatin kinaz MB (CK-MB) miyokard hasarının biyokimyasal tanısında altın standart olarak ortaya çıkmış ve günümüze kadar önemini sürdürmüştür. Yakın zamanda CK-MB ve CK-MM' nin doku izoformları, miyoglobin, miyozin hafif ve ağır zincirleri, yağ asidi taşıyıcı proteinler ve enolaz gibi belirleyiciler geliştirilmiş ve son olarak geliştirilen regülatör protein kompleksi olan kardiyak troponinlerin (T,I ve C) açık kalp cerrahisi ya da non-kardiyak cerrahi sırasında oluşan miyokard hasarını belirlemede değerli bir yöntem olduğu bildirilmiştir (54).

### 3.3.a )TROPONİNLER

Troponinler (T,I ve C ) çizgili kaslarda bulunan regülatör proteinlerden salınan enzimlerdir. Troponinler kalp kasında kas hücrelerine sıkı bir biçimde bağlı olduklarından dolayı kandaki düzeyleri oldukça düşüktür (55). Akut miyokardiyal hasarda seruma bifazik salınım söz konusudur. Hücredeki troponinin sitoplazma orijinli olduğu tahmin edilmektedir. Membran fonksiyon kaybından sonra 3-5 saat içerisinde salınır. Troponin salınımının 5 gün ve daha fazla süre sonraki devamından (geç faz) hücre ölümü ve kontraktıl yapının yıkımı sorumludur. Troponinlerin CKMB' ye göre tanısıl değeri çok daha yüksektir. Yalnızca sternotomi yapılan hastalarda troponin artışı saptanmamıştır (56).

Tropomyozin molekülleri aktin molekülüne sertlik kazandırmak üzere filamanlar oluşturarak polimerize olan, 70.000 mol ağırlığında, 40 nm uzunluğunda moleküllerdir. Tropomyozin molekülleri spesifik bölgelere troponin-T, troponin-I ve troponin-C olarak bağlanır. Troponin-I aktine, troponin-T tropomyozine, troponin-C ise  $Ca^{+2}$  iyonlarına ilgi gösterir. Kalp ve iskelet

kaslarında bulunan troponin molekülleri birbirinden aminoasit ve immünolojik yapılar açısından farklılıklar gösterir. Bu nedenle kardiyak troponinler miyokard hasarının gösterilmesi açısından spesifiktirler. Kardiyak cerrahi sırasında kardiyopleji verilen hastaların özellikle akut myokard infarktusu olanlarında, dolaşımında normalde bulunan troponin-I 'nın yalnızca serbest olarak değil, troponin-T ve troponin-C komponentleriyle kompleks olarak bulunduğu saptanmıştır. Kandaki formlardan predominant olanın troponin-I –troponin-C ikilisinin olduğu gösterilmiştir.

Kardiyak troponin-I, immünolojik tekniklerle müsküler isoformlarında ayırt edilebilir. Miyokardiyum, iskelet kaslarında bulunmayan troponin-I isoformlarını içerir. Klasik kardiyak markırlar gibi, ticari ve immünolojik yöntemler kullanılarak, hızlı ve güvenli bir şekilde tespit edilebilirler. Troponin-I; KPB sırasında kardiyak arrest sonrası gelişen miyokardiyal hasarın gösterilmesinde, yüksek spesifitesi ve sensitivitesi olan önemli bir markırdır. Perioperatif miyokardiyal hasar gibi postoperatif kardiyak performansın da iyi bir göstergesidir (57). Kardiyak troponin-I seviyesi, inotropik destek ihtiyacı, renal disfonksiyon ve entübasyon süresiyle ilişkilidir. Perioperatif küçük miyokardiyal nekrotik bölgenin tanısında oldukça büyük kolaylık sağlamaktadır. Aortik kros klempin kaldırılmasından sonraki elektriki defibrilasyon ihtiyacı da kardiyak troponin-I salınımı ile ilişkilidir. Aortik kros klempin kaldırılmasından sonra, elektriki defibrilasyon yapılmayan hastalarda, kardiyak troponin-I salınımında anlamlı olarak düşme saptanmıştır (58).

Perioperatif miyokard iskemisini tayin etmek veya iskemiye ekarte etmek için troponin-I ölçülmesi, hızlı ve güvenli bir yöntemdir Bu nedenle yüksek spesifitesi ve sensitivitesi vardır. Kardiyak troponin I düzeyi miyokard hücre ölümünden sonra 4 saat içerisinde yükselmeye başlar. 48 saat boyunca yüksek seviyede kalır. Kanda yaklaşık yedi gün boyunca tespit edilebilir (2).

### 3.3.b ) CKMB

Yüksek enerjili fosfatların adenzinden kreatin fosfata transferini katalize eder. CK idrarla atılmaz ve renal veya hepatik kan akımındaki değişikliklerden etkilenmez. Lenfatiklerde oluşan proteolizis ile inaktive edilir. Her biri 43.000 dalton molekül ağırlığında iki monomer içerir; CKMM düz kas hücrelerinde, CKBB yoğun olarak beyinde ve CKMB de kalpte bulunmaktadır. Miyokardtaki CK' nin % 15' ini CKMB oluşturur ve miyokard hasarını gösteren spesifik ve sensitif bir markıdır. İskelet kasında CKMB az miktarda bulunur. Kalp cerrahisine giden hastaların büyük bir kısmında CKMB ilk 6-8 saatte salınmaya başlar ve ilk 3-4 günde normal seviyelere düşer. Aynı zamanda total CK seviyesi de kardiyak cerrahi sonrasında artmaya başlar, 21. saatte pik yapar, 5 gün içerisinde de normal seviyesine geriler. Kardiyak cerrahide CKMB seviyeleri miyokard hasarı ile orantılı olarak yükselir (59). CKMB' nin de MB<sub>1</sub> ve MB<sub>2</sub> olmak üzere iki alt grubu vardır. Serumdaki CKMB<sub>2</sub> ve CKMB<sub>2</sub>/CKMB oranı da klinikte kullanılır. Ancak bu subgrupların elektroforetik analizleri teknik olarak kolay değildir (60).

### 3.3.c ) MİYOGLOBİN

Kalp ve iskelet kası hücrelerinde bulunan düşük molekül ağırlıklı sitoplazmik bir proteindir. Kas hücre membranının parçalanmasından sonra hızlıca salınır. Eş zamanlı olarak iskelet kası hasarı da var ise miyogloblin koroner sinüsten alınan serum örneklerinden bakılmalıdır. Miyogloblin ile birlikte Karbonik Anhidraz III ün de bakılması miyogloblinin spesifikliğini artırmaktadır. İskelet kası hasarında Karbonik Anhidraz III ve miyogloblin salınımı birlikte arttığı için serum düzeyleri oranları da sabittir. Miyokard hasarında ise miyogloblin salınımı daha baskındır (59). Koroner oklüzyonu takiben 2 saat sonra miyogloblin salınımı artmaya başlar. 6-7 saatte pik seviyeye ulaşır. Kanda 24 saat boyunca tespit edilebilir. Akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların %65' inde kanda yüksek seviyede tespit edilir. Bunun sebebi miyogloblinin yarılanma ömrünün kısa olmasıdır. Miyogloblin seviyesi intramüsküler enjeksiyon, kas travması gibi durumlarda da yükselmektedir. Miyogloblinin akut koroner oklüzyondan hemen sonra salınması, akut miyokard infarktüsünün erken tanı konulmasında oldukça faydalıdır (61).

### 3.3.d ) LDH

Kreatin kinaz enzimi gibi LDH da vücudun birçok organında (böbrek, iskelet kası, kırmızı kan hücreleri, mide) bulunmaktadır. LDH' ın beş alt grubu bulunur. Ancak miyokardiyal hasar tespitinde kullanılan sadece LDH<sub>1</sub> ve LDH<sub>2</sub> altgruplarıdır. LDH, miyokardiyal hasarlanmadan 24-48 saatte artmaya başlar. 3-6 günde pik seviyeye ulaşır ve 8-14 günde de normal seviyelere döner. LDH ile miyokardiyal hasarı tespit ederken kanda bu kadar süre yüksek miktarda tespit edilmesi tanıya yardım etmektedir. Normalde kanda bulunan LDH<sub>2</sub>' nin seviyesi LDH<sub>1</sub>' den daha fazladır. Ancak miyokardiyal infarktüs durumunda LDH<sub>1</sub>' in seviyesi LDH<sub>2</sub>' den daha fazla bulunmuştur. Bu oransal değişme 7-10 gün içinde eski halini almaktadır. Günümüzde rutin olarak miyokardiyal hasar tespitinde kullanılmakla birlikte sensitivitesi ve spesifitesi çok yüksek değildir (61).

## IV. MATERYAL VE METOD

### 4.1 ) HASTALAR

Bu çalışma, elektif koşullarda koroner baypas operasyonu olan 20 hasta üzerinde yapıldı. Her iki gruptaki hastalar randomize olarak seçildi. Hastalar Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda elektif şartlarda operasyona alındı. Ek kardiyak patolojisi veya cerrahi girişim gerektirecek kapak hastalıkları olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar 10' ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Kontrol grubundaki 10 hastaya rutin olarak kullandığımız soğuk kan kardiyoplejisi antegrat olarak aort kökünden verildi. Çalışma grubundaki hastalara soğuk kan kardiyoplejisi antegrat olarak aort kökünden verilirken ek olarak idame kardiyoplejik solüsyonlar da distal anastomozu tamamlanmış safen ven greftlerin proksimalinden verildi.

### 4.2 ) OPERASYON PROSEDÜRÜ VE KARDİYOPEJİNİN VERİLİŞ YÖNTEMİ

Her iki gruptaki hastaların tamamına da, standart anestezi, kardiyopulmoner baypas ve cerrahi işlem uygulandı. Operasyondan önce premedikasyonda 0.05 mg/kg dozunda intramüsküler midozolam (Dormicum, Roche) uygulandı. Anestezi indüksiyonundan önce radyal arter kateterizasyonu yapıldı. Anestezi indüksiyonunda 0.005 mg/kg intravenöz midozolam, 10 µg/kg dozunda fentanil citrate (Abbojet, Abbot) ve 0.1 mg/kg pancuronium (Pavulon, Santa Farma) intravenöz (iv) olarak verildi. Anestezi indüksiyonu sonrasında internal juguler ven kateterizasyonu uygulandı. Bütün hastaların vücut ısılarının ölçülmesi amacıyla özefageal ve rektal ısı problemleri anestezi indüksiyonu öncesinde yerleştirildi. Ayrıca diürezin takip edilmesi amacıyla idrar sondası konuldu.

Kardiyoplumoner baypas sırasında Sarns Roller Pump (Sarns Inc., Ann Arbor, Michigan, USA), bir kardiyotomi rezervuarlı Monolyth membran

oksijenatörü (Sorin Biomedical, İtaly), Polivinil klorid tubing ekstrakorporeal dolaşım için kullanıldı.

Kardiyopulmoner baypasta prime solüsyonu olarak; hedef hematokrit 25 olacak şekilde minimum 1400 cc Ringer laktat, 3cc/kg dozunda mannitol kullanıldı. Ayrıca bu solüsyona 10 ml kalsiyum glukonat, 10 ml potasyum klorür, 30 ml sodyum bikarbonat, 1 flakon 1. kuşak sefalosporin olan antibiyotik (Cefamezin 1000 mg flakon) ve 5000 ünite heparin eklendi.

Kanülasyondan önce 500 IU/kg dozunda heparin iv olarak verildi. Her iki grupta ACT seviyesi 400 saniyenin üzerine çıkıldığında hasta kanüle edildi ve kardiyopulmoner baypasa geçildi. Her iki grupta da hastaya 27-28 °C' ye kadar sistemik hipotermi uygulandı. Aortaya kros klemp konulmasının ardından, aort kökünden miyokardı korumak için + 4 °C' de potasyumdan zengin soğuk kan kardiyoplejisi infüzyonu uygulandı. Yükleme dozu olan bu kardiyopleji 250 cc plegisol (plegisol, Abbot's Cardioplegic Solution), 14 ml potasyum klorid, 10 cc sodyum bikarbonat toplam 800 cc olacak şekilde kan ile hazırlandı. İdame dozu her 15-20 dakikada bir verildi. İdame için verilen kardiyopleji; 100 cc plegisol (plegisol, Abbot's Cardioplegic Solution), 6 ml potasyum klorid, 10 cc sodyum bikarbonat ve toplam 600 cc olacak şekilde kan ile hazırlandı. İdame dozları kontrol grubunda sadece aort kökünden verilirken çalışma grubunda hem aort kökünden hem de distal anastomozları tamamlanmış safen ven greftlerinin proksimalinden 250 ml' lik bir ek doz verildi. Safen ven greftler aracılığıyla verilen kariyoplejik solüsyonun basıncının 80 mmHg' de tutulmasına çalışıldı. Her iki grupta da miyokard %0.9 'luk isotonik sodyum klorür kullanılarak topikal olarak da soğutuldu. Her iki grupta distal anastomozların tümü kros klemp altında yapılırken proksimal anastomozlar kros klemp kaldırıldıktan sonra aortaya konan parsiyel klemp altında yapıldı. Son distal anastomozun yarılanması ile ısınma prosedürü başlatıldı ve vücut ısısı 37 °C olana kadar ısıtıldı. Kardiyopulmoner baypasın bitiminde pompanın durmasını takiben 1 mg/kg dozunda protamin sülfat verilerek, heparin nötralize edildi.

#### 4.3) KAN ÖRNEKLERİ

Bütün hastalardan biyokimyasal parametreler için, anestezi indüksiyonundan önce, kros klemp konmadan hemen önce, kros klemp alındıktan 5 dakika sonra, bu süreci takiben 3' üncü saat, 6' ncı saat, 12' nci saat, 24'üncü saat ve 48' inci saatlerde arteriyel kan örnekleri alındı. Alınan kanlardan CKMB, troponin I ve myoglobin çalışıldı.

Biyokimyasal parametrelerden troponin-I ve miyoglobin düzeyleri, AIO Innotracs otoanalizatöründe time resolved fluorescence yöntemiyle, orijinal kitler kullanılarak (Innotrac diagnostics) çalışıldı. CKMB ise AeroseT biyokimya analizöründe spektrofotometrik yöntemle orijinal kitler kullanılarak (AeroseT) çalışıldı.

#### 4.4) İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma şeklinde sunuldu. Ölçülebilen değerler, Student T, Man Whitney U testi; kategorik değerler ise Ki-kare, Fischer's exact testleri ile karşılaştırıldı. Ölçülen enzim düzeylerinin zamana karşı değişimleri genel lineer model, tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile incelendi. Tüm istatistik analizler SPSS 10.0 sürümü kullanılarak yapıldı. *P* değerinin  $< 0.05$  olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## V. BULGULAR

Çalışmaya 10' u kontrol, 10' u safen ven yoluyla ek kardiyopleji verilen grup olmak üzere toplam 20 hasta alındı. Kontrol grubundaki (grup I) hastaların yaş ortalaması  $59,4 \pm 6,60$  olup yedisi erkek, üçü kadındı. Safen ven yoluyla ek kardiyopleji verilen gruptaki (grup II) hastaların yaş ortalaması  $62,3 \pm 9,77$  olup sekizi erkek, ikisi kadındı. İki grup arasında yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Grup I' deki olguların dört tanesinde cerrahi girişim gerektirmeyecek düzeyde ek kapak hastalığı bulunurken, grup II' deki olguların dört tanesinde ek kapak hastalığı vardı. İki grup arasında ek kapak hastalığı birlikteliği açısından anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Olgular diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü, hiperlipidemi, lezyonlu damar sayısı, LMCA lezyonu açısından karşılaştırıldığında; grup I' de iki, grup II' de dört hastada diabetes mellitus mevcuttu. Grup I' de dört, grup II' de altı hastada hipertansiyon mevcuttu. Grup I' de yedi, grup II' de beş hastada sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Grup I' de altı, grup II' de üç hastada ailede kalp hastalığı öyküsü mevcuttu. Grup I' de beş, grup II' de dört hastada hiperlipidemi mevcuttu. Lezyonlu damar sayısı grup I' de  $2,60 \pm 0,51$  iken grup II' de  $2,9 \pm 0,31$  bulundu. Her iki gruptan 3' er hastada LMCA lezyonu %51' in üzerindedi. Her iki grup arasında risk faktörleri açısından anlamlı fark bulunmadı ( $p >0,05$ ).

Preoperatif ejeksiyon fraksiyonları (EF) karşılaştırıldığında; grup I' in ortalama EF' si  $\% 56,5 \pm 7,83$  iken, grup II' nin ortalama EF' si  $\% 50,8 \pm 11,2$  idi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ( $p>0,05$ ). Her iki grubun preoperatif bilgileri ve risk faktörleri Tablo-I' de gösterilmiştir.

Distal anastomoz sayıları grup I' de  $2,9 \pm 0,56$  iken, grup II' de  $3,2 \pm 1,03$  idi. Grup I' deki bir hastaya sequential anastomoz yapılırken, grup II' deki 1



hastaya da LIMA ve safen greftlere ek olarak radial arter gefti kullanılmıştır. Ortalama distal anastomoz sayıları açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Operasyon esnasında total baypas süreleri ve kros klemp sürelerine bakıldığında; grup I' deki hastaların total baypas süreleri  $93,9 \pm 6,4$  iken grup II' deki hastaların total baypas süreleri  $101,6 \pm 13,8$  idi. Grup I' in kros klemp süresi  $72,7 \pm 6,91$  iken grup II' nin  $77,8 \pm 9,5$  idi. Her iki grup arasında total baypas süreleri ve kros klemp süreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Grup I' deki hastalara operasyon esnasında verilen toplam kardiyopleji miktarı  $2385 \pm 344$  iken grup II' ye verilen toplam kardiyopleji miktarı  $2785 \pm 382$  olarak hesaplandı. İki grup arasında verilen kardiyopleji miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p = 0,04$ ).

Operasyon esnasında kros klemp kaldırıldıktan sonra spontan kardiyak aktivite gözlenen hasta sayısı grup I' de dokuz iken grup II' de sekiz idi. Her iki grup arasında spontan kardiyak aktivite açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Grup I' de dört hastaya ve grup II' de dört hastaya KPB çıkışında hemodinamik stabiliteyi sağlamak açısından inotropik destek gerekmiştir. Peroperatif inotropik destek açısından iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). Her iki grubun peroperatif bilgileri Tablo-II' de gösterilmiştir.

Grup II' deki bir hastada postoperatif dönemde kardiyak tamponad gelişti. Aynı hasta tekrar operasyona alındı. Operasyon sonrası hemodinamik parametreleri ve kliniği stabil seyretti. Ek bir komplikasyon gözlenmedi. Postoperatif tamponat gelişmesi veya revizyona alınan hastalar açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Grup I' deki hastalar postoperatif ekstübasyon saatleri  $13,1 \pm 4,1$  iken, grup II' deki hastaların ekstübasyon saatleri  $10,8 \pm 3,48$  idi. Postoperatif dönemde ekstübasyon süreleri açısından iki grup arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Grup I deki hastaların yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış süreleri sırasıyla grup I' deki hastalar için;  $2,60 \pm 0,96$  ve  $8,00 \pm 2,62$  iken, Grup II' deki hastalar için  $3,30 \pm 1,15$  ve  $9,90 \pm 4,53$  idi. Yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede kalış süreleri açısından iki grup arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Grup I'deki hastalara postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde veya serviste uygulanan kan transfüzyonu miktarı  $3,7 \pm 2,0$  ünite iken, grup II' de  $2,4 \pm 1,5$  ünite olarak kayıt edilmiştir. İki grup arasında postoperatif kan transfüzyonu miktarı açısından fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Postoperatif dönemde mediasten veya toraks tüplerinden gelen drenaj miktarları karşılaştırıldığında grup I'deki hastalardaki drenaj miktarı  $572,5 \pm 213$  ml. iken grup II' deki hastalar için  $764 \pm 681$  ml. idi ( $p>005$ ). İki grup arasında postoperatif drenaj miktarları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ). Her iki grubun postoperatif bilgileri Tablo-III' de gösterilmiştir.

Tablo- I: Gruplara göre preoperatif bilgiler ve risk faktörleri

	Grup-1	Grup-2	P değeri
<b>Cinsiyet:</b>			
<b>Kadın (n)</b>	3 (% 60)	2 (% 40)	1,00
<b>Erkek (n)</b>	7 (% 47)	8 (% 53)	
<b>Yaş (yıl)</b>	59,4 ± 6,60	62,3 ± 9,77	0,28
<b>Vucut yüzey alanı</b>	1,71 ± 0,12	1,76 ± 0,21	0,64
<b>EF (%)</b>	56,5 ± 7,83	50,8 ± 11,2	0,26
<b>DM</b>	2 (% 10)	4 (% 20)	0,62
<b>HT</b>	4 (% 20)	6 (% 30)	0,65
<b>Aile Öyküsü</b>	6 (% 30)	3 (% 15)	0,37
<b>Sigara</b>	7 (% 35)	5 (% 25)	0,65
<b>Hiperlipidemi</b>	5 (% 25)	4 (% 20)	1,00
<b>Periferik arter hast.</b>	0	2 (% 10)	0,47
<b>Koah</b>	2 (% 10)	0	0,47
<b>SVH</b>	1 (% 5)	0	1,00
<b>Lezyonlu damar sayısı</b>	2,6 0 ± 0,51	2,9 ± 0,31	0,13
<b>Efor kapasitesi (NYHA)</b>			
<b>1</b>	0	1 (% 5)	0,49
<b>2</b>	4 (% 20)	4 (% 20)	
<b>3</b>	6 (% 30)	4 (% 20)	
<b>4</b>	0	1 (% 5)	
<b>Angina</b>			
<b>Yok</b>	0	1 (% 5)	0,068
<b>Stable</b>	7 (% 35)	2 (% 10)	
<b>Unstable</b>	3 (% 15)	7 (% 35)	
<b>Geçirilmiş MI</b>			
<b>Yok</b>	2 (% 10)	2 (% 10)	0,513
<b>6 ay &lt;</b>	7 (% 35)	5 (% 25)	
<b>6 ay &gt;</b>	1 (% 5)	3 (% 15)	
<b>LMCA (+)</b>	3 (% 15)	3 (% 15)	1,00
<b>Ek kapak hastalığı</b>	4 (% 20)	4 (% 20)	1,00
<b>LMCA % 51 &gt;</b>	4 (% 20)	3 (%15)	1,00
<b>LMCA %51 +RCA</b>	3(% 15)	2 (% 10)	1,00

Tablo-II: Gruplara göre peroperatif bilgiler.

	<b>Grup-1</b>	<b>Grup-2</b>	<b>P değeri</b>
<b>Distal anastomoz sayısı</b>	2,9 ± 0,56	3,2 ± 1,03	0,51
<b>Kardiyopulmoner baypas süresi</b>	93,9 ± 6,4	101,6 ± 13,8	0,19
<b>Toplam kardiyopleji</b>	2385 ± 344	2785 ± 382	0,04
<b>Kros klemp</b>	72,7 ± 6,91	77,8 ± 9,5	0,172
<b>Spontan kalp atımı</b>	9 (% 45)	8 (% 40)	1,00
<b>İntraop. inotropik</b>	4 (%20)	4 (% 20)	1,00

Tablo-III: Gruplara göre postoperatif bilgiler.

	<b>Grup-1</b>	<b>Grup-2</b>	<b>P değeri</b>
<b>Tamponad</b>	0	1 (% 5)	1,00
<b>Revizyon</b>	0	1 (% 5)	1,00
<b>Kolloid destek</b>	5 (% 25)	5( % 25)	1,00
<b>Ekstübasyon (saat)</b>	13,1 ± 4,1	10,8 ± 3,48	0,20
<b>Yoğun Bakım Ünitesi' nde kalış (gün)</b>	2,60 ± 0,96	3,30 ± 1,15	0,13
<b>Hastanede kalış (gün)</b>	8,00 ± 2,62	9.90 ± 4,53	0,33
<b>Postoperatif kan transfüzyonu</b>	3,7 ± 2,0	2,4 ± 1,5	0,16
<b>Drenaj</b>	572,5 ± 213	764 ± 681	0,82

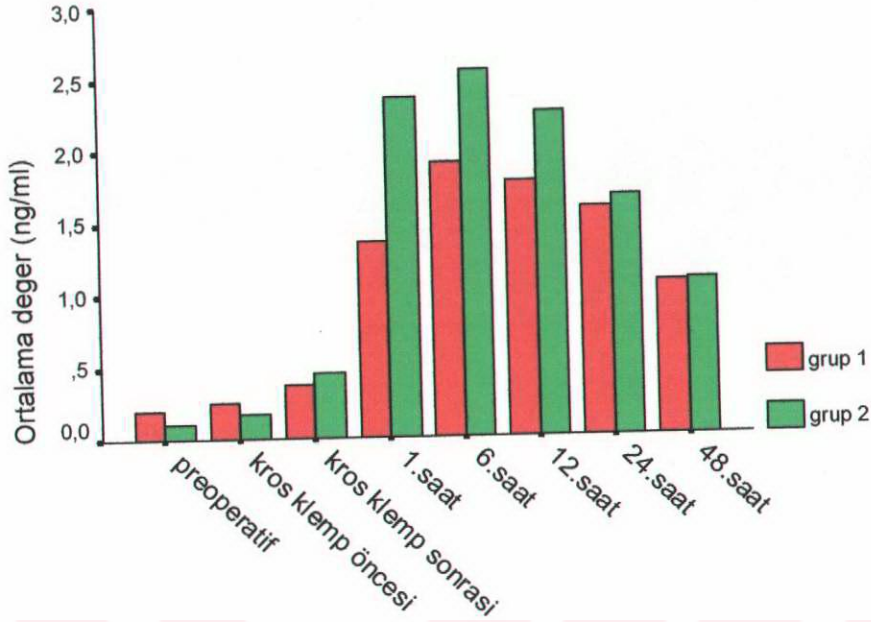
Postoperatif 12 ve 24'üncü saatlerde kayıt edilen standart 12 derivasyonlu EKG' ler preoperatif dönemdeki EKG' lerle karşılaştırıldı ve yeni gelişen iskemik değişiklikler açısından değerlendirildi. Grup I ve grup II' deki hiçbir hastada yeni gelişen iskemik değişiklik saptanmadı. İki grup arasında fark yoktu ( $p>0,05$ ).

Grup I ve grup II' deki hastaların alınan kan örneklerindeki çalışılan troponin-I düzeyleri Şekil-IV' de gösterilmiştir. Her iki grup arasında eş zamanlı çalışılan troponin-I düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

Grup I ve grup II' deki hastaların alınan kan örneklerindeki çalışılan myoglobin düzeyleri Şekil-V' de gösterilmiştir. Her iki grup arasında eş zamanlı çalışılan troponin-I düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

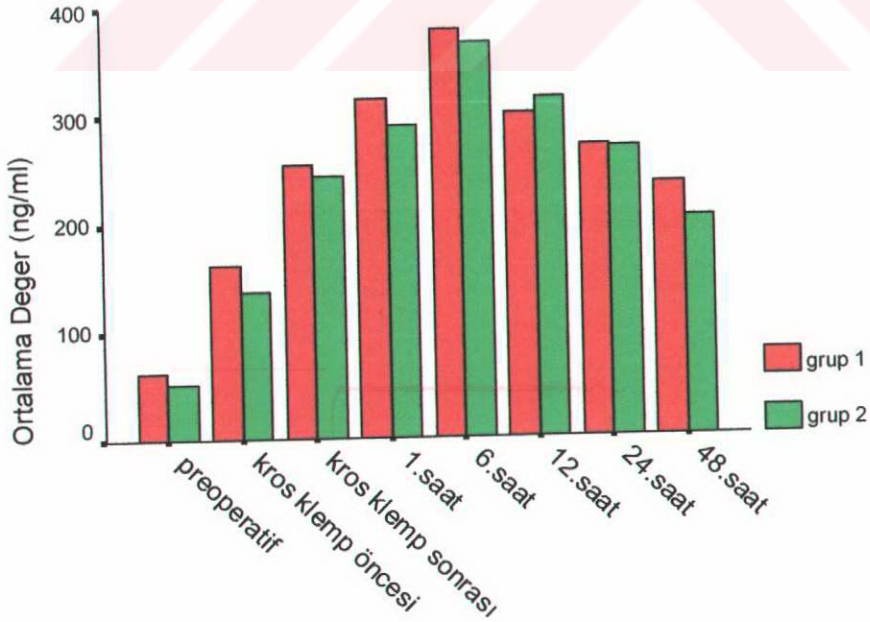
Grup I ve grup II' deki hastaların alınan kan örneklerindeki çalışılan CKMB düzeyleri Şekil-VI' da gösterilmiştir. Her iki grup arasında eş zamanlı çalışılan troponin-I düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

### Troponin I Düzeyleri

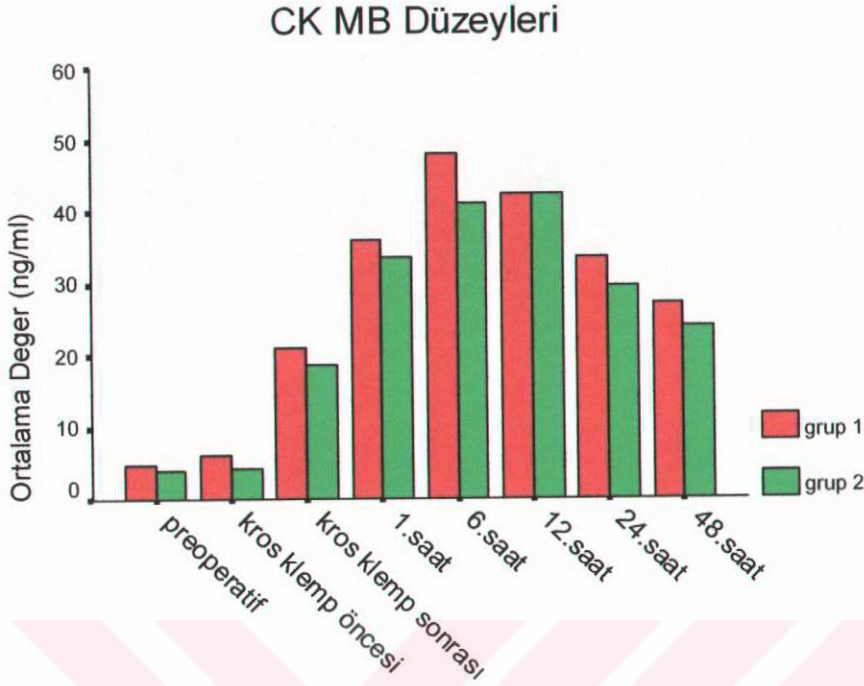


Şekil-IV: Her iki grubun troponin-I düzeylerinin karşılaştırılması.

### Myoglobin Düzeyleri



Şekil-V: Her iki grubun myoglobin düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil-VI: Her iki grubun CKMB düzeylerinin karşılaştırılması

Troponin-I, myoglobin ve CKMB düzeylerinin zamana karşı değişimleri genel lineer model, tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile incelendi. Bu analiz sonrasında troponin-I, myoglobin ve CKMB için grup I ve grup II arasında istatistiksel fark bulunmadı (sırasıyla;  $p=0,52$ ,  $p=0,63$ ,  $p=0,55$ ).

Her iki grupta Troponin-I, myoglobin ve CKMB düzeylerinin kendi içindeki zamana göre değişimleri analiz edildi. Troponin-I, myoglobin ve CKMB seviyelerinin zamana göre değişimi anlamlıydı (sırasıyla;  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ,  $p<0,001$ ).

Troponin-I, myoglobin ve CKMB düzeylerinin zamana göre değişimleri esnasında gruplar arası etkileşimleri analiz edildi. Troponin-I, myoglobin ve CKMB için gruplar arası etkileşim tespit edilmedi (sırasıyla;  $p=0,80$ ,  $p=0,79$ ,  $p=0,99$ ).

## VI. TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinde kalp hareketlerini durdurmak, kansız bir ameliyat sahası elde etmek ve bu işlem sırasında miyokardın zarar görmesini engellemek en önemli sorunlardan biridir. Kalbin durdurulması ile kalpte iskemik değişikliklerin meydana gelmesi kaçınılmazdır. İyi bir miyokardiyal koruma için iskemik değişikliklerin en aza indirgenmesi amaçlanır.

Günümüzde açık kalp cerrahisinde cerrahi tekniğin yanı sıra miyokardi koruma tekniklerinde de ilerlemeler devam etmektedir. Kardiyopulmoner baypas sırasında miyokardi korumak için; sistemik hipotermi, soğuk kardiyoplejik solüsyon verilmesi ve topikal hipotermi uygulanması günümüzde bütün cerrahlar tarafından tartışmasız olarak uygulanmaktadır.

1980' li yıllarda birçok merkezde cerrahlar kristaloid kardiyoplejiyi bırakıp kan kardiyoplejisi kullanmaya başlamışlardır. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarla kan kardiyoplejisi ile aortik kros klemp esnasında aerobik miyokardiyal metabolizmanın arttığı, anaerobik laktat üretiminin azaltıldığı ve yüksek enerjili fosfat depolarının korunduğu, postoperatif sistolik ve diyastolik fonksiyonların daha iyi olduğu, perioperatif miyokard infarktüsünün daha az gözlemlendiği bildirilmiştir (2). Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı' nda da kalp cerrahisinde kan kardiyoplejisi; kristaloid kardiyoplejisine üstün özellikleri olduğu düşünüldüğünden dolayı rutin olarak kullanılmakta olup hızlı arrest sağlama konusundaki gözlemlerimiz literatür ile uyumludur. Çalışmamızda dahil ettiğimiz tüm hastalarda mortalite, perioperatif MI ve postoperatif düşük kardiyak output gözlenmemiştir.

Miyokardiyal koruma yöntemleri karşılaştırılırken belki de en önemli kriter kardiyoplejik solüsyonun verilmiş yoludur. Bu konuda literatürde birçok yayın mevcuttur (17,24,29,46). Çalışmaların bir kısmında antegrad kardiyoplejinin miyokardiyal koruma etkinliğinin daha iyi olduğu savunulurken bir kısım araştırmacılar da retrograd yöntemle verilen kardiyoplejik solüsyonun



miyokardı daha iyi koruyabileceğini savunmaktadırlar. Klinik çalışmalarla antegrad kardiyopleji yöntemi ile retrograd kardiyopleji yöntemlerini etkinlikleri yönünden karşılaştıran araştırmacılar; antegrad kardiyopleji yönteminin verilmesinin basit olduğunu, retrograd kardiyoplejiden daha hızlı diyastolik arrest sağladığını, reperfüzyon sonrası ventrikül fonksiyonlarını oldukça iyi koruduğunu ve antegrad yoldan multidoz şeklinde verilen kardiyoplejik koruma yöntemi ile postoperatif dönemde ritim bozukluklarının diğer kardiyopleji yöntemlerine göre daha nadir görüldüğünü bildirilmişlerdir (52). Çalışmamızda kullandığımız antegrad soğuk kan kardiyopleji yöntemi ile hızlı arrestin ve yeterli miyokardiyal korumanın sağlandığını tespit ettik. Çalışmamızda postoperatif ritim bozuklukluğu insidansı her iki grupta da düşük olmasına rağmen kontrol grubumuzdaki bir hastamızda postoperatif dönemde AF gelişti. Cordarone tedavisi uygulanan hastanın kardiyak ritminin daha sonradan normal sinüs ritmine döndüğünü tespit ettik. Gruplarımızdaki postoperatif dönemdeki, ritim bozukluğu görülme insidansı (%5) literatürle de uyumluydu.

Koroner arterlerde ciddi darlık ve kollaterallerin yetersiz olduğu durumlarda kardiyoplejik solüsyonun koroner arterlerin distaline yeterli düzeyde verilememesi ve aort yetmezliğinin eşlik ettiği koroner lezyonlu hastalarda aort kökünden verilen kardiyoplejinin koroner arterlere yeterince ulaşmaması antegrad kardiyopleji yönteminin kullanımını kısıtlamaktadır (52).

Klinik, prospektif bir çalışma ile postoperatif dönemde antegrad kardiyopleji yöntemi ile erken dönemde inotrop ihtiyacının daha yüksek olduğu da bildirilmiştir (62). Bizim çalışma gruplarımızda sadece üç hastaya (%15) postoperatif inotropik destek sağlandı.

İnternal mammaryan arter greftleri kullanılan hastalarda LAD' nin beslediği miyokardiyal bölgelere antegrad yolla verilen kardiyoplejinin yeterince ulaşmadığı ve bu bölgelerin iyi korunamadığı; oysa retrograd kardiyopleji yöntemi ile LIMA'nın da kullanıldığı şiddetli koroner arter lezyonu olan vakalarda LAD deki lezyonun arkasına kardiyoplejik solüsyonun yeterince

verilebildiği, özellikle sol ventrikülün mükemmel korunduğu birçok araştırmacı tarafından kabul görmektedir (63,64). Çalışmamızda her iki gruptaki tüm hastalarda LIMA kullandığımız için LAD' deki lezyonun distal kısmına greft yoluyla ek kardiyopleji verilemedi. Bu durum çalışmamızı negatif etkilemiş olabilir.

Bilindiği gibi ateroemboli riski reoperasyon durumlarında oldukça önem taşımaktadır (65). Antegrad kardiyopleji yöntemi ile oluşabilecek ateroemboli veya hava embolisi riskinin de retrograd kardiyopleji yöntemi ile azaltıldığına dair çalışmalar mevcuttur (64). Çalışma sırasında ateroemboli riskini azaltmak için kros klemp, asenden aortun palpasyonu sonrası en uygun yere konuldu.

Klinik çalışmalarla retrograd kardiyopleji yöntemi ile sağ koroner ostiumdaki drenajın sol koroner ostiuma göre oldukça düşük (%6) olduğunu, ve kardiyoplejik solüsyonun sol ventriküle dağılımının sol ventriküle göre dört kat fazla olduğunu gösterilmiştir (48). Bu bilgilere göre sağ ventriküler fonksiyonu zayıf olan hastalarda antegrad kardiyopleji yönteminin kullanılması uygun olacaktır (49).

Antegrad ve retrograd kardiyopleji yöntemlerini birbirlerini tamamlayıcı yöntem olarak gören bazı araştırmacılar bu iki yöntemin kombine olarak kullanılabilceğini düşünerek kombine kardiyopleji yöntemi üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Kritik koroner arter darlığı veya tıkanıklığı olduğunda antegrad yolla kardiyopleji miyokarda yeterli miktarda ulaştırılamayacaktır. Koroner venöz sistemde ise ateroskleroz olmadığından dolayı farklı venöz yollarla retrograd kardiyopleji tekniği kullanılmaktadır. Fakat retrograd kardiyopleji yöntemi de yavaş akım hızı, heterojen dağılım, sağ ventrikül duvarının zayıf korunması gibi nedenlerden dolayı kısıtlanmıştır. Bu yüzden antegrad ve retrograd kardiyopleji yöntemlerinin birlikte kullanılması etkinliği artıracaktır (52,50).

Kombine kardiyopleji yöntemi ile postiskemik miyokardiyal disfonksiyonların büyük oranda engellenebilmekte olduğu miyokardiyal laktat

üretimini daha düşük olduğu, ATP nin daha iyi korunduğu ve miyokardın daha iyi perfüze olduğu, postoperatif dönemde aritmi ve hastanede kalış sürelerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir (63,66). Hastalarımızın hastanede kalış sürelerini (Grup-1:  $8.00 \pm 2.62$ , Grup-2:  $9.90 \pm 4.53$ ) literatürle uyumlu olarak tespit ettik (34,67).

Çalışma grubumuzdaki iki hastanın ve kontrol grubumuzdaki bir hastanın kros klemp alındıktan sonra defibrilayona ihtiyacı olmuştur. Çalışmamızda kros klemp alındıktan sonra spontan kardiyak aktivite ve sinüs ritmine dönme insidansı literatür verileriyle uyumluydu.

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

Ancak antegrad kardiyopleji yönteminde kardiyoplejik solüsyonun oklüde damarların distaline yeterli düzeyde verilememesinden dolayı distal anastomozu tamamlanmış safen greftin proksimalinden verilen kardiyopleji ile bu sorun ortadan kaldırılabilir (47,68,69,70). Çalışmamızda antegrad kardiyopleji yöntemine ek olarak distal anastomozları tamamlanmış safen ven greftler içerisinden kardiyoplejik solüsyon verdik. Bu yöntem ile kardiyoplejik solüsyon sadece distal koroner arterlere ulaşmakla kalmamakta, aynı zamanda revaskülarizasyon yapılan koroner arterlerin reperfüzyonu da sağlanmaktadır (71). Yapılan klinik bir çalışmada safen ven yoluyla RCA' ya antegrad olarak verilen kardiyopleji ile sağ ventrikül perfüzyonunun oldukça iyi olduğu bildirmiştir (72). Simultane antegrad/ven greft kardiyoplejisini değerlendiren bir çalışmada sol ve sağ ventrikül anterior kısımlarının antegrad veya retrograd yöntemlerin tek başına kullanılmasına göre daha iyi korunduğu, yöntemin kullanılmasının teknik açıdan kolay, uygulanabilir olduğu ve aort kökünden verilen kardiyoplejinin hemen öncesinde uygulanan hava çıkarmayı gerektirmediği üzerinde durulmuştur (34). Bunun yanında simültane antegrad / ven greft kardiyopleji yöntemi ile perioperatif MI ve postoperatif düşük kardiyak output sendromunu insidansının oldukça

azaldığını ve distal anastomoz bölgesindeki hemostazın daha iyi değerlendirilebildiğini bildiren çalışmalar vardır (71,73).

Miyokardiyal korumanın değerlendirilmesi çeşitli yöntemlerle yapılabilir. Bu yöntemler elektrokardiyografik, ekokardiyografik değerlendirmeler ve kan testleridir. Günümüzde perioperatif miyokardiyal korumanın değerlendirilmesinde miyokardiyal iskemik markırlar kullanılmaktadır. Bu markırlar troponin-I, troponin-T, CK, CKMB, LDH ve miyoglobindir. Çalışmamızda miyokardiyal koruma yöntemlerinin etkinliklerini; kardiyak Troponin I, miyoglobin ve CKMB değerlerinin artış sürelerine, pik seviyelerine ve kanda tespit edilme sürelerine bakarak değerlendirdik. Ayrıca her üç enzimin zamana göre değişimlerini, çalışma ve kontrol gruplarının enzimleri arasındaki etkileşimleri ve enzim seyirlerinin zamana göre değişimleri arasındaki ilişkiyi tekrarlayan ölçümler varyans analizi ile değerlendirdik.

CK-MB günümüzde kullanılan en yaygın markır olmasına rağmen son yıllarda çalışmalar troponin I 'nın miyokardiyal iskemi nin belirlenmesinde daha spesifik ve sensitif olduğunu göstermektedir (74,75). Ayrıca kardiyak troponin I 'nın; kardiyak hasar eşlik etmediği sürece şiddetli akut veya kronik kas hasarında bile yükselmediği de bilinmektedir (76). Ayrıca kardiyak troponin I ile EKG veya diğer enzimlerle tespit edilemeyen AMI tanısı konulabilir (77).

Miyokardiyal iskemiden sonra kardiyak markırların yükselmeye başlaması, pik zamanları ve kanda yüksek seviyelerde bulunma özelliklerine göre iskeminin süresi ve ciddiyeti hakkında fikir sahibi olabiliriz. Miyoglobin 4. saatte, CK 16.saatte, CK-MB 24. saatte, troponin I 6. saatte , troponin T 12-24. saatte, LDH 72. saatte pik yapar (78,79). Kardiyak Troponin I miyokardiyal iskemiden sonra beş gün boyunca kanda tespit edilebilir (77). Bu yüzden kardiyak hasarı tespit etmede diğer markırlara üstünlük sağlar (80). Her iki gruptaki enzimlerin kanda yükselmesi, pik zamanları literatürle uygun olarak bulundu. Ancak troponin I değerinin kanda 5-7 gün tespit edilebildiğini çalışmamızda gösteremedik. Çalışmamızda Troponin ve diğer iki enzimi postoperatif 48. saate kadar takip

ettik.

Kalp cerrahisi sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişme bile kardiyak markırlar normal seviyelerinden daha yüksek olarak tespit edilebilir (81). İntramiyokardiyal arterlerin görülebilmesi için miyokardın diseksiyonu, miyokardın manüplasyonu, kanülasyon için purse string sütürlerin yerleştirilmesi miyokardiyal lezyona sebep olabilir. Bu hasara bağlı olarak kros klemp alınmasından önce Kardiyak troponin I kanda tespit edilebilir ve erken dönemde artış gösterebilir (82). Hastalarımızın hiçbirisinde perioperatif bir komplikasyon gözlenmedi. Ancak tüm hastalarda kardiyak markır değerleri zamana bağlı olarak yükseldi (3). Çalışmamızda kros klemp alındıktan hemen sonra kan örnekleri alınarak kardiyak enzimler değerlendirildi. Literatüre uygun olarak troponin I seviyesinin bu aşamada artış gösterdiğini istatistiksel olarak gösterdik.

Kardiyak cerrahi esnasında sadece biyokimyasal markırlara bakarak MI tanısı konulabilmesi günümüzde oldukça güçtür. Kardiyak markırlar için "cutoff" değerleri bir çok çalışmada değişkenlik göstermektedir. Literatürde troponin I' nin perioperatif MI için "cutoff" değerleri 3.1 ng/ml ile 15 ng/ml arasında bildirilmektedir (83,84,85,86). Miyogloblin' in perioperatif MI için "cutoff" değeri 400 ng/ml olarak bildirilmektedir (54). CKMB' nin perioperatif MI için "cutoff" değeri ise 25 U/L olarak bildirilirken, troponin T için bu değer 3.4 µg/l olarak bildirilmektedir (54,84).

Çalışmamızdaki iki grup hastalarının bazılarında troponin I, CKMB ve miyogloblin seviyeleri belli dönemlerde literatürde belirlenen cutoff değerlerini aşmıştır. Ancak bu durumun çok kısa sürmesi, ve süreklilik arzetmemesi bizi perioperatif MI tanısından uzaklaştırmıştır. Çalışmamızda Troponin T ve CPK değerlerine bakılmadı.

Bize göre tüm kardiyak markırların "cutoff" değerini belirleyecek çalışmaların sayısı halen yeterli değildir. Özellikle belli değerlerdeki sensitivite ve spesifite oranlarının optimal değerlerini gösteren çalışmalar literatürde oldukça az

sayıdadır. Çalışmamızda her iki grup için tüm ölçümlerdeki ortalama değerler için; troponin I seviyesi 3 ng/ml, myoglobin seviyesi 400 ng/ml ve CKMB seviyesi de 50 ng/ml üzerine çıkmamıştır. Buna göre; miyokardiyal markırlar açısından tüm ölçümlerimiz literatürde belirtilen birçok “cutoff” değerlerinin altında seyretmiştir.

Postoperatif dönemde hemodinamik değişiklikler olmaksızın perioperatif kardiyak hasarı değerlendirmek oldukça güçtür. Miyokardiyal hücre hasarı tanısı yakın zamana kadar çok zor konulmaktaydı. Koroner baypas sırasında MI geçiren hasta insidansı çeşitli yayınlarda %2-%26 arasında değişmektedir (87). CKMB aktivitesi 20 U/L nin altında seyreden ve EKG değişiklikleri gözlenmeyen hastalar için perioperatif MI tanısı uzak bir ihtimaldir (54).

Biyokimyasal markırlardan bağımsız olarak; EKG ile postoperatif dönemde; 0.04 ms’ den büyük yeni Q dalgası ve R dalgasında en az iki ardışık derivasyonda %25’ den fazla azalma gözlenmesi perioperatif miyokardiyal enfarktüs kriteri olarak kabul edilmektedir (77). Perikardiyal effüzyon veya ventriküler hipertrofi gibi EKG değişikliklerinden yeterince yararlanamadığımız durumlarda Kardiyak markırlar tanısal anlamda çok yardımcı olurlar. Kardiyak operasyona bağlı miyokard infarktüsünde postoperatif dönemde gelişen sol dal bloğu, yeni gelişen ST ve T değişiklikleri ve buna eşlik eden CK/CKMB oranının %5 den büyük olması, CKMB nin 50 U/L den yüksek olmasını da kriter olarak kabul eden araştırmacılar vardır (88).

Çalışmaya dahil ettiğimiz hastalarımızın hiç birisinde yeni oluşmuş Q dalgası, R dalgasının progresyonunda yukarıdaki kriterlere uyacak kadar azalma gözlenmemiştir. Her iki grup için; EKG, enzim yükselmesi ve hemodinamik kriterler göz önünde tutulduğunda hastalarımızın hiçbirisinde perioperatif miyokard infarktüsü gözlenmemiştir.

Kalp cerrahları günümüzde miyokardiyal koruma için çeşitli solüsyonlar kullanarak bu solüsyonları farklı yollardan vermektedirler. Biz rutin olarak

kullandığımız antegrad yolla kullanılan soğuk kan kardiyoplejisinin miyokardı iyi koruduğunu düşünmekteyiz. Distal anastomozu tamamlanmış safen greftler yoluyla verilen kardiyoplejinin miyokardı daha iyi koruduğunu düşünmemize rağmen çalışmamızda her iki grup arasında istatistiksel bir fark gözlemedik. Ancak safen yoluyla verilen kardiyopleji yöntemi kullanılan hastalarda miyogloblin ve CKMB seviyelerinin kontrol grubuna göre daha düşük seyretme eğiliminde olduğunu gözledik. Her iki gruptaki hastalarımızda düşük kardiyak output sendromu, perioperatif miyokard infarktüsü gözlememiş olmamız; operasyon esnasında miyokardı yeterince koruduğumuzu göstermektedir. Safen ven greftler yoluyla verilen ek kardiyoplejinin distal anastomoz sahasındaki hemostazın sağlanması, aort kökünden hava çıkarmayı ve buna bağlı oluşabilecek komplikasyonları minimize etmek açısından oldukça güvenli bir yöntemdir.

Literatüre bakıldığında bir çok çalışmada araştırmacılar safen ven yoluyla ek kardiyopleji verilme yönteminin avantajlarını göz önünde bulundurarak uygulamışlardır. Ancak hiçbir çalışmada sadece safen ven greftler yoluyla verilen ek kardiyopleji yönteminin; miyokardiyal koruma üzerine tek başına sonuçları nasıl değiştirdiği üzerine istatistiksel bir yorum yapılmamıştır (46,47). Bu konuda yapılacak yeni çalışmaların miyokardiyal korumanın en uygun şekilde sokulmasına katkı sağlayacaktır.

## VII. SONUÇ

Açık kalp cerrahisi sırasında kalbin durdurulması ile kalpte meydana gelen iskemik değişiklikleri geciktirilmesi, azaltılması ve irreversibl hasatın oluşmaması için etkin bir miyokardiyal koruma şarttır. Günümüzde kullanılan miyokardiyal koruma yöntemlerinden; kardiyoplejik solüsyon ile kalbin durdurulması ve hipotermi ile hücresele düzeyde enerji tüketiminin en aza indirilmesi bütün kalp cerrahları tarafından kabul edilmektedir. Geleneksel olarak kullanılan antegrad kardiyoplejinin klinikte uygulanması ile miyokardın iskemiden korunmasında çok iyi sonuçlar bildirilmiştir. Biz de kendi merkezimizde antegrad kardiyopleji yöntemini başarı ile uygulamaktayız. Ancak antegrad kardiyopleji yönteminde ciddi koroner arter lezyonları kardiyoplejinin lezyonun distaline yeterli derecede geçişine izin vermemektedir. Bu amaçla kardiyopulmoner baypas sırasında kullandığımız antegrad kardiyopleji yönteminin etkinliğini ve miyokardiyal korumayı arttırabilmek için bir çalışma planladık. Bu çalışma ile kros klemp konduktan sonra antegrad olarak verdiğimiz kardiyoplejiden sonra idame kardiyopleji dozlarında aort kökünden verilen kardiyoplejiye ek olarak distal anastomozu tamamlanmış safen ven greftlerinin proksimalinden de kardiyoplejik solüsyon verdik. Bu yöntem ile kardiyoplejik solüsyonun koroner arterlerdeki lezyonların distaline de yeterince verilebileceğini, dolayısıyla miyokardiyal korumanın daha iyi olacağını düşündük.

Çalışmamıza sadece izole koroner arter hastalığı olan hastaları dahil ettik. Gruplar arasında pompa süreleri ve preoperatif EF değerleri benzerdi. Kanda preoperatif dönemde, kros klemp konmasından hemen önce, kros klemp alındıktan hemen sonra, bu andan itibaren 1 saat sonra, 6 saat sonra, 12 saat sonra, 24 saat sonra ve 48 saat sonra CKMB, troponin I ve myoglobin seviyelerine bakarak aort kökünden verilen kardiyopleji ile buna ek olarak safen yoluyla verilen kardiyopleji yöntemlerinin miyokardiyal koruma açısından etkilerini karşılaştırdık. Çalışma ve kontrol grubu arasında CKMB, troponin I ve myoglobin seviyeleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptamadık. Ölçülen CKMB ve myoglobin seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı



fark göstermeseler de çalışma grubumuzdaki hastalarda kontrol grubuna göre daha düşük seviyelerde seyretmiştir. Çalışmamızın sonucunda; miyokardiyal koruma açısından antegrad kardiyopleji yöntemine ek olarak distal anastomozu tamamlanmış ven greftlerinden kardiyopleji verilmesinin anlamlı bir fark oluşturmadığını belirledik. Her iki yöntem ile de perioperatif dönemde MI gözlenmemesi; kullandığımız antegrad kardiyopleji yönteminin miyokardiyal koruma açısından yeterli olduğunu gösterdi.



## VIII. ÖZET

### **Miyokardiyal Koruma Açısından Eşzamanlı Antegrad / Ven Greft Kardiyoplejisinin Antegrad Kardiyopleji Yöntemi ile Karşılaştırılması**

**Amaç:** Aort yoluyla antegrad kardiyoplejinin verilmesi açık koroner arterlerde kardiyoplejik solüsyonun dağılımını sağlar, fakat bu solüsyon tıkanmış damarların ötesine geçemez. Bu olası problemin üstesinden gelmek için kardiyoplejik solüsyon direk ven greftler içinden verilebilir. Bu çalışmada; koroner arter baypas cerrahisi sırasında eşzamanlı antegrad/ven greft kardiyoplejiyi, antegrad kardiyopleji ile kıyaslamayı amaçladık.

**Materyal metod:** Yirmi hasta iki gruba bölündü. Grup I'deki hastalara aralıklı antegrad kardiyopleji uygulandı (n:10). Grup II'deki hastalara ise aralıklı antegrad kardiyopleji ile birlikte distal anastomozu tamamlanmış safen venler aracılığıyla da ilave kardiyopleji verildi. Enzim düzeyleri ve hemodinamik veriler kardiyopulmoner baypastan önce, kros klemp konmasından önce, kros klemp kaldırılmasından 5 dakika, 3 saat, 6 saat, 12 saat, 24 saat ve 48 saat sonra kaydedildi. Gruplar arasında yaş, distal anastomoz sayısı, total perfüzyon zamanı, kros klemp zamanı, diyabetes mellitus insidansı, önceden geçirilmiş miyokardiyal infarktusu, koroner arter hastalığının ciddiyeti açısından bir fark yoktu.

**Sonuç:** Her iki gruptaki enzim düzeyleri ( CKMB, troponin I, miyogloblin) benzerdi. Postoperatif düşük kardiyak debi sendromu, perioperatif miyokardiyal infarktüs ve ventriküler aritmi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0.05$ ).

**Tartışma:** Uygulanan iki teknik de miyokardiyal fonksiyonların postoperatif dönemde hızlıca düzelmesine izin vermiştir. Ven greft kardiyopleji yöntemi antegrad kardiyopleji yönemine benzer sonuçlar verse de, antegrad infüzyonlar arasında aort kökünden hava çıkarma işlemine gerek göstermez. Ek olarak bu yöntemle distal anastomoz hattındaki hemostazın kontrolü de sağlanmaktadır.

## IX. SUMMARY

### **Comparison Of Simultaneous Antegrade/Vein Graft Cardioplegia With Antegrade Cardioplegia For Myocardial Protection**

**Objectives:** Antegrade cardioplegic delivery via the aorta ensures distribution of the cardioplegic solution through open arteries, but not beyond obstructed vessels. This potential problem can be overcome by delivering cardioplegia by direct vein graft. The purpose of this study was to compare simultaneous antegrade/vein graft cardioplegia with antegrade cardioplegia during coronary artery bypass surgery.

**Methods:** Twenty patients were divided into two groups. In group I, intermittent antegrade cardioplegia was conducted (n:10). In group II, intermittent antegrade cardioplegia was performed together with each completed vein graft (n:10). Enzyme release and hemodynamic data were obtained before the onset of CPB and after 5 minutes release of cross clamp, 3, 6, 12, 24 and 48 hours after operation. Both groups were similar in age, number of distal anastomosis, total perfusion time, CPB time, and incidence of diabetes, previous myocardial infarction, severity of coronary artery disease.

**Results:** Enzyme release (CPK-MB, Troponin I, Myoglobin) was similar in both groups. Furthermore, no significant difference was noted in the incidence of postoperative low cardiac output syndrome, perioperative myocardial infarction and ventricular arrhythmia ( $p>0.05$ ).

**Conclusions:** Both techniques permitted rapid postoperative recovery of myocardial function. However through the graft cardioplegic method was simpler and did not require deaering the aortic root between antegrade infusions. In addition, hemostasis of distal anastomosis lines was controlled by this technique.

## X. KAYNAKLAR

- 1- Bozer Y. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi I. Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara, 1985;127-161.
- 2- Vivek R, Weisel RD. Intraoperative protection of organs. Hypothermia, cardioplegia, and cerebroplegia. In: Edmunds, LH. Cardiac Surgery in the Adult. USA: McGraw-Hill, 1997:295-318.
- 3- Pichon H, Chocon S, Alwan K, Toubin G, Kaili D, Falcoz P, Clement F. Crystalloid versus cold blood cardioplegia and cardiac troponin release. *Circulation*, 1997;96:316-20.
- 4- Ikonomidis JS, Yau TM, Weisel RD, Hayashida N, Fu X, Komeda M, Ivanov J, Carson S, Mohabeer MK, Tumiati L, Mickle DAG. Optimal flow rates for retrograde warm cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:510-519.
- 5- Shumway NE, Lower RE, Stofer RC. Selective hypothermia of the heart in anoxic cardiac arrest. *Surg Gynecol Obstet* 1959;109:750-754.
- 6- Favaloro RG. Saphenous vein autograft replacement of severe segmental coronary artery occlusion: Operative technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-339.
- 7- Kirsch U. Untersuchungen zum eintritt der totenstarre an ischaemischen meerschweinchenberzen in normothermie: der einfluss von procain, kalium, and magnesium. *Arzneim Forsch* 1970;20:1071-1074.
- 8- Hufnagel CA, Conrad PW, Schanno J, Pifarre R. Profound cardiac hypothermia. *Ann Surg* 1961;153:790.

- 9- Gay WA, Ebert PA. Functional, metabolic and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery* 1973;74:284-290
- 10- Todd GJ, Tyers GF. Potassium-induced arrest of the heart: Effect of low potassium concentration. *Surg Forum* 1975;26:255-256.
- 11- Jennings RB, Murry CE, Steenbergen, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990;82:2-12.
- 12- Katz AM, Reuter H. Cellular calcium and cardiac cell death. *Am J Cardiol* 1979;44:188.
- 13- Buckberg GD. Myocardial protection during adult cardiac operations. In: Glenn's thoracic and cardiovascular surgery. 5th ed. editor, Arthur E. Baue. Prentise Hall. 1991;1417-1441.
- 14- Sobel BE. Cardiac and noncardiac forms of acute circulatory failure (shock). In: Heart Diseases. 2nd Ed. Ed., E. Braunwald. Philadelphia. W.B. Saunders. 1980, 578.
- 15- Morell JL, Wallance RB, Elveback LR. Serum enzymc data in diagnosis of myocardial infarction during or early after aorta- coronary saphenous vein bypass graft operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69:851.
- 16- Hottenrott CE, Towers B, Kurkji JF. The Hazzard of ventricular fibrillation in hypertrophied ventricles during cardioplumonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66:742.
- 17- Casthely PA, Shah C, Mekhjian H, Swistel D, Yoganathan T, Komer C, Miguelino RA, Rosales R. Left ventricular diastolic function after coronary artery bypass grafting: A correlative study with three different

- myocardial protection techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:254-260.
- 18- Chitwood WR, Sink JD, Hill RC. The effect of hypothermia on myocardial oxygen consumption and transmural coronary blood flow in the potassium-arested heart. *Ann Surg* 1979;190:106.
- 19- Kaplan AJ. *Cardiac Anesthesia Second Edition Volume 2*. 1987;927-945.
- 20- Catinella FP, Cunningham JN, Spencer FC. Myocardial protection during prolonged aortic cross-clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;77:803.
- 21- Ferrari R, Raddino R, Lisa FD, Cecani C, Curello S, Albertini A, Nayler W. Effects of temperature on myocardial calcium homeostasis and mitochondrial function during ischemia and reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:919-928
- 22- Yamamoto F, Manning AS, Braimbridge MV. Cardioplegia and slow calcium channel blockers. Studies with verapamil. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:252.
- 23- Foglia RP, Steed DL, Follette DM. Iatrogenic myocardial edema with potassium cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;78:217.
- 24- Fabiani JR, Deloche A, Swanson J. Retrograde cardioplegia through the right atrium. *Ann Thorac Surg* 1986;41:101.
- 25- Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AM. Myocardial energy replenishment and reversal of ischemic damage by substrate enhancement of secondary blood cardioplegia with amino acid during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;80:350.

- 26- Ferguson TB, Smith PK, Buhrman WC. Studies on the physiology of the conduction system during hypercalemic, hypothermic cardioplegic arrest. Surg Forum 1983;34:302.
- 27- Lazar HL, Buckberg GD, Manganaro AJ. Reversal of ischemic damage with amino acid substrate enhancement during reperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;88:702.
- 28- Tenpaku H, Onoda K, Yoshida KI, Yoshida T, Shimono T, Shimpo H, Yada I. Terminal warm blood cardioplegia improves cardiac function through microtubule repolymerization. Ann Thorac Surg 1998;65:1580-1587.
- 29- Bilal MS, Sarioğlu T. İskemik miyokard injurisi ve intraoperatif miyokard korunmasına genel bir bakış. GKD Cer Derg 1992;1:118-126.
- 30- Teoh K, Christakis GT, Weisel RD, Mickle DAG, Romashin AD, Harding RS, İvanov J, Madonik M, Ross IM, McLaughlin PR, Baird RJ. Accelerated myocardial metabolic recovery with terminal warm blood cardioplegia. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:888-895.
- 31- Hearse DJ, Steward DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. Circulation 1976;54:193.
- 32- Bretschneider JH. Myocardial protection. Thorac Cardiovasc Surg 1980;28:295.
- 33- Heitmiller RF, Deboer LWV, Geffin GA, Toal KW, Fallon JT, Drop LJ, Teplick RS, O'Keefe DD, Dagget WM. Myocardial recovery afterhypothermic arrest: a comparison of oxygenated crystalloid to blood cardioplegia. Circulation 1985;72:241-253.

- 34- 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.
- 35- Nakanishi K, Vinten J, Lefer DJ. Intracoronary L-arginine during reperfusion improves endothelial function and reduces infarct size. *Am J Physiol* 1992;263:1650-1658.
- 36- Julia PL, Buckberg GD, Acar C, Partington MT, Sherman MP. Studies of controlled reperfusion after ischemia: XXI. Reperfusate composition: superiority of blood cardioplegia over crystalloid cardioplegia in limiting reperfusion damage. Importance of endogenous oxygen free radical scavengers in red blood cells. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101:303–313.
- 37- Chocron S, Alwan K, Yan Y, Toubin G, Kaili D, Anguenot T, Latini L, Clement F, Viel JV, Etievent JP. Warm Reperfusion and Myocardial Protection. *Ann Thorac Surg* 1998;66:2003–2077.
- 38- Caputo M, Dihmis W, Birdi I, Suleiman MS, Angelini GD. Cardiac troponin T and Troponin I release during coronary artery surgery using cold crystalloid and col blood cardioplegia. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:254-260.
- 39- Kawahito K, Mohara J, Misawa Y, Kato M, Fuse K. Assesment of myocardial protective effect of antegrade warm blood cardioplegia by measuring the release of biochemical markers. *Surg Today* 1999;29:322-326.



- 40- Minatoya K, Okabayashi H, Shimada I, Tanabe A, Nishina T, Nandate K, Kunihiro M. Intermittent Antegrade Warm Blood Cardioplegia for CABG: Extended Interval of Cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 2000;69:74–76.
- 41- MacKnight AC, Leaf A. Regulation of cellular volume. *Physiol Rev* 1977;57:510-573.
- 42- Martin DR, Scott DF, Downer GL, Bezler FO. Primary cause of unsuccessful liver and heart preservation: cold sensitivity of the ATP-ase system. *Ann Surg* 1972;175:111-117.
- 43- Elwatidy A, Fadalah MA, Bukhari EA, Aljubair KA, Syed A, Ashmeg A, Alfagih M. Antegrade crystalloid and tepid blood cardioplegia in CABG. *Ann Thorac Surg* 1999;68:447-453.
- 44- Matsuura H, Lazar HL, Yang XM, River S, Treanor PR, Shemin RJ. Detrimental effects of interrupting warm blood cardioplegia during coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:357-361.
- 45- Robicsek F. Biochemical termination of sustained fibrillation occurring after artificially induced ischemic arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:143.
- 46- 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.
- 47- Buckberg G.D. Antegrade cardioplegia, retrograde cardioplegia, or both? *Ann Thorac Surg* 1988;45:589-590.

- 48- Kaukoranta PK, Lepojarvi MVK, Kiviluoma KT, Ylitalo KV, Peuhkurinen KJ. Myocardial protection during antegrade versus retrograde cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1998;66:755-761.
- 49- Hirata N, Sakai K, Ohtani M, Sakaki S, Ohnishi K. Assessment of myocardial distribution of retrograde and antegrade cardioplegic solution in the same patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:242-247.
- 50- Rao V, Cohen G, Weisel RD., Shione N, Nonami Y, Carson S, Ivanov J, Borger MA, Cusimano RJ, Mickle DAG. Optimal flow rates for integrated cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;115:226-235.
- 51- 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.
- 52- Fiore AC, Naunheim KS, Kaiser GC, Willman VL, McBride LR, Pennington DG, Barner HB. Coronary sinus versus aortic root perfusion with blood cardioplegia in elective myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1989;47:684-688.
- 53- Irtun O, Sorlie D. High cardioplegic perfusion pressure entails reduced myocardial recovery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;11:358-362.
- 54- Hazar A, Cihan HB, Gülcan Ö, Çıgılı A, Özyalın F, Türköz R. Perioperatif miyokardiyal hasar tespitinde biyokimyasal belirleyicilerin rolü. *İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2002;9:95-103.
- 55- Hillis WS, Birnie D, Docherty A. Troponin T and myocardial damage. *Br J Cardiol* 1993;16-21.

- 56- Katus H, Schoepenthou M, Tanzeem A. Non-invasive assessment of perioperative myocardial cell damage by circulating cardiac troponin T. *Br Heart J* 1991;65:259-264.
- 57- Hendriks M, Jiang H, Gutermann H, Toelsie J, Renard D. Release of cardiac troponin I in antegrade crystalloid versus cold blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:452-459.
- 58- Wendel HP, Heller W, Michel J, Mayer G. Lower cardiac troponin T levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass and receiving high dose aprotinin therapy indicate reduction of perioperative myocardial damage. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:1164-72.
- 59- Inderpaul B, Gianni DA, Alan JB. Biochemical markers of myocardial injury during cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:879-884.
- 60- Hamm CW, Katus HA. New biochemical markers for myocardial cell injury. *Curr Opin Cardiol* 1995;10:335-360.
- 61- Adams J, Miracle VA. Cardiac biomarkers: Past, present and future. *Am J Crit Care* 1998;7:418-423.
- 62- Jasinski M, Kadziola Z, Bachowski R, Domaradzki W, Jasinska WI, Piekarski M, Wos S. Comparison of retrograde versus antegrade cold blood cardioplegia: randomized trial in elective coronary artery bypass patients. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:620-626.
- 63- Arom KV, Emery RW, Petersen RJ, Bero JW. Evaluation of 7000+ patients with two different routes of cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1619-1624.

- 64- Kulshrestha P, Rousou JA, Engelman RM, Flack JE, Deaton DW, Wait RB, Hampf HM. Does warm blood retrograde cardioplegia preserve right ventricular function. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1572-1575.
- 65- Snyder HE, Smithwick W, Wingard JT, Agnew RC. Retrograde coronary sinus perfusion . *Ann Thorac Surg* 1988;46:389-390.
- 66- Aldea GS, Hou D, Fonger JD, Shemin RJ. Inhomogeneous and complementary antegrade and retrograde delivery of cardioplegic solution in the absence of coronary artery obstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;197:499-504.
- 67- Abdel Aziz T.A, Al Khaja N, Ali MA, Maklad, AS, Bassiouny MF, Turner M, Roberts DG. Antegrade-retrograde cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery. *Asian Cardiovasc Thorac Ann* 1998;6:188-194.
- 68- Robertson JM, Buckberg GD, Johansen JV, Leaf JD. Comparison of distribution beyond coronary stenoses of blood and asanguineous cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:80-86.
- 69- Moizumi Y, Ohsaka K, Akasaka J, Kondoh S, Shimizu M, Imai Y, Kumagai T, Uchiyama T, Abe Y, Suzuki I. Advantages of combined antegrade/retrograde GIK cardioplegia for coronary artery bypass surgery. *Nippon Kyobu Geka Gakkai Zasshi* 1994;42:198-205.
- 70- Bilal MS, Akçevin A, Türkoğlu H, Bayındır O, Bakay C, Sarıoğlu T, Olga R, Aytaç A. Antegrad/retograd oksijenlenmiş sıcak kan kardiyolejisinin miyokard korunmasındaki yeri. *GKD Cer Derg* 1992;1:166-172.

- 71- Hisatomi K, Moriyama Y, Yotsumoto G, Kobayashi A, Toda R, Shimokawa S, Taira A. Application of a manifold system for temporary reperfusion during proximal anastomoses in conventional coronary bypass surgery. *Surg Today* 1999;29:973-974.
- 72- Borger MA, Wei KS, Weisel RD, Ikonomidis JS, Rao V, Cohen G. Myocardial perfusion during warm antegrade and retrograde cardioplegia: a contrast study. *Ann Thorac Surg* 1999;68:955-961.
- 73- Hall TS, Ferguson J, Sines J, Spotnitz AJ. Comparison of flow capacity of free arterial grafts and saphenous vein grafts for coronary bypass surgery. *Cardiovascular Surgery* 2001;9:27-32.
- 74- Hearse DJ. Assessment of myocardial protection. In: Hearse, D.J., Brinbridge, M.V., eds. *Protection of ischemic myocardium*. New York: Raven Press, 1981:312-35.
- 75- Bical OM, Fromes Y, Paumier D, Gaillard D, Foiret JC, Trivin F. Does warm antegrade intermittent blood cardioplegia really protect the heart during coronary surgery?. *Cardiovascular Surgery* 2001;9:188-193.
- 76- Sadony V, Körber M, Guido A, Podtschaske V, Thorlief E, Trösken T, Ravens U, Scheulen ME. Cardiac troponin I plasma levels for diagnosis and quantitation of perioperative myocardial damage in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:57-65.
- 77- Etievent JP, Chocron S, Toubin G, Taberlet C, Alwan K, Clement F, Cordier A, Schipman N, Kantelip JP. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1192-1194.

- 78- Hendrix M, Jiang H, Gutermann H, Toelsie J, Renard D, Briers A, Pauwels L, Mees U. Release of cardiac troponin I in antegrade crystalloid versus cold blood cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:452–459.
- 79- Birjiniuk V. Patients outcomes in the assessment of myocardial injury following cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;72:2208-2213.
- 80- Metzler H, Gries M, Rehak P, Lang TH, Fruhwald S, Toller W. Perioperative myocardial cell injury: the role of troponins. *Br J Anest* 1997;78:386-390.
- 81- Jacquet L, Noirhomme P, Khoury G, Goenen M, Philippe M, Col J, Dion R. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial damage after coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:378-384.
- 82- Kutsal A, Saydam GS, Yucel D. Changes in serum levels of CKMB, LDH, LDH1, SGOT and myoglobin due to cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 1991;32:516-521.
- 83- Bonnefoy E, Filley S, Kirkorian G, Guidollet J, Roriz R, Robin J, Touboul P. Troponin I, troponin T, or creatine kinase-MB to detect perioperative myocardial damage after coronary artery bypass surgery. *Chest* 1998;114:482-486.
- 84- Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, Solymoss BC, Pelletier C. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2000;69:435-440.
- 85- Gensini GF, Fusi C, Conti A, Calamai GC, Montesi GF, Galanti G, Noferi D, Carbonetto F, Palmarini MF, Abbate R, Vaccai M. Cardiac troponin I

and Q-wave perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Crit Care Med* 1998;26:1986-1990.

86- Alyanakian A, Dehoux M, Chatel D, Seguret C, Desmonts JM, Durand G, Philip I. Cardiac troponin I in diagnosis of perioperative myocardial infarction after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12:288-294.

87- Jain U. Myocardial infarction during coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992;6:612-623.

88- Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:38-51.