

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ GEÇİREN  
DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN HASTALARDA  
SEVOFLURAN ANESTEZİSİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN SİSTATİN C DÜZEYLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ.DR. TÜLAY TUNÇER PEKER

ISPARTA-2010

T.C.  
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**KORONER ARTER BYPASS GREFT CERRAHİSİ GEÇİREN  
DİYABETİK VE DİYABETİK OLMAYAN HASTALARDA  
SEVOFLURAN ANESTEZİSİNİN BÖBREK FONKSİYONLARI  
ÜZERİNE ETKİLERİNİN SİSTATİN C DÜZEYLERİ İLE  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM

ANESTEZİYOLOJİ VE REANİMASYON ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ.DR. TÜLAY TUNÇER PEKER

BU TEZ SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ  
YÖNETİM BİRİMİNCE 1575-TU-07 NO'LU PROJE NUMARASI İLE  
DESTEKLENMİŞTİR.

ISPARTA-2010

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca benden bilgi ve birikimlerini esirgemeyen ve eğitimime bryk katkıda bulunan baŐta tez danıŐmanım sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Tulyay TUNCER PEKER olmak üzere sayın Prof. Dr. Fusun EROĞLU, Doç. Dr. Lutfi YAVUZ, Doç. Dr. Pakize KIRDEMİR, Doç. Dr. Dilek KARAASLAN, Yrd. Doç. Dr. Berit GÖKÇE CEYLAN hocalarıma ve tezimin laboratuvar incelenmelerinde yardımını esirgemeyen sayın Doç. Dr. Recep SÜTÇÜ hocama teşekkür ederim.

Aynı çalışma ortamını paylaşmaktan bryk mutluluk duyduğum tüm doktor arkadaşlarıma, teknisyen arkadaşlarıma, tüm ameliyathane ve yoğun bakım çalışanlarına teşekkür ederim.

Bugünlere gelmemde bryk emeği olan anneme, babama ve her zaman yanımda olan eŐime sonsuz minnet ve Őukranlarımı sunarım.

Dr. Mustafa Kemal YILDIRIM

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLolar DİZİNİ	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	v
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Diyabetes Mellitus	3
2.1.1. Diyabetes Mellitusun Tanı Kriterleri	3
2.1.2. Tip 2 Diyabetes Mellitus	4
2.1.3. Diyabetes Mellitusun Komplikasyonları	5
2.1.4. Diyabet ve Aterosklerozis.	6
2.1.5. Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisinde Kan Şekeri Regülasyonu ve Diyabetik Hastalara Yaklaşım	8
2.1.6. Portland Protokolü	9
2.2. Akut Böbrek Yetmezliği	11
2.2.1. Akut Böbrek Yetmezliği Tanımı	11
2.2.2. Akut Böbrek Yetmezliği Sınıflaması	12
2.2.3. Akut Böbrek Yetmezliği Tanısı	15
2.2.4. RIFLE ve AKI Kriterleri	16
2.2.5. Böbrek Fonksiyon Testleri	19
2.2.6. Kalp Cerrahisi Sonrası Böbrek Hasarı ve Böbrek Yetmezliği.	19
2.3. SEVOFLURAN	21
2.3.1. Sevofluran ve Renal Sistem	24
2.3.2. Sevofluran ve Nefrotoksisite	25
2.3.3. Sevofluran'ın Kardiyak Cerrahide Yeri	25
2.4. SİSTATİN	26
2.4.1. Sistatin C	26
2.4.2. Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları	27
2.4.3. Sistatin C'nin Çeşitli Vücut Sıvıları ve Dokularında Dağılımı	29
2.4.4. Sistatin C'nin Metabolizması	30
2.4.5. Sistatin C'nin Klinik Tanısal Kullanımı	30

2.4.6. Sistatin C'nin Ölçüm Metodları	32
2.4.7. Sistatin C ve Diyabetik Nefropati	33
2.5. Pro-BNP	33
2.5.1. Kardiyopulmoner Bypass ve Koroner Arter Cerrahisi	33
3. MATERYAL ve METOD	35
3.1. Hasta Seçimi	35
3.2. Anestezi ve Koroner Bypass Tekniği	36
3.3. Örnekleme Zamanları	37
3.4. Biyokimyasal Analiz	39
3.5. İstatistiksel Değerlendirme	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA-SONUÇ	47
ÖZET	52
SUMMARY	53
KAYNAKLAR	54

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. İnsülin İnfüzyonu	9
Tablo 2. İnsülin Doz Ayarlaması	10
Tablo 3. Akut Böbrek Yetmezliği için Risk Etkenleri	11
Tablo 4. RIFLE Kriterleri	17
Tablo 5. AKI Sınıflaması	17
Tablo 6. AKIN: AKI Tanımı	18
Tablo 7. AKIN: AKI Modifikasyonu	18
Tablo 8. KPB Sonrası Böbrek Hasarı ve ABY Gelişimi Açısından Risk Faktörleri	20
Tablo 9. KPB ile ilişkili Böbrek Hasarının Patofizyolojik Faktörleri	21
Tablo 10 Sevofluranın Fizikokimyasal Özellikleri	23
Tablo 11. Hastaların Demografik Özellikleri	40
Tablo 12. Cerrahi Süreç Özellikleri	40
Tablo 13. Hastaların Yoğun Bakım Özellikleri	41
Tablo14. Kardiyak Marker Değerleri	41
Tablo 15. Böbrek Fonksiyon Testleri	42

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. RIFLE Sınıflaması	15
Şekil 2. Kalp Hızı Değerleri	43
Şekil 3. Sistolik Arter Basıncı Değerleri	44
Şekil 4. Diyastolik Arter Basıncı Değerleri	44
Şekil 5. Ortalama Arter Basıncı Değerleri	45
Şekil 6. Santral Venöz Basınç Değerleri	45
Şekil 7. Kardiyak Output Değerleri	46
Şekil 8. Kardiyak İndeks Değerleri	46

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Diabetes mellitus (DM) koroner arter bypass greft cerrahisi sonrası erken dönem mortalite ve komplikasyonlar için bağımsız bir risk faktörüdür. Kardiyopulmoner bypass sistemi de diyabetik hastalarda akut renal disfonksiyon gelişimini artırmaktadır. Volatil anestetiklerle oluşturulan ön koşullama sonucu miyokard dokusu perioperatif iskemiye karşı dirençli hale gelmekte miyokard ve böbrek fonksiyonları korunabilmektedir. Serum sistatin C düzeyleri, serum kreatinin değerlerine göre böbrek fonksiyonlarındaki değişikliklerin belirlenmesinde daha duyarlıdır. Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass sistemi ile koroner arter bypass greft cerrahisi geçirecek diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda sevofluran anestezisinin böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini serum sistatin C düzeyleri ile belirlemeyi amaçladık.

Diabetes Mellitus koroner arter hastalığı için bir risk faktörüdür ve sıklıkla koroner arter hastalığına eşlik etmektedir. Sistemik bir hastalık olan diyabet kalp dışında diğer birçok organda da fonksiyon bozukluğuna neden olmaktadır. Çoklu organ disfonksiyonu hem anestezi uygulaması hem de kardiyak cerrahi için ek riskler taşımaktadır. Kardiyak cerrahi sonrası azalmış renal kan akımı, inflamatuvar cevap nedeniyle % 40 hastada akut renal yetmezlik gelişmektedir. Kardiyak cerrahi sonrasında renal fonksiyonların bozulmasında en önemli bağımsız risk faktörü diyabettir. DM'lu hastalarda kardiyak anestezi ayrı bir önem arz etmektedir. Kardiyak cerrahi ve anestezi uygulaması sırasında meydana gelebilecek renal disfonksiyonun erken tanısı, renoprotektif stratejilerin gecikmeden uygulanabilmesi için gereklidir. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) böbrek fonksiyonlarının belirlenmesinde en iyi indekstir. İnülin ve <sup>51</sup>Cr-EDTA'nın plazma klerensinin, glomerüler filtrasyon hızının belirlenmesinde altın standart olduğu kabul edilir. Ancak bu metod özel eğitimli personel, saatler süren bir periyod ve yüksek maliyet gerektirir. Klinik pratikte GFH sıklıkla serum kreatinin düzeyleri ile değerlendirilir. Serum kreatinin düzeyi spesifik olmasına rağmen renal disfonksiyonun özellikle erken evrede belirlenmesinde düşük duyarlılığa sahiptir. Düşük molekül ağırlıklı plazma proteini olan sistatin C glomerüllerden serbestçe filtre olmakta, hemen



hemen tamamen reabsorbe olmakta ve tbls hücreleri tarafından katabolize edildiğinden GFH değişikliklerinin tespitinde oldukça duyarlı bir belirteçtir. Bu nedenle çalışmamızda kardiyak cerrahi sırasında kardiyopulmoner bypass sisteminin ve anestezi tekniğinin renal fonksiyonlar üzerine etkilerini serum sistatin C düzeyleri ile belirlemeyi amaçladık.

Koroner arter bypass greft cerrahisi (KABGC) uygulanan hastalarda medikal önkoşullama hemodinamik parametrelerde ve klinik sonuçlarda ciddi iyileşme sağlamaktadır. Volatil anestetikler iskemik önkoşullamaya benzer bir etki göstererek kardiyoprotektif etki göstermektedirler. Anestetik önkoşullama ajanları arasında sevofluran önemli bir yer tutmaktadır. Bu bilgiler işığında çalışmamızda sevofluranının KABGC geçirecek diyabetik ve diyabetik olmayan hastalarda böbrek fonksiyonları üzerine etkilerini duyarlılığı yüksek bir biyobelirteç olan sistatin C ile araştırmayı planladık.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.DİABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus glukozun yetersiz kullanıldığı ve hipergliseminin oluştuğu karbonhidrat metabolizması bozukluklarının bir grubudur. İnsülin salgılanmasındaki eksiklik ya da insülin yokluğuna veya dokuların insüline duyarlılığındaki azalmaya bağlı olarak karbonhidrat, yağ ve protein metabolizmaları bozulmuştur. Diabetes mellitusa eşlik eden metabolik bozukluk, çoklu organ sistemlerinde sekonder patofizyolojik değişimlere neden olur (1).

Ülkemizde yapılan Türkiye Diyabet Epidemiyolojisi Çalışması'nda 20 yaş üzeri tip 2 diyabet prevalansı % 7.2, bozulmuş glukoz toleransı prevalansı ise % 6.7 olarak saptanmıştır. Bu olguların yaklaşık % 30'u daha önce diyabet tanısı almamış yeni olgulardan oluşmaktadır. 'Third National Health and Nutrition Examination Survey' 1994'de ABD'de 10.2 milyon kişiyi diyabetik olarak tanımlamıştır. ADA (American Diabetes Association) kriterleriyle tanı konmamış diyabetin prevalansı 5.4 milyondur (2,3).

#### ADA kriterlerine göre diabetes mellitusun sınıflandırılması (2)

- **Tip 1 diabetes mellitus** : Otoimmün, idiyopatik
- **Tip 2 diabetes mellitus**
- **Diğer spesifik diyabet tipleri**
- **Gebelik diabetes mellitusu (GDM)**
- **Bozulmuş glukoz toleransı (IGT)**
- **Bozulmuş açlık glukozu (IFG)**

#### 2.1.1. Diabetes Mellitus Tanı Kriterleri

**Diabetes Mellitus:** Klasik diyabet semptomlarının (poliüri, polidipsi, kilo kaybı) varlığı ve rastgele bakılan plazma glukoz konsantrasyonu  $\geq 200$  mg/dL olması veya

açlık plazma glukoz düzeyi  $\geq 126$  mg/dL olması veya oral glukoz tolerans testinde (OGTT) 2. saatte plazma glukoz konsantrasyonu  $\geq 200$  mg/dL olmasıdır.

**Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG):** Açlık plazma glukozu 110-125 mg/dL arasındadır. Glukoz toleransı azalmıştır, açlık glukoz konsantrasyonu normale diyabetik arasındadır. Diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskini artıran bir durumdur.

**Bozulmuş Glukoz Toleransı (IGT):** OGTT 2. saat plazma glukozu 140-199 mg/dL arasındadır. Diabetes mellitus tanısı için açlık glukozu gerekenden daha düşük ancak OGTT plazma glukoz değerleri normal ile diyabetik arasında gözlenir. Bozulmuş glukoz tolerans testi olan bireylerde belirgin diyabet gelişimi % 1-5 oranında gözlenir fakat olguların büyük kısmı kendiliğinden normale döner. Komplikasyonların gelişmesi nadirdir (4,5).

	Diabetes Mellitus (DM)	Glukoz Tolerans Bozukluğu (IGT)	Bozulmuş Açlık Glukozu (IFG)	Normal
Açlık plazma glukozu (mg/dL)	$\geq 126$		110-125	$< 110$
OGTT 2. saat PG (mg/dL)	$\geq 200$	140-199		$< 140$
Random PG (mg/dL)	$\geq 200$			

### 2.1.2. Tip 2 Diabetes Mellitus

Toplumda en sık görülen DM formudur. Monozigotik ikizlerdeki konkordansı % 70-90 olup, anne ve babası diyabetli olan bireylerdeki görülme riski % 40 civarındadır

(6,7,8). Poligenik ve multifaktöryel özellik gösterir. Protease ve calpain 10 genleri hispanik ve diğer bazı popülasyonlarda Tip 2 DM ile ilişkilendirilmişlerdir (6,7,8). Tip 2 DM insülin rezistansı, yetersiz insülin sekresyonu ve aşırı hepatik glukoz yapımı ile karakterizedir. Hastalığın erken evresinde pankreas  $\beta$  hücrelerinden insülin sekresyonunu artırır, böylece insülin rezistansına rağmen glukoz toleransı normal kalır. Ardından vücudun insülin rezistansını yenmek için gerekli hiperinsülinemik durumu sağlayamaması ile postprandial hiperglisemi gelişir. Sonunda insülin sekresyonunun iyice azalması ve karaciğerde glukoz sekresyonunun artması açlık kan glukozunu yükseltir. Tip 2 DM ve obezite birlikteliği sık görülür. Obezite insülin direncini artırarak hiperglisemiyi ağırlaştırmasına rağmen obezite olmadan da Tip 2 DM gelişir (6,7,8). İnsülin direnci, kilo verme, egzersiz ve farmakoterapiyle azaltılabilir. Tip 2 DM yıllarca asemptomatik kalabilir. Bu sessiz dönemde hastaların makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyon riski artmıştır. Obezite, fiziksel aktivite azlığı, aile öyküsü, ırk, hipertansiyon, kardiyovasküler hastalık öyküsü, hiperlipidemi daha önce IFG ya da IGT tanısı konması Tip 2 DM gelişmesinde önemli risk faktörleridir. Tip 2 DM'da inflamatuvar belirteçlerden CRP ve IL-6 sıklıkla yüksektir (6,7,8).

### **2.1.3. Diabetes Mellitusun Komplikasyonları**

#### **Akut Komplikasyonlar**

Diyabetik Ketoasidoz (DKA)

Hiperglisemik hiperosmolar nonketotik koma

Hipoglisemi

#### **Kronik Komplikasyonlar**

Mikrovasküler: Retinopati, nefropati, nöropati

Makrovasküler: Hipertansiyon, koroner arter hastalığı, periferik vasküler hastalıklar, serebrovasküler hastalıklar

#### **Diğer Komplikasyonlar**

Gastrointestinal (gastroparezi, diyare), genitoüriner (seksüel disfonksiyon), dermatolojik komplikasyonlar, infeksiyonlar, katarakt, glokom (2,9).

#### 2.1.4. Diyabet ve Aterosklerozis

Diyabetli hastalar ateroskleroz ve koroner arter hastalığının artmış prevalansına sahiptir. Diyabet, kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür ve bu risk beraberindeki dislipidemilerle daha da artar (10). Diyabetik hastalarda trigliseridlerin artması ve HDL kolesterolünün azalması aterosklerozu hızlandırır (11). Diabetes mellituslu hastalar diyabetik olmayanlara göre akut koroner sendrom ve miyokard enfarktüsü (MI) sonrası daha fazla mortalite ve morbiditeye maruz kalırlar. Ayrıca DM ateroskleroz gelişimini uyarmakta ve gelişmekte olan aterosklerozu ise hızlandırmaktadır. Bu da aterosklerozun diyabete yüksek oranda eşlik etmesini ve ölüm nedenlerinin en önemli kaynağı olmasını açıklamaktadır.

Koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık ve periferik damar hastalığı gibi aterosklerotik komplikasyonlar diyabetik hastalarda en sık mortalite ve morbidite nedenidir. Diyabetik hastalarda bu komplikasyonların riski, diyabetik olmayanlara göre 2–5 kat daha yüksektir. Aterosklerozda rol oynayan diyabete özgü diğer faktörler arasında fibrinojen düzeylerinde artış, trombosit agregasyonunda tetiklenme, tromboksan üretiminde artış, protein ve lipoproteinlerin glukozillenmesi sayılabilir. İster anormal glukoz toleransı, ister açlık hiperglisemisi, isterse de belirgin diyabet biçiminde ortaya çıksın, bozulmuş glukoz toleransı kardiyovasküler olaylar gelişebileceğinin habercisidir. Tip 2 DM' li hastalarda sıkı glukoz kontrolü, retinopati ve nefropatiden korunma için önemli olmasına rağmen kardiyovasküler hastalık insidansı ile ilişkisi zayıftır. Diyabetiklerde aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları ile hipertansiyon birlikteliği yüksek oranda görülür. Bu oran diyabetin süresi, diyabetin kontrolündeki başarı düzeyi ve genetik faktörlerle değişmesine rağmen % 70'lere kadar yükselebilmektedir.

Diyabetiklerde kan glukoz düzeyinin kontrolünün, ateroskleroz gelişimini önlemede yetersiz olması; aterosklerozun multifaktöryel doğası ve hipergliseminin bu faktörlerden sadece bir tanesi olmasıyla açıklanmaya çalışılmaktadır. Eğer hipertansiyon veya hiperkolesterolemi gibi ek risk faktörleri varsa koroner arter hastalığı riski diyabeti olmayanlara göre katlanarak artmaktadır (12). Glisemik kontrolün kardiyovasküler

komplasyonları azaltamamasının bir diğer önemli nedeni ise aterosklerozun prediyabetik dönemde başlamış olmasıdır. Norhommar ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner yoğun bakıma akut koroner sendrom tanısı ile yatırılan ve önceden diyabet tanısı olmayan hastaların % 31'ine yeni DM tanısı ve % 35'ine bozulmuş glukoz toleransı tanısı konmuştur (13). Sonuçta aterosklerotik süreç prediyabetik dönemden itibaren hızlanmaktadır. Daha da önemlisi sadece kötü takipli hiperglisemik seyreden diyabetiklerin değil, iyi takipli ve normoglisemik diyabetiklerin de makrovasküler komplasyonlardan korunamadığı ortaya çıkmaktadır.

Diyabetiklerde yapılan, hipergliseminin derecesi ile mikrovasküler, makrovasküler komplasyonlar ve genel mortalite nedenleri arasında doğrusal bir ilişki olduğunun gösterildiği prospektif çalışmalar vardır (14). Hiperglisemi, damar disfonksiyonu, dislipidemi ve koagülasyonu artırarak ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunur (15).

Diyabetik hastalarda ateroskleroz çok daha erken dönemde ortaya çıkabilmektedir (16). Tip 2 diyabetik hastaların %75 kadarı kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle yaşamlarını yitirmektedir. Diyabetik hastalar, MI geçiren hastalar arasında sayıca üstün olmakla kalmaz aynı zamanda diyabetik olmayanlara göre daha kötü prognoza gösterirler (17). Diyabetin süresi mevcut risk faktörlerinden bağımsız şekilde koroner kalp hastalığına bağlı mortaliteyi artırır (18). Diyabetik hastalarda asemptomatik koroner hastalık insidansı yüksektir. Sessiz miyokardiyal iskemi oranı diyabetikler için %20'den fazla olarak bildirilmektedir. Diyabet, kardiyak otonomik disfonksiyona neden olmakta ve iskemiye karşı ağrı yanıtını bozmaktadır (19).

Çeşitli çalışmalar, kadınlarda ve erkeklerde, semptomatik veya asemptomatik kronik hipergliseminin diğer risk faktörlerinden (sigara, kan basıncı, serum lipidleri ve lipoproteinleri, mikroalbuminüri, vs.) bağımsız major bir risk faktörü olduğunu doğrulamaktadır (20). Diyabetik hastalarda aterosklerotik lezyonlar daha yaygındır ve birçok koroner arterde hastalık gelişir. Otuz yaş üzerinde ve böbrek komplasyonu gelişen diyabetiklerde mortalite artışı daha yüksektir ve proteinüri olmayan olgulardan 15 kat fazladır (20,21). Diyabetik hastalarda ağır koroner arter hastalığı görülmesinin nedeni aterosklerozun erken gelişmesidir. Prediyabetik hastalarda koroner arter hastalığı mortalitesi, diyabetik olmayanların 2–3 katı artmış bulunmaktadır. Tip 2 diyabetin

gelişiminden önceki prediyabetik dönemde metabolik sendromun bileşenleri olan dislipidemi, hipertansiyon, mikroalbüminüri, hemostatik ve inflamatuvar göstergelerin arttığı tespit edilmiştir (22). Geniş kapsamlı ileriye dönük 20 çalışmanın meta-analizinde açlık ve 2. saat kan glukoz değerleri ile kardiyovasküler hastalık ve total mortalite arasındaki ilişki incelenmiştir. Hipergliseminin diyabetik olmayan hastalarda da kardiyovasküler hastalıkların riskini yükselttiği gösterilmiştir (21).

Son yıllarda postprandiyal hipergliseminin diyabette bağımsız bir risk faktörü olduğunu gösteren kanıtlar çoğalmıştır. Tip 2 diyabetik hastalarda gerek glukoz yüklemesinden sonraki konsantrasyonlar, gerekse postprandiyal glukoz konsantrasyonları ile kardiyovasküler hastalıklar arasında açlık glukoz düzeyinden bağımsız olarak doğrudan bir ilişki bulunduğu görülmüştür (23). Postprandiyal glukoz değerlerinin kontrolü, diyabete bağlı makrovasküler ve mikrovasküler komplikasyonları geciktirebilir veya önleyebilir (24). DECODE (Diabetes Epidemiology: Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe) çalışmasında 2. saat postprandiyal hipergliseminin bozulmuş açlık değerlerine oranla kardiyovasküler risk açısından daha prediktif olduğu gösterilmiştir (25).

Tip 2 diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde multifaktöriyel yaklaşım söz konusudur. ADA (Amerikan diyabet birliği) sadece iyi bir glisemik kontrolün değil, aynı zamanda ilişkili kardiyovasküler risk faktörlerinin de tanımlanmasını ve agresif tedavilerini önermektedir. Ayrıca genel popülasyona oranla lipid ve kan basıncı değerlerinin kontrolünde daha sıkı hedefleri öngörmektedir (26).

### **2.1.5. Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisinde Kan Şekeri Regülasyonu ve Diyabetik Hastalara Yaklaşım**

Genel anestezi başlamasından itibaren kan şekeri yükselir. Otuzuncu dakikada en yüksek düzeye ulaşır daha sonra düşerek 60. dakikada normale döner. Hipergisemi kısmen genel anesteziye, kısmen de sempatik stimülasyona bağlıdır. Korku, hızlı indüksiyon, hipoksi ve kullanılan anestezik ajan sempatik stimülasyonda etkilidir.

Diabetes mellituslu olgularda büyük cerrahi girişimler sonrası morbidite, mortalite oranı artmış olup hastanede kalış süreleri de diyabetik olmayanlara oranla %30-50 daha fazladır. Kardiyak cerrahi sırasında kan glukoz seviyesinin kontrolü mortaliteyi ve morbititeyi azaltmaktadır. Kan glukoz seviyesinin 180 mg/dl altında tutulması hedeflenmelidir. Kardiyak cerrahi sırasında insülin rezistansı ve buna bağlı hiperglisemi gelişmektedir. Hasta soğutulduğunda hiperglisemi daha da belirginleşmektedir.

İnsülin kullanımı sc ve iv infüzyon şeklinde tercih edilebilir. Araştırmalar iv infüzyon insülin kullanımının sc uygulamaya göre daha üstün olduğunu göstermiştir. (27)

### **2.1.6. Portland Protokolü**

#### **1. İnsülin infüzyonu Tablo 1'e göre infüzyon pompası ile başlanır:**

Kan şekeri parmak ucundan ölçülür.

**Tablo 1.** İnsülin İnfüzyonu

Kan Şekeri mg/dL	İnsülin Ü/h
< 150	0
150-200	1
201-250	2
> 251	3

#### **2. Şeker ölçüm sıklığı:**

- a.** Stabil olana kadar (kan şekeri 150-200 mg arasında ve insülin doz değişimi gerekmiyorsa) saat başı, daha sonra 2 saatte bir.
- b.** Pozitif inotrop doz değişimi yapılmışsa 30 dakikada bir stabil olana kadar.
- c.** İki saatlik interval postoperatif 3. gün kesilebilir.



**3. İnsulin doz ayarlaması:** Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** İnsülin doz ayarlaması

Kan Şekeri	İşlemler
< 75	İnsulini kes; 25 mL %50 Dekstroz verip 30 dk sonra kan şekerini kontrol et. Eğer 150'nin üstünde ise, önceki dozun % 50'si ile infüzyona başla.
75-100	İnsulini kes; 30 dakika sonra kan şekerini kontrol et. Eğer 150'nin üstünde ise, önceki dozun % 50'si ile infüzyona başla.
101-150	Son testten % 10 daha düşükse, infüzyonu 0.5 U/sa azalt. Eğer son testten % 10'dan daha fazla düşükse dozu % 50 azalt.
151-200	Aynı doz
201-250	Son testten düşükse aynı doz. Son testten yüksekse, infüzyonu 0.5 U/sa artır.
> 250	Son testten % 10'dan fazla düşme varsa aynı doz. Son testten % 10'dan az düşme veya yükselme varsa dozu 1 U/sa artır.

Eğer kan şekeri, 3 saatlik doz artırımlarına rağmen 251 üzerinde ise insulün dozunu ikiye katla.

**4.** İnsülin infüzyonunu operasyon sırasında başlatıp postoperatif dönemde devam edilir. Hasta posoperatif 3. günden sonra hala oral diyet alamayacak durumda ise protokol oral alım başlayana kadar devam eder.

**5.** Diyabetik diyet postoperatif oral alım ile başlar.

**6.** Postop 3. günde, oral alabilen hastalarda operasyon öncesi uygulanan diyabet tedavisine başlanır. Diyet toleransı bozuksa endokrinle konsülte edilir. Operasyon öncesi diyabeti kontrolsüz veya bilinmeyen hastalarda postoperatif 2. gün endokrin konsültasyonu yapılır.(27,28)

## 2.2. AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ

### 2.2.1. Akut Böbrek Yetmezliği Tanımı

Akut böbrek yetmezliği (ABY) glomerüler filtrasyon hızında (GFH) ani azalma ve nitrojen atık ürünlerin (kan üre azotu ve kreatinin) birikmesi ile karakterize klinik sendromdur. Potansiyel olarak geri döndürülmesi olasıdır. Kronik böbrek hastalığının önemli bir kaynağıdır (29). Saatler veya günler içinde gelişen GFH azalması ve artık ürünlerin birikimi ile fizyolojik böbrek işlevlerinde değişik düzeylerde bozulma ortaya çıkar (30-33).

Akut böbrek yetmezliği sıklığı, özellikle yaşlılarda giderek artmaktadır ve tüm hastane başvurularının yaklaşık % 1–5’inde, yoğun bakım hastalarının ise yaklaşık %30’unda görülmektedir (30-32,34,35). Türkiye’de ise Türk Nefroloji Derneğinin 2007 yılına ait kayıt sistemi raporunda, 59 nefroloji merkezinden alınan sonuçlara göre 1 yıl içinde merkezlere yapılan başvuru sayısı 112.169, tanı alan ABY hasta sayısı 5.498, insidans % 4.9 olarak sunulmuştur (36).

**Tablo 3.** Akut böbrek yetmezliği için risk etkenleri.

İleri yaş
Erkek cinsiyet
Eşlik eden diğer hastalık veya bozukluklar (multiple miyelom, diabetes mellitus vb.)
Sepsis
Büyük cerrahi (özellikle vasküler veya kardiyak cerrahi)
Kardiyojenik şok
Nefrotoksik ilaçlara ve maddelere maruziyet
Çoklu organ işlev bozukluğu (Ör. Akciğer ve karaciğer işlev bozukluğu)

Akut böbrek yetmezliği, sıklıkla belirtisizdir ve hastanede yatan hastaların rutin biyokimyasal tetkiklerinde, kan üre ve kreatinin düzeylerinde bir artış olmasıyla tanınır. Çoğu ABY, geri dönüşümlüdür. Bununla birlikte, yatan hastalarda, özellikle yaşlılarda, eşlik eden önemli diğer hastalık ve bozukluklar nedeniyle mortalite ve morbiditenin önemli sebeplerinden biri olarak gösterilmektedir (30,37). Akut böbrek yetmezliği için risk etkenleri, Tablo 3’de gösterilmiştir (34).

### **2.2.2. Akut Böbrek Yetmezliği Sınıflaması**

Akut böbrek yetmezliği, böbrek hasarlanmasının kaynağına göre; prerenal, renal (intrinsik) ve postrenal olarak 3 sınıfa ayrılır. Prerenal ABY, en sık rastlanan tiptir (30,34).

#### **Prerenal Akut Böbrek Yetmezliği:**

Çoğu ABY vakasında; hipotansiyon, hipovolemi, sepsis, ilaçlar, artmış karın içi basınç (abdominal kompartıman sendromu), kalp yetmezliği veya bunların bileşiminin sebep olduğu böbrek kan akımındaki bozulmaya ikincil gelişen ABY söz konusudur (30,31,34,38,39). Böbrek kan akımı ve glomerüler ultrafiltrasyon basıncı erken dönemde düzeltilirse prerenal ABY geri dönüşümlüdür (34). Ciddi ve/veya uzamış hipoperfüzyon durumlarında ise, böbrek dokusunun iskemik hasarlanması ile bu fonksiyonel durum, anatomik hasarlanmaya dönüşür, intrinsik ABY (akut tübüler nekroz) ortaya çıkar (30,32).

Prerenal akut böbrek yetmezliği sınıflaması ve ana sebepleri:

#### **I. Hipovolemi:**

**A.** Hemoraji, yanık, dehidratasyon

**B.** Gastrointestinal sıvı kaybı: *kusma, cerrahi drenaj, ishal*

**C.** Renal sıvı kayıpları: *diüretikler, ozmotik diürez, hipoadrenalizm*

**D.** Damar dışı alanda sıvı birikimi: *pankreatit, peritonit, travma, yanık, hipotalbüminemi*

#### **II. Kalp debisinde azalma:**

- A. Miyokard, kapak, perikard hastalıkları, aritmiler, tamponad
- B. Diğer: *pulmoner hipertansiyon, ciddi pulmoner emboli, pozitif basınçlı mekanik ventilasyon*

### **III. Azalmış renal/sistemik vasküler direnç oranı:**

- A. Sistemik vazodilatasyon: *sepsis, antihipertansifler, anestezi, anafilaksi*
- B. Renal vazokonstriksiyon: *hiperkalsemi, katekolaminler, siklosporin, amfoterisin-B*
- C. Hepatorenal sendrom

### **IV. Renal otheregölasyon cevabının azaldığı renal hipoperfüzyon:**

- A. Siklooksijenaz inhibitörleri, ACE inhibitörleri

### **V. Hipervizkozite sendromu:**

- A. Multipl miyelom, makroglobulinemi, polisitemi

### **Renal (İntrinsik) Akut Böbrek Yetmezliği:**

İntrinsik ABY; nefronun glomerül, tübül, damarsal yapılarının ya da interstisyumun hasarlanması sonucunda gelişir (31). Geri dönüşümsüz olabilir (37). Çoğu intrinsik ABY ise akut tübüler nekrozun (ATN) gelişimiyle sonuçlanan iskemiye veya nefrotoksinlere bağlı gelişir (30-32). Renal parankim hücrelerinin özellikle de tübüler epitelin hipoperfüzyonu iskemik hasarlanmaya, sonuçta intrinsik ABY'ne neden olabilir (30). İskemik ABY en sık, kardiyovasküler cerrahi geçiren, ciddi travması, hemoraji, sepsis ve/veya sıvı açığı bulunan vakalarda gelişir (30,34). Sepsis, yoğun bakım ünitelerindeki renal ABY vakalarının en sık sebebidir (31,34).

Renal (intrinsik) akut böbrek yetmezliği sınıflaması ve ana sebepleri:

#### **I. Renovasküler tıkanıklık (bilateral veya çalışan tek böbrek varlığında unilateral):**

- A. Renal arter tıkanıklığı: *aterosklerotik plak, tromboz, emboli, vaskülit*
- B. Renal ven tıkanıklığı: *tromboz, bası*

#### **II. Renal mikrovasküler yatağın veya glomerüllerin hastalıkları:**

- A. Glomerülonefrit ve vaskülit

**B.** Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, yaygın damar içi pıhtılaşma, gebelik toksemisi, hızlanmış hipertansiyon, ateroembolizm, sistemik lupus eritematozus, skleroderma, radyasyon nefriti

### **III. Akut tübüler nekroz:**

**A.** İskemi: *hipovolemi, düşük kardiyak debi, renal vazokonstriksiyon, sistemik dilatasyon, obstetrik komplikasyonlar (abruptio plasenta, postpartum kanama)*

**B.** Toksinler:

**1.** Ekzojen: *radyokontrast, siklosporin, antibiyotikler (aminoglukozidler), kemoterapi (sisplatin), organik çözücüler (etilen glikol), asetaminofen*

**2.** Endojen: *rabdomiyoliz, hemoliz, ürik asit, oksalat, plazma hücre diskrazileri*

### **IV. İnterstisyel nefrit:**

**A.** Alerjik: *antibiyotikler (b-laktamlar, sülfonamidler, trimetoprim, rifampisin, diüretikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)*

**B.** İnfeksiyon: *bakteriyel (akut piyelonefrit, leptospirozis), viral (sitomegalovirüs), fungal (kandidiazis)*

**C.** İnfiltrasyon: *lenfoma, lösemi, sarkoidoz*

**D.** İdiyopatik

**V. İntratübüler birikim ve tıkanıklık:** *Miyelom proteinleri, tümör lizisi, ürik asit, oksalat, asiklovir, metotreksat*

### **VI. Renal allograft reddi**

#### **Postrenal Akut Böbrek Yetmezliği:**

Üriner yol tıkanıklığına bağlı ABY, vakaların % 5'inden azını oluşturur(30).

Postrenal ABY gelişimi için; dış üretral meatus ile mesane boynu arasında bir yerde tıkanıklık, bilateral üreterik tıkanıklık ya da çalışan tek böbrek olanlarda tek taraflı üreterik tıkanıklık olmalıdır (30). Postrenal akut böbrek yetmezliği sınıflaması ve ana sebepleri:

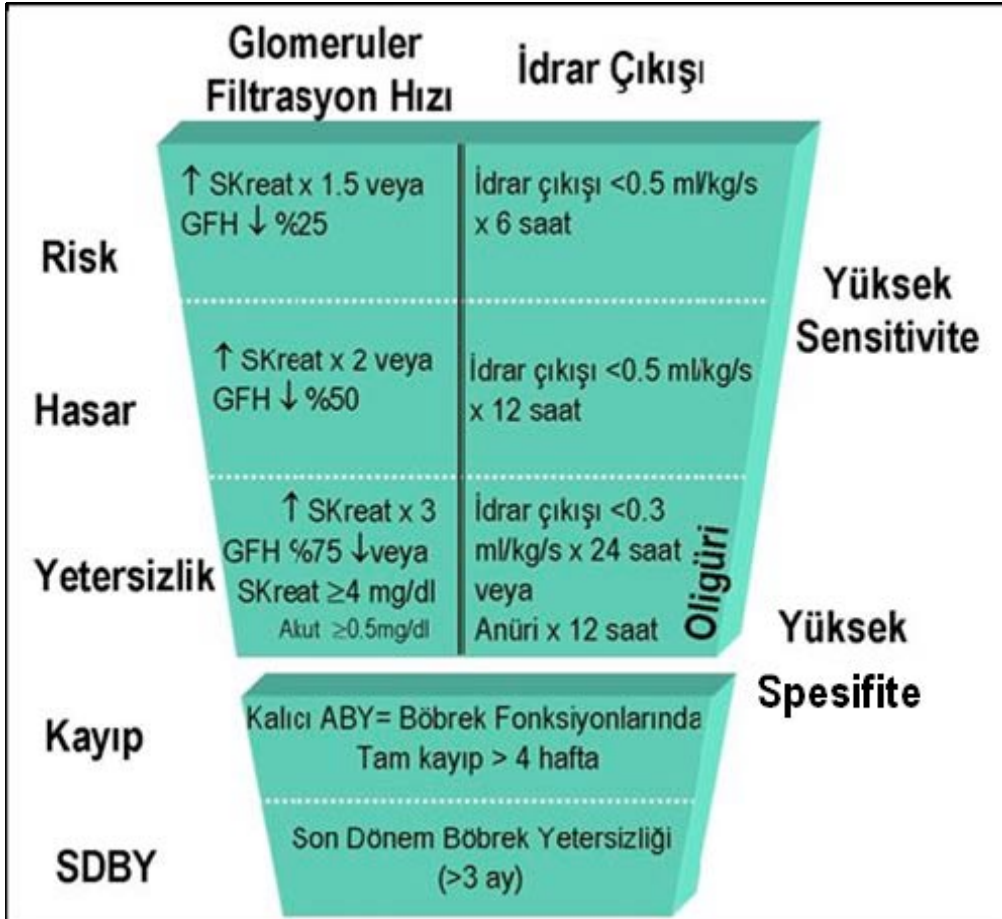
**I. Üreterik:** *taş, pıhtı, debris, kanser, bası (aort anevrizması, retroperitoneal fibrozis)*

**II. Mesane boynu:** *nörojenik mesane, prostat hipertrofisi, taş, kanser, pıhtı*

**III. Üretra:** *striktür, konjenital valv, fimozis*

### 2.2.3. Akut Böbrek Yetmezliği Tanısı

Böbrekteki akut patolojinin tanı ve sınıflandırılması büyük bir klinik problemdir. Azotemi ve oligüri sadece hastalığı göstermez fakat ekstraselüler volüm eksikliği veya azalmış böbrek kan akımına böbreğin normal cevabını gösterir. Bu nedenle idrar miktarı ve GFH'ndaki değişiklikler renal patolojinin tanısında ne yeterli ne de gereklidir. Ancak günümüzde halen daha basit bir tanı yöntemi yoktur. Glomerüler ve tübüler fonksiyonların incelenmesi ile hekim hem renal disfonksiyon varlığı hem de nedeni hakkında bilgi toplar. Akut böbrek hasarını anlatan biyokimyasal tanımlamaya ait görüş birliği olmasa da ABY yoğun bakım ünitelerindeki hastaların % 1-25'ini etkilemekte ve mortaliteye katkısı % 15-60 arasında değişmektedir (40).



Şekil 1. RIFLE Sınıflaması

Akut böbrek yetmezliği tanısı, idrar miktarı, serum kreatinin ve üre değerleri, glomerüler filtrasyon hızı ölçümü, Schwartz formülü kullanılması, inulin, EDTA, DTPA, ioheksol, iyotalamat gibi modern ölçümlerin yapılması, idrar Na, FE-Na, idrar dansitesi ve görüntüleme yöntemleri ile konulmaktadır. Bu değerlerin sağlıklı olarak ele alınması amacıyla Nefrolog ve yoğun bakım uzmanlarının oluşturduğu “Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)” isimli kuruluş standartların geliştirilmesi için çalışmalarına devam etmektedir (41).

Günümüzde, ABY’de RIFLE sınıflandırması önem kazanmaktadır. RIFLE sınıflamasında, risk, hasar, yetersizlik, kayıp ve son dönem böbrek yetersizliği olmak üzere 5 sınıf tanımlanmıştır. RIFLE sınıflamasında serum kreatinin düzeyi ya da glomerüler filtrasyon hızı yanında idrar çıkış hızı böbrek fonksiyonundaki bozulmayı belirlemektedir (Şekil 1). (41,42)

#### **2.2.4. RIFLE ve AKI Kriterleri**

Akut böbrek yetersizliğinin çok sayıda tanımının olması, tanı konmasını ve yoğun bakımlardaki insidansını belirlemede güçlük yaratmaktadır. Bundan yola çıkarak Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) grubunun oluşturduğu RIFLE sınıflaması (R:risk, I: hasar (Injury), F:Yetersizlik (Failure), L:Kayıp (Loss), E:Son dönem (End-stage) böbrek yetersizliği) yoğun bakımlarda böbrek yetersizliğini belirlemede, sınıflamada ve takipte yeni bir skorlama olmuştur. Daha sonra AKI (acute kidney injury) sınıflaması geliştirilmiştir. Yapılan araştırmalar RIFLE veya AKI skorlama sistemlerinin mortalite öngörüsünde yararlı olup olmayacağını sorgulamaktadır (42).

The Acute Dialysis Quality Initiative Group’u RIFLE kriterleri olarak adlandırdığı akut böbrek hasarı için ortak bir tanımlama/sınıflandırma sistemi yayınladı. The Acute Kidney Injury Network (AKIN) group son zamanlarda bu sistem için önerilen değişiklikleri içerir. (44)

Akut böbrek hasarı kritik hastalarda karşılaşılan yaygın bir klinik problemdir ve karakteristik olarak artmış mortalite ve morbitide işaretidir (44,45).

**Tablo 4.** RIFLE Kriterleri

RIFLE Evresi	GFR	Serum Cre	İdrar Miktarı
Risk	> % 25 ↓	x 1.5 ↑	6 saat süre ile < 0.5 ml/kg/sa
Injury (Hasar)	> % 50 ↓	x 2.0 ↑	12 saat süre ile < 0.5 ml/kg/sa
Failure (Yetmezlik)	> % 75 ↓	x 3.0 ↑ veya S <sub>Cre</sub> >4.0 mg/dL iken akut 0.5 mg/dL artış	24 saat süre ile < 0.3 ml/kg/sa veya 12 saat süre ile anüri
Loss (Kayıp)		Böbrek fonksiyonlarının > 4 hafta kalıcı kaybı	
ESKD (SDBY)		> 3 ay diyaliz bağımlılığı	

AKI için RIFLE kriterleri ve AKI sınıflaması Tablo 4 ve Tablo 5’de sırasıyla gösterilmiştir (43).

**Tablo 5.** AKI Sınıflaması

	Kreatinin Değeri	İdrar Çıkışı
Evre I	Serum kreatininde > 0.3mg/dL yada 1,5-2 kat artış	İdrar < 0.5 ml/kg/sa > 6 saat
Evre II	Serum kreatininde > 2-3 kat artış	İdrar < 0.5 ml/kg/sa >12 saat
Evre III	Serum kreatininde >3 kat yada > 4 mg/dL artış	İdrar < 0.3 ml/kg/sa >24 saat veya anüri 12 saat



AKIN grubu tarafından RİFLE kriteri için önerilen değişiklikler RİFLE kriterinin duyarlılığını artırır. Ancak insidans veya sonuçta anlamlı farklılık olmadığını gösterir. (44)

**Tablo 6.** AKIN: AKI Tanımı:

Böbrek fonksiyonlarında ani bozulma ( 48 saat içerisinde ): Serum Cre değerinde $\geq 0.3$ mg/dl artış veya Serum Cre değerinde $\geq \% 50$ artış (bazalin 1.5 katı) veya İdrar miktarında azalma (6 saat veya daha uzun süre ile idrar miktarının $<0.5$ ml/kg/sa olmasının gözlenmesi)
--

The Acute Kidney Injury Network (AKIN) grubuna göre AKI tanımı ve AKI modifikasyonu sırasıyla Tablo 6 ve Tablo 7’de gösterilmiştir. (46)

**Tablo 7.** AKIN: AKI modifikasyonu:

AKI Evresi	Serum Cre	İdrar Miktarı
1	Serum Cre değerinde mutlak $\geq 0.3$ mg/dL $\uparrow$ veya Serum Cre değerinin $\geq \% 150-200$ $\uparrow$ (bazalin 1.5-2.0 katı)	$> 6$ saat $< 0.5$ ml/kg/sa
2	Serum Cre değerinin $> \% 200-300$ $\uparrow$ (bazalin $> 2.0-3.0$ katı)	$> 12$ saat süre ile $< 0.5$ ml/kg/sa
3	Serum Cre değerinin $> \% 300$ $\uparrow$ (bazalin $> 3.0$ katı) veya <b>RRT</b> Serum Cre $> 4.0$ mg/dl iken akut $0.5$ mg/dl $\uparrow$	24 saat süre ile $< 0.3$ ml/kg/sa veya 12 saat süre ile anüri

### 2.2.5. Böbrek Fonksiyon Testleri

Serum kreatinini iskelet kası turnoverinden kaynaklanır. Normal değerleri 0.7-1.5 mg/dl'dir. Kreatinin, distal nefrondaki ihmal edilebilir sekresyonu hariç tutulursa ne reabsorbe ne de sekrete edilmeden serbestçe filtre edilir. Bu yüzden glomerüler fonksiyonu gösterir. Kreatinin klirensi ise GFH'nın spesifik bir göstergesidir. Normal değerler sınırı geniş olduğundan serum kreatininde % 50'lik artış GFH'de % 50'lik düşüş gösterir. Eğer bazal değerler bilinmiyorsa bu durum gözden kaçabilir. Atılımı GFH'ye bağlı ilaçların atılımı serum kreatinin seviyesinin hafifçe yükselme göstermesine bağlı olarak önemli derecede azalır. Genel böbrek fonksiyonlarının göstergesi olarak serum kreatinin konsantrasyonu ve klirensi kan üre azotunun benzer ölçümlerinden daha anlamlıdır (47-50).

Kan üresi veya kan üre azotu, hidrasyon, idrar akımı ve diyetle alınan protein miktarı ile aynı bireyde bile önemli değişiklikler gösterebildiğinden, tek başına böbrek fonksiyonu hakkında kreatinin kadar sağlıklı bilgi vermemektedir (48,51).

Kreatinin klirensi (KK) şu formülle hesaplanır:

$$KK = 0.7 \times \text{idrar kreatinini (mg/dl)} \times \text{idrar volümü (ml /gün)} / \text{plazma kreatinini}$$

Kreatinin klirensi:

- > 50 ml/dk ise normal böbrek fonksiyonunu,
- 30-50 ml/dk arasında ise fonksiyon bozukluğunu,
- 10-30 ml/dk arasında ise renal rezervin tükendiğini,
- < 10 ml/dk ise son dönem böbrek yetersizliğini gösterir (52,53).

### 2.2.6. Kalp Cerrahisi Sonrası Böbrek Hasarı ve Böbrek Yetmezliği

Büyük bir cerrahi girişime maruz kalacak hastalar operasyon sonrası akut böbrek yetmezliği gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu özellikle kardiyak ameliyatlar için geçerlidir (54). Bu ameliyatlar sırasında vücut dışı dolaşımın uygulanması, girişim süresince ve sonrasında daha fazla kardiyovasküler dengesizlik görülmesi nedeniyle kardiyak cerrahi daha çok risk içerir. Asıl endişe verici neden ise postoperatif ABY'nin

% 24-70 gibi yüksek mortalite oranıyla ilişkili olmasıdır (55). Kardiyopulmoner bypass sırasında pulsatil olmayan kan akımının kullanılması, dolaşımdaki katekolaminlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin artışı, böbrekteki makroembolik ve mikroembolik olaylar ve hasarlanmış eritrositlerden salınan serbest hemoglobin böbrekte pek çok patofizyolojik yanıtla sonuçlanır (56). Kardiyak cerrahiye maruz kalan hastalarda, böbrek kan akımının dağılımında bozulma, renal vasküler dirençte artma, böbrek kan akımında ciddi derecede (% 25-75) azalma ve glomerüler filtrasyon oranında azalma olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (57-59).

Akut böbrek yetmezliği kalp cerrahisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Eğer diyaliz gerektirecek kadar ileri düzeyde böbrek yetmezliği ortaya çıktıysa, diyaliz ve destek yoğun bakım tedavisi uygulansa bile mortalite ve morbidite belirgin olarak artar. Akut böbrek yetmezliğinin immün yetmezlik, sıvı yüklenmesi gibi komplikasyonları ve diyaliz komplikasyonlarının da mortalite artışında payı vardır. Diyaliz gerektiren ABY gizli böbrek iskemisi yaratan azalmış ejeksiyon fraksiyonu, periferik damar hastalığı ve akciğerlerde ödem gibi kardiyak performansın bozulduğu klinik durumlarla ilişkilidir.

**Tablo 8.** KPB Sonrası BH ve ABY Gelişimi Açısından Risk Faktörleri

Hastayla ilişkili	Prosedürle ilişkili
Kadın cinsiyet	KPB süresi uzunluğu
KOAH	Kros klemp süresi
DM	KPB pompa uygulanması
Periferik arter hastalığı	Pulsasyonsuz akım
Preoperatif kreatinin yüksekliği	Hemoliz
KKY	Hemodilüsyon
Sol ventrikül EF düşüklüğü	
Acil cerrahi ihtiyacı	
Kardiyojenik şok	
Sol ana koroner arter hastalığı	

Kalp cerrahisi sonrası BH ve ABY gelişimi ile ilişkili risk faktörleri pek çok araştırmaya konu olmuş, bu konuda hemen hemen fikirbirliği oluşmuştur. KPB sonrası BH ve ABY gelişimi açısından hastayla ve prosedürle ilişkili risk faktörleri Tablo-8’de gösterilmiştir.

**Tablo 9.** KPB İle İlişkili BH’nın Patofizyolojik Faktörleri

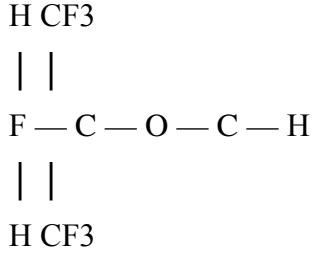
<b>Operasyon öncesi</b>	<b>Operasyon esnasında</b>	<b>Operasyon sonrası</b>
Böbrek rezervi azlığı Renovasküler hastalık Prerenal azotemi -diüretik kullanımı -oral alımın bozulması -azalmış sol ventrikül fonksiyonu ACE inhibitörleri Anjitenzin reseptör blokerleri Nefrotoksinler -İntravenöz kontrast madde -Diğer ilaçlar Endotoksemi İnflamasyon	Azalmış renal perfüzyon -Hipotansiyon -Pulsatil akım yokluğu -Vasoaktif ajanlar -Anestezik etkiler Embolik olaylar KPB’ın tetiklediği inflamasyon Nefrotoksinler -Serbest hemoglobin	Sistemik inflamasyon Azalmış sol ventrikül fonksiyonu Vasoaktif ajanlar Hemodinamik dengesizlik Nefrotoksinler Damar içi hacim azalması Sepsis

Klinik olarak KPB sonrası oluşan BH patogenezindeki olaylar üç başlık altında incelenebilir; operasyon öncesi, operasyon esnasında ve operasyon sonrasındaki olaylar. Bu olaylar Tablo 9’da gösterilmiştir. (60)

### **2.3. SEVOFLURAN**

Sevofluran; metil isopropil eterin florlanmış türevi olan halojenlenmiş inhalasyon anesteziklerinden biridir (61). Moleküler formülü: C<sub>4</sub>H<sub>3</sub>F<sub>7</sub>O

Açık kimyasal formülü:



Absorbe olan sevofluranın yaklaşık % 5'i karaciğerde sitokrom P-450 sistemi aracılığıyla biyotransformasyona uğrayarak inorganik flor ve hekzafloroizopropanol (HFİP) oluşmakta; HFİP ise glukuronid ile konjuge olarak idrar yoluyla atılmaktadır (62). Ortalama süredeki bir cerrahide dahi sevofluran anestezi sonrası serum flor konsantrasyonu 50 µmol/L üzerine çıkabilmektedir. Ancak sevofluranın düşük kan gaz çözünürlüğü ve hızlı atılımı sonucu cerrahi sonrası serum flor konsantrasyonu hızla düşmektedir. Bu nedenle sevofluran anestezi sonrası flora bağlı renal toksisite görülmesi beklenmemektedir (63).

Sevofluranın baryum-hidroksit-lime veya soda-lime gibi karbondioksit absorbanları ile etkileşimi, ilk aşamada ekzotermik reaksiyon sonucu bileşik-A gibi toksik yan ürünler meydana getirirken, ikinci aşama için daha yüksek ısılar gerekir ve karbon monoksit oluşur (64). Açığa çıkan karbon monoksit miktarı çok az olup toksisite bildirilmemiştir. Bileşik- A'nın ratlarda renal hasara neden olduğu kanıtlanmıştır ancak insanlarda yapılan birçok çalışma bu bulguyu desteklememektedir. Bileşik-A'nın potansiyel renal hasar yapma potansiyeli nedeniyle sevofluran kullanımının 1-2 L/dk taze gaz akımında 2 MAK/sa ile sınırlandırılması ve 1 L/dk altındaki akım hızlarında kullanılmaması Amerikan Gıda ve İlaç Komitesi (FDA) tarafından önerilmektedir (65). Benzer nedenlerle renal hastalığı olan hastalarda da kullanılmaması önerilmektedir (63).

Sevofluran miyokardiyal kontraktileti hafifçe deprese eder. Sistemik vasküler direnç ve arteriyel kan basıncında izofluran ve desflurana oranla biraz daha az düşmeye neden olmaktadır. Bu durumun nedeni, kalp hızı ve kalp debisini fazla değiştirmeden etki göstermesidir. Negatif inotropik bir ajandır. Sistemik vazodilatasyon yapar.

Sevofluran anestezisi ile koroner çalma sendromu tanımlanmamıştır ve koroner kan akımı korunur (66-68).

**Tablo 10: Sevofluranın Fizikokimyasal Özellikleri**

Kaynama Noktası (°C )	58,6
Buhar Basıncı (mmHg) (20°C)	157
Molekül Ağırlığı (g)	200,05
Yağ/Gaz Partisyon Katsayısı	47
Kan/Gaz Partisyon Katsayısı	0,63
Kan/Beyin Partisyon Katsayısı	1,7
MAC (% 60-70 N2O'da)(%)	0,66
MAC (% 100 O2 ile)(%)	1,8
MAC >65 yaş (%)	1,45
Yanma Sınırları (% 70 N2O / % 30 O2) (%)	10

Yumuşak ve hoş kokulu olmasından dolayı pediatrik maske indüksiyonu için uygun bir ajandır. Sevofluran solunumu deprese eder ve izoflurana benzer şekilde bronkodilatasyon yapmaktadır (68). Normokarbide serebral kan akımı ve intrakraniyal basıncı önemsiz derecede arttırmaktadır, bununla birlikte bazı çalışmalar serebral kan akımında bir düşüş göstermiştir. Serebral metabolik oksijen gereksinimi azalmaktadır

(68). Sevofluran ile epileptojenik aktivite görülebilmektedir ve bu duruma klinik belirti eşlik etmeyebilir. Bu nedenle epilepsisi olan hastalarda kullanımı önerilmemektedir (69,70).

Sevofluranın metabolizması triflor asetik asit üzerinden olmadığından hepatotoksik olmadığı düşünülmektedir (71). Ancak son yıllarda literatürde sevofluran kullanımı ile hepatotoksisite gelişmesine dair olgu sunumları yayınlanmaktadır (72,73). Portal ven kan akımını azaltmakta, fakat hepatic arter kan akımını artırmaktadır. Böylece total karaciğer kan akımı ve oksijen sunumu korunmaktadır (68).

İnhalasyon yolu ile yapılan indüksiyon sonunda çocukların entübasyonu için yeterli kas gevşemesi sağlayabilmektedir. Ek olarak verilen kas gevşeticilerin etkisini arttırabilmektedir (67,68).

### **2.3.1. Sevofloran Renal Sistem**

Sevofluranın biyotransformasyonu sonucunda açığa çıkan inorganik flor ve CO<sub>2</sub> absorbanları ile etkileşimi sonucunda oluşan bileşen A'nın, insanlarda nefrotoksisiteye yol açtığı gösterilememiştir (74,75,76). Sevofluranın düşük kan/gaz erirlik katsayısı ve hızlı eliminasyonu sonucunda inorganik florüre bağlı renal toksisite oluşturması beklenmemektedir (77). Nefrotoksisite eşiği, inorganik flor için 50 µmol olup, sevofluran anestezisi altındaki serum flor değeri 22 µmol olarak bulunmuştur (74,78).

Kronik böbrek yetmezlikli hastalarda sevofluran kullanılması ile kreatinin seviyesi % 7 artarken, bu değer izofluran ve enflurandan daha düşük değerdir (74,76). Sağlıklı kişilerde renal klirenste ve serum kreatininde değişikliğe yol açmamıştır (74).

Sevofluranın kontrollü ventile edilen ratlarda renal kan akımını, ortalama arter basıncı 70 mmHg olduğunda değiştirmezken, 50 mmHg iken azalttığı gösterilmiştir. Spontan soluyan ratlarda ise 1 MAK'da renal kan akımını değiştirmediği gösterilmiştir (75).

Sevofluran sağlıklı gönüllülerde, uzamış uygulamalarda idrar konsantrasyon yeteneğinde bozulmaya yol açmasına rağmen renal kan akımı korunmaktadır (74,76).

### 2.3.2. Sevofluran ve Nefrotoksisite

Sevofluranın % 3-5'i F<sup>-</sup> salınımı ile biyotransformasyona uğrarlar. Serum F<sup>-</sup> seviyeleri uygulamanın süresi ve konsantrasyonu ile orantılı olarak yükselmektedir. İnsanlardaki pik serum F<sup>-</sup> seviyeleri değişik çalışmalarda 13.7-22.1 µM bir genişliğe sahip olduğu bulunmuştur. Bu da nefrotoksik eşiğin çok altındadır. Fakat bazı çalışmalarda 50 µM'ün üzerinde bulunmuştur. Ancak bu durumlarda bile belirgin bir renal disfonksiyon görülemediği bildirilmiştir (77,79).

Sevofluran soda lime ile reaksiyona girerek nefrotoksik bir metabolit olan Bileşen A açığa çıkarır. Respiratuvar gaz sıcaklığının artması da bileşiğinin birikimini artırır. Düşük akımlı anestezi, kuru baryum hidroksit absorbanlar, yüksek sevofluran konsantrasyonları toksik ürünü artırır. Bu yüzden taze gaz akımının 2 L/dk'dan az olmaması önerilir (80-82). Ratlarda uzun süreli sevofluran anestezisinin böbrekler üzerine toksik etki yapabileceği ve bu etkide in vivo metabolitlerin, soda lime ile etkileşim sonucu ortaya çıkan in vitro metabolitlerden daha önemli rol oynayabileceği kanısına varılmıştır (83).

### 2.3.3. Sevofluran'ın Kardiyak Cerrahide Yeri

Sevofluran miyokardiyal kontraktiletiyi hafifçe deprese eder. Sistemik vasküler rezistans ve arteriyel kan basıncını, diğer volatil anesteziklere göre daha az düşürür. Kalp hızını çok az artırır. Koroner kan akımında bir değişiklik yapmaz. Koroner steal sendromu yaptığına dair delil yoktur. Sevofluran QT intervalini uzatabilir, bunun klinik önemi bilinmemektedir. Önceden renal yetmezliği veya kronik hipertansiyonu olanlarda bilinen yan etkisi yoktur (84).

Sevofluran önkoşullama şelalesinin potent bir tetikleyicisidir. Kardiyopulmoner bypass sonrası intraoperatif miyokard işlevi üzerinde yararlı etkileri vardır ve aynı zamanda KABGC sonrası uzun vadede morbidite ve mortaliteyi olumlu etkilemektedir (85).



Sevofluran iskemik miyokardiyumdaki kollateral perfüzyonu azaltmaz. Koroner çalma için gerekli olan potent koroner vazodilatatör özelliği yoktur. Ayrıca sevofluran diğer volatil anestezişiklerden farklı olarak, sabit bir aortik basınç varlığında kollateral kan akımını arttırabilir (86).

## **2.4. SİSTATİN C**

Serum kreatinin ve idrar çıkış miktarlarının ABY tanımında yeterli olmadığının gösterilmesi ABY tanımında yeni belirteçlerin araştırılmasını gündeme getirmektedir. İdrar IL-18, KIM-1 (kidney injury molecule), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ve sistatin C'nin bu amaçla kullanılmaları önerilmektedir. Sistatin C, 13 kD büyüklüğünde endojen bir sistein proteaz inhibitörüdür. Çekirdekli hücrelerden sabit üretim hızı ile ortaya çıkmaktadır. Glomerülden filtre edilmekte, tübüllerden tamamen geri emilmektedir. Sistatin C'nin ABY tanımında iyi bir belirteç olduğu savunulmaktadır. Ancak bu yeni belirteçler klinik tanı ve uygulamada pratik olarak uygulanmamaktadır (41).

### **2.4.1. Sistatin C ( cys C)**

Clausen J. 1961'de yayınlanan raporunda, sistatin C'den insan serebrospinal sıvısında "serebrospinal sıvı spesifik protein" olarak bahsetmiş ve adına CSF demiştir (87). Butter EA ve Flynn FV de aynı yıl, proteinürili hastaların idrarında post-gamma globulin dedikleri bir protein tarif etmişlerdir (87). 1962'de Hochwalc GM ve Therbecke G.Đ plevral sıvıda, asidik sıvıda, idrarda, merkezi sinir sisteminde, kan ve plazmada bir proteinin varlığını araştırdılar ve bu proteini gamma elektroforetik mobilitesine dayalı olarak gamma trace olarak adlandırdılar (87). Bu adlandırmalar son 20 yılda post gamma globulin ve gamma trace'den sistatin C olarak değişime uğramıştır (87). Sistatin C 122 aminoasitli 13 kDa ağırlığında nonglukozile polipeptidli bir sistein proteinaz inhibitörüdür. Bir housekeeping gen ürünü olup tüm çekirdekli hücreler tarafından üretilmektedir. Sabit bir üretim hızı olup üretim hızı inflamatuvar ve immünolojik

proçesler, vücut kas kitlesi gibi diğer faktörlerden etkilenmemektedir. Düşük moleküler ağırlığı, bazik pH'ı nedeniyle glomerüllerden serbestçe filtre olur ve serum düzeyleri stabildir. Sistatin C bütün üyelerinin sistein proteinaz inhibitörü olduğu sistatin süper ailesine aittir (88,89). Sistatin süper ailesi 3 protein ailesine bölünmüştür.

Aile 1	Aile 2	Aile 3
Sistatin A Sistatin B	Sistatin C Sistatin D Sistatin S Sistatin SU=SN Sistatin SA	Düşük molekül ağırlıklı kininojen (LMWK) Yüksek molekül ağırlıklı kininojen (HMWK)

Aile 1 üyeleri genel olarak intraselüler, aile 2 üyeleri ekstraselüler, aile 3 üyeleri ise intravasküler dağılmıştır. Yapılan çalışmalarda;

Sistatin A: Epidermal hücrelerde ve polimorfonükleer lökositlerde bulunmuştur.

Sistatin B: Squamöz epitel hücrelerinde ve lenfositlerde bulunmuştur.

Sistatin C: Özellikle adrenal medullada, pankreas adacıklarında, tiroid bezinde ve adenohipofizde yoğun olarak bulunmuştur. Ayrıca beyin kortikal nöronlarında da varlığı tespit edilmiştir. Sistatin C bütün dokularda ve biyolojik sıvılarda ölçülebilir miktarlardadır (90).

Sistatin S: Tükürük ve gözyaşı gibi temel sekresyonlarda bulunur.

Kininojenler: Plazma, sinovyal ve amniyotik sıvılarda bulunur (91).

#### 2.4.2. Sistatinlerin Fizyolojik Fonksiyonları

Sistatin C'nin primer yapısı, fizikokimyasal ve immunolojik özellikleri belirlenmişse de biyolojik rolü tam olarak bilinmemektedir (90,92). Ancak sistein proteinaz ailesinin üyeleri birçok hücrel prosedürde rol oynarlar:

1. İntraselüler peptid ve proteinlerin katabolizmasında

2. Prohormonların proteolitik parçalanmasında
3. Kollagen metabolizmasında
4. Malign hücrelerin normal dokulara penetrasyonunda (92,93).

Sistatinler endojen ve ekzojen sistein proteinaz aktivitesini düzenler. Sistein proteinazların zarar verici proteolitik etkilerini düzenlemede ve lokal olarak sınırlamada rol oynadıklarına inanılmaktadır (90,92). Sistatin C'nin inflamatuvar süreçte kuvvetli bir düzenleyici olabileceği ve viral, bakteriyel infeksiyonlara karşı savunmada rol oynadığı iddia edilmektedir. Hem kemotaktik, hem de kemokinetik etkisi olduğu görülmüştür (94). Sistatin C'nin monositler veya makrofajlardan sekresyonu ve sistatin C ile komplemanın 4. komponenti arasındaki özel ilişki, inflamasyonun doku bölümü için özel olabilir. Sistatin C'nin lökosit kemotaksisini ve fagositozunu modüle ettiği ve böylece inflamatuvar süreçte düzenleyici rol oynadığı öne sürülmektedir (95). Tavera C ve arkadaşları yaptıkları çalışmada fare glomerüler mezengial hücre konvansiyonel kültürlerinin, önemli miktarlarda sistatin C salgıladığını görmüşlerdir (92). Sistein proteinazlardan Katepsin B, H, K, L'nin glomerül üstündeki varlığı ve endojen glomerüler sistein proteinazlarının intakt bazal membran parçalama kabiliyeti esas alınrsa, sistatin C'nin mezengial hücre proliferasyonu ile seyreden glomerüler hastalıklarda önemli bir faktör olduğu ortaya çıkar (92).

Sistatin C'nin genel koruyucu fonksiyonları da vardır. Bağ dokusunu, ölen hücrelerden veya malign hücrelerden salgılanan intraselüler enzimlerin yıkımından korumaktadır. Diğer aile 2 sistatinleri; sistatin D, S, SN, SA'nın insan vücut sıvılarında daha kısıtlanmış dağılımları vardır ve sistatin C ile birlikte aynı zamanda mikrobiyal infeksiyonlara karşı defans oluşturabilirler. Çünkü birçok parazitik protozoa, örneğin dizanteriye sebep olan entamoeba hystolitica ve chagas hastalığına sebep olan trypanosoma cruzi; parazit-hastalık ilişkisinin karışık fonksiyonu ile sistein peptidazları üretmektedir. Ayrıca sistatinlerin antiviral fonksiyonu polio, herpes simplex ve koronavirus ile enfekte hücre kültürlerinde gösterilmiştir (96). İnsan sistein proteinazları (katepsin H, L, B, G, N, S, elastaz, papain, ficin, bromelain, calpain, dipeptidil peptidaz) protein ve peptidlerin intraselüler katabolizmasında önemli rol oynamaktadırlar. Prohormonların proteolitik sürecinde, kollagen katabolizmasında, malign hücreler

tarafından normal dokuların penetrasyonunda, mikroorganizmaların sistein proteinazlarının multiplikasyonunda ve doku penetrasyonunda aktif olduğuna inanılır. Sistatinlerin ise sistein proteinazların potansiyel zararlı proteolitik aktivitesini lokal olarak sınırlamada ve düzenlemede rol oynadığına inanılır. Her bir sistatin kendi spesifik inhibitör spektrumunu içerir (92).

### **2.4.3. Sistatin C'nin Çeşitli Vücut Sıvıları ve Dokularda Dağılımı**

Sistatin C büyük oranda nükleuslu hücrelerden sentez edilir ve özellikle nöroendokrin hücrelerde yoğun olarak bulunur. En yüksek konsantrasyonları seminal sıvı, serebrospinal sıvı ve süttedir. Bütün vücut sıvılarında fizyolojik olarak uyumlu konsantrasyonlarda bulunur (89,90,97).

Sistatin C'nin üretimi inflamasyonla değişmez. Bu yüzden bir akut faz proteini değildir. Sistatin C geninin yapısı pek bilinmemektedir. Pek çok insan dokusundan serbestlenen sistatin C, düşük molekül ağırlıklı ve fizyolojik pH'ta pozitif yüklü olması nedeniyle glomerüllerden kolaylıkla filtre olur. Daha sonra proksimal tübüler hücrelerden reabsorbe edilir ve burada katabolize olur. Sistatin C'nin vücut sıvılarındaki dağılımı normal erişkinde 0,6-2,5 mg/L, ortalama 1,0 mg/L'dir (92). Serebrospinal sıvıdaki konsantrasyonu 3,2-12,5 mg/L ortalama 5,8 mg/L'dir. Bu miktar normal plazma konsantrasyonunun 5-6 katıdır. Bu durum sistatin C'nin merkezi sinir sisteminde üretildiğini düşündürmektedir. Koroid pleksusun sistatin C üretmekte ve aynı zamanda aktif olarak onu sekrete etmekte olduğu gösterilmiştir (91,98). 3 aylıktan küçük çocuklarda kısmen yüksek serebrospinal sıvı konsantrasyonlarının yaklaşık 22 mg/L'ye kadar çıktığı tespit edilmiştir (99). Sistatin C'nin idrardaki konsantrasyonu yaklaşık 0,03-0,3 mg/L, tükürükte  $1,8 \pm 0,9$  mg/L'dir (91). En yüksek sistatin C konsantrasyonu seminal plazmada, ortalama 51 mg/L (13-34) olarak kaydedilmiştir (91,92). Sistatin C immunohistokimyasal çalışmalarla çeşitli nöroendokrin hücrelerin sitoplazmalarında gösterilmiştir. Sistatin C bazı normal adenohipofizal hücrelerde (özellikle lutein hormon üreten hücreler), pankreatik adacık hücrelerinde, tiroid bezi C hücrelerinde, adrenal medulla hücrelerinde ve bazı insan beyin kortikal nöronlarında araştırılmıştır (100).

Nonhipersekrete suprasellar-pituitary adenomlar (görme yoluyla baskı yapan), glukagon üreten pankreatik islet hücre karsinomları, kalsitonin üreten meduller tiroid karsinomu ve norepinefrin üreten feokromasitoma gibi bir çok neoplastik dokunun sistatin C ürettiği tespit edilmiştir (98,100,101).

#### **2.4.4. Sistatin C'nin Metabolizması**

Hemen hemen tüm çekirdekli hücrelerden sabit hızda üretilen ve serum ve plazmada oldukça stabil olan sistatin C ekstraselüler sıvıdan düşük moleküler ağırlığı ve bazik pH'ı nedeniyle glomerül membranı aracılığıyla kolayca filtre edilir. Tamamı reabsorbsiyona uğrar ve proksimal tübül hücrelerince kolaylıkla katabolize edilir. Dolayısı ile normal idrar konsantrasyonu oldukça düşük olup ortalama 0,03-0,3 mg/L'dir (89,92).

#### **2.4.5. Sistatin C'nin Klinik Tanısal Kullanımı**

##### **1. Glomerüler Filtrasyonun Değerlendirilmesi**

Böbreğin fonksiyonel kapasitesinin en sensitif ve spesifik ölçüsü glomerül filtrasyon hızıdır. Dolayısıyla GFH'de saptanan düşüş fonksiyonel böbrek hastalığının en erken bulgusudur (102). GFH ölçümü için ekzojen yöntemler (inülin,  $^{51}\text{Cr-EDTA}$ ,  $^{99\text{mTc}}$  işaretli dietilen triamin pentaasetik asit (DTPA), iyoheksol,  $^{131}\text{I}$ hippurat,  $^{131}\text{I}$ -iyodoasetat) duyarlı, ancak zorlukları ve pahalı olmaları nedeniyle pek pratik değildir. Endojen yöntemlerden en çok kullanılan kreatinin klirensi GFH  $50\text{ mL/dk/1,73m}^2$ 'nin altına düşmedikçe bulgu vermez, serum kreatinin konsantrasyonu değişmez (103). Bundan dolayı GFH'deki hafif ve orta derecedeki değişimleri saptamada kreatinin analizinin hassas olmadığı kabul edilmektedir (104). Ayrıca kreatinin klirens ölçümü için 24 saatlik idrar toplanmalı beraberinde kan örneği de alınmalıdır. Birçok hastanın eksik idrar toplaması (özellikle yaşlılar ve çocuklar), kreatinin klirens testinin hassasiyetini ve tekrarlanabilirliğini önemli ölçüde azaltmaktadır. Kreatinin tayininde karşılaşılan bazı analitik sorunlarda bu testin doğruluğunu ve hassasiyetini sınırlamaktadır (88). Bu nedenle GFH için alternatif bazı biokimyasal parametreler

arayışına girilmiştir. Bunun için molekül ağırlığı 30 kDa'dan düşük olan  $\beta$ 2 mikroglobülin, retinol bağlayıcı protein,  $\alpha$ 1-mikroglobülin, Tamm-Horsfall proteini ve sistatin C gibi proteinler düşünülmüştür. Ancak düşük molekül ağırlıklı proteinlerin birçoğunun serum konsantrasyonları, GFH'den bağımsız olarak inflamatuvar, immunolojik ve neoplastik bozukluklarda artmaktadır (105). Sistatin C ise bu faktörlerden etkilenmez, gün içerisinde belirgin diürenal ritmi yoktur, düşük molekül ağırlığı ve bazik pH'ından (yaklaşık 9.0) dolayı glomerüllerden kolayca filtre olur, proksimal tübüllerden tamamına yakını geri emilerek katabolize edilir. Sistatin C serum düzeyleri yaşa ve cinsiyete bağlı olarak değişiklik göstermez. Bu yüzden GFH için yeni bir belirteç olarak kullanılması söz konusudur (88,89).

Bazı araştırmalarda GFH azalmalarında % 100 spesifite ve sensitivitede sistatin C yüksekliği gözlenmiştir (106). Karşılık olarak bazı otörler kreatininin GFH % 50'nin altına düştüğünde aynı spesifite ve sensitiveyi gösterdiğini ileri sürmüşlerdir (106). Ancak bazı otörler sistatin C'nin çok küçük azalmalarda (GFH < 1,6 mL.s<sup>-1</sup> ) anlamlı yükseklik göstermediği ve tekrarlanan ölçümler için kritik farklılığın % 37 olması (bu oran kreatinin için % 14 kadardır) nedeniyle özellikle başlangıç nefropatili hastalarda önermemektedirler (106).

Pediyatrik yaş grubunda yapılan bir çalışmada renal hastalık varlığında sistatin C ve kreatinin klirensinin inülin klirensi ile kıyaslamasında her ikisi de güzel korelasyon göstermiştir. İstatistiksel açıdan anlamlı bir üstünlük olmamasına rağmen sistatin C kreatinin klirensine göre hafif bir üstünlük göstermiştir (107). Altın standart kabul edilen ekzojen maddelerle (51Cr-EDTA, 99mTc-DTPA, iyoheksol, inülin vb ) yapılan çalışmalarda sistatin C ile GFH arasında yüksek korelasyon saptanmıştır (88). Çalışmaların çoğunda sistatin C, kreatinin klirensinden daha üstün bulunmuş olup özellikle ılımlı renal yetmezliklerde erken bir gösterge olduğu ileri sürülmüştür (88). Sistatin C renal transplant hastalarında incelenmiş, GFH ve transplant rejeksiyon değerlendirilmesinde yararlı bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (108-110). Serum sistatin C düzeylerinin akut böbrek yetmezliği gibi hızlı GFH azalmalarında yapılan çalışmalarda kreatinine göre daha erken bulgu verdiği, daha kullanışlı olduğu bildirilmiştir (111,112).

## **2. Kardiovaskuler Sistem**

Plazma sistatin C düzeylerinin koroner kalp hastalıklarında ve sekonder kardiyovaskuler olaylar açısından risk ve prognoz değerlendirmesinde kullanışlı bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (113). Periferik arteriyel hastalık açısından da prediktif değeri olabileceğini bildiren yayınlar mevcuttur (114). Yapılan büyük bir çalışmada Sarnak ve arkadaşları sistatin C düzeyinde saptanan yüksekliklerin kalp yetmezliği açısından önemli bir risk faktörü olduğunu ve serum keatinin düzeyi ve kreatinin bazlı GFH ölçümünden daha prediktif olduğunu bildirmişlerdir (115). Bu durum böbrek disfonksiyonlu hastalarda, kalp yetmezliği için risk faktörlerinin artmış olmasıyla ilişkili olabilir.

## **3. Genel sağlık durumu ve mortalite**

Sistatin C ile ilgili yapılan büyük bir çalışmada Shlipak ve arkadaşları maligniteye bağlı mortaliteyi değerlendirme dışı bırakarak kardiyovasküler ve diğer nedenlere bağlı ölümleri incelemişlerdir. Çalışma sonucunda sistatin C'nin yaşlı hastalarda mortalite için güçlü ve önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir (116).

### **2.4.6. Sistatin C'nin Ölçüm Metodları**

İlk sistatin C ölçümü immunoassay yoluyla Loffberg ve Grubb tarafından 1979 yılında gerçekleştirilmiştir. Sonrasında daha sensitif radiofloresans ve çeşitli enzim immunoassaylar geliştirildi. Yakın zamanda ise otomatize edilmiş homojen immunoassaylerde kullanılan lateks veya polisitiren kaplı sistatin C spesifik antikorları geliştirilmiştir. Bunlar sistatin C ölçümü için 2 farklı yöntemde kullanılmaktadır: PETİA (Particle-Enhanced turbidimetric immuno assay) ve PENİA (Particle-Enhanced NepHelometric İmmunoassay) Bu assayler daha önceki ölçüm metodlarına göre daha doğrudur ve referans değerleri daha tutarlıdır. Sistatin C 3 aydan küçük çocuk ve 70 yaşından büyük kişilerde daha yüksektir (106).

### **2.4.7. Sistatin C ve Diyabetik Nefropati**

Tip 2 diyabetli olgularda henüz başlangıç evresindeki nefropatiyi saptamada Sistatin C,  $\beta$ 2-mikroglobulin ve kreatinin'e göre daha duyarlı bir parametredir. Böbrek fonksiyonları normal veya normale yakın olan diyabetli hastalarda tek başına sistatin C tayini serum kreatinin veya kreatinin klirensi ölçümünden daha güvenilir bir testtir (117). Hiç kronik böbrek hastalığı (KBH) bulgusu olmayan yaşlı bir popülasyonda yapılan yakın zamanlı çalışmalar, yüksek sistatin C'nin ( $\geq 1.0$  mg/L) ölüm, kalp yetmezliği, felç ve miyokard enfarktüsü riskinin öngörülebilmesini sağladığını göstermiştir (118). Bunun tersine, MDRD (The modification of diet in renal disease) formülüyle hesaplanan serum kreatinin veya GFH, ölümün tahmin edilmesini sağlayamamış ve yalnızca kardiyovasküler sebepli ölüm ile zayıf bir ilişki göstermiştir. Yüksek sistatin C düzeyleri olan deneklerde, KBH progresyonu riski 4 kat daha yüksek bulunmuştur (118).

### **2.5. Pro-BNP**

Günümüzde, "Brain Natriüretic Peptide" (BNP) ve bunun amino terminal kısmı (NT-proBNP), sol ventrikül fonksiyonunu ve prognozu göstermede çok değerli olmaya başlamıştır (119,120). BNP ve NT-proBNP, daha çok; sol ventrikül duvar gerilimindeki artıştan dolayı salgılanmaktadır (121). Natriüretik peptidlerin salgılanmasındaki bu artış, sol ventrikül duvar gerilimi ve dolma basıncı ile yakın ilişkilidir. Bunun sonucu olarak, kalp yetmezliğinde, natriüretik peptidlerin konsantrasyonu kanda artmaktadır (122). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda preoperatif NT-proBNP değerlerindeki artışın miyokardiyal stres ve AF gelişmesi için bir belirteç olabileceği bildirilmiştir (123,124).

#### **2.5.1. Kardiyopulmoner bypass ve koroner arter cerrahisi**

Açık kalp ameliyatlarında aorta kros klemp konulduktan sonra serum BNP değerlerinde düşüş olduğu klemp açıldıktan beş dakika sonra BNP salınımında artış



başladığı ve bu artışın kardiyopulmoner bypass sonlandırıldıktan sonra da devam ettiği bildirilmiştir (125-127). Koroner arter bypass greft cerrahilerinde postoperatif yüksek BNP değerleri, atriyal fibrilasyon ve plevral efüzyon ile de beraberlik göstermektedir. Geniş hiberne dokuya sahip hastaların revaskülarizasyondan en büyük yararı görmesi ve buna bağlı kalp yetmezliği şikayetlerinin gerilemesi, dolayısı ile yaşam şansının artması beklenir (128).

Koroner arter bypass girişimi sonrası erken dönemde BNP düzeylerinde artış saptanmış fakat bunun nedeni tam olarak çözülememiş ise de minor perioperatif miyokard iskemisinin sebep olduğu postiskemik disfonksiyonun sensitif göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (129-131).

Preoperatif yüksek BNP değerleri KABGC için yüksek risk göstergesi olabilir. Sarıbülbül ve arkadaşları (126) yaptıkları çalışmada preoperatif BNP seviyesi ile kros klemp zamanı ve postoperatif inotrop ihtiyacı arasında anlamlı bağlantı bulmuşlardır. Bu çalışmada preoperatif yüksek BNP seviyelerine sahip hastalarda kros klemp sürelerinin daha uzun olduğu belirtilmiştir. Yüksek BNP seviyeleri ve uzamış kros klemp süresinin her ikisi de koroner arter hastalığının yaygın olması ile ilgilidir.

### 3.MATERYAL METOD

Bu çalışma, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalında, Şevket Demirel Kalp Merkezi'nde Ocak 2009- Kasım 2009 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Fakülte Etik Kurulu izni alındıktan sonra kardiyopulmoner bypass sistemi kullanılarak koroner arter bypass greft cerrahisi planlanan, ASA II-III grubundan 19 diyabetik ve diyabetik olmayan 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınacak hastalarla önceden görüşülerek, çalışmanın amacı ve yapılacak işlemler anlatıldı, yazılı onayları alındı.

#### 3.1. Hasta seçimi

Kırk olgu diyabetik olup olmamasına göre; diyabet grubu (Grup I) ve kontrol grubu (Grup II) olmak üzere rastgele iki gruba ayrıldı. Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Daha önce CABG ve kapak cerrahisi geçirmiş olanlar
- Acil operasyona alınanlar
- EF < % 40 olanlar
- Kombine cerrahi: eşzamanlı kapak, karotis veya sol ventrikül anevrizma eksizyonu yapılacak olanlar
- Unstable anginası olanlar
- Kalp kapak yetmezliği olanlar
- Kalıcı pil veya ICD'si olanlar
- 6 hafta içerisinde geçirilmiş MI öyküsü olanlar
- Aktif konjestif kalp yetmezliği olanlar
- Medikal ya da mekanik destek gerektiren hemodinamik instabilitesi olanlar
- Ciddi hepatik (AST, ALT >150 U/L), renal (kreatin>1.5 mg/dl), pulmoner (FEV<sub>1</sub><0.8L) patolojisi olanlar
- Nörolojik defisiti olanlar
- Beating heart tekniği ile opere edilenler.

Ameliyat öncesi değerlendirmede hastalardan detaylı anamnez alındı, hastaların fizik muayeneleri yapıldı, solunum fonksiyon testi, kan pıhtılaşma profili, biyokimya ve hemogram testleri yapıldı, P-A akciğer grafisi çekildi.

### **3.2. Anestezi ve Koroner Bypass Tekniği**

Tüm hastalara operasyondan 30 dakika önce ameliyathaneye gelmeden 0,1 mg/kg morfin ve 0,5 mg atropin sülfat intramusküler uygulanarak premedikasyon yapıldı. Hastalar ameliyathaneye alındıktan sonra elektrokardiyografi elektrodları takılarak V5 göğüs derivasyonu ve D II standart derivasyonu izlenecek şekilde monitörize edildi. Ardından arteriyel oksijen saturasyonunun izlenmesi amacıyla pulse oksimetre probu sol el işaret parmağına takıldı (Nihon Kohden Model Bsm-4113k Japan). Uygun görülen bir periferik vene 18 gauge kanül (Bıçakçılar) ile venöz kateterizasyon yapıldı. Her iki ele Allen testi yapıldıktan sonra 20 gauge kanül ile sağ radial arterden arteriyel kanülasyon yapıldı ve invaziv arteriyel basınç monitorizasyonu yapıldı.

Anestezi indüksiyonu sırasında, hastalara %100 oksijen solutularak 0.2-0.3 mg/kg etomidat bolus IV (intravenöz), 0.5-1 mcg/kg/dk IV infüzyon remifentanil, 0,15 mg/kg vekuronium bolus IV verildi. Orotrakeal entübasyon yapılarak (7,5-8-8,5 endotrakeal tüp ile) hastalar aralıklı pozitif basınçlı ventilasyon (IPPV) modunda FiO<sub>2</sub> : 1.0, solunum sayısı 12, PEEP: 0, Pmax: 30, tidal volum 8-10 ml/kg değerleri ile anestezi cihazına bağlandı (Drager Cicero EM).

Entübasyon sonrası idrar akımının takibi için sonda ve saatlik idrar akımı ölçüm sistemi (Bıçakçılar Ürimetre 500 steril kapalı idrar ölçme sistemi=ürofix) takıldı. Hastalara steril şartlarda vena jugularis interna yolu ile intraducer (Intro-Flex introducers manufactured by Edwards Lifesciences Ltd 8.5F) takıldı ve Swan-Ganz kateteri (Continuous Cardiac Output Ölçüm Kateteri Edwards Lifesciences, USA) yerleştirilerek sürekli kardiyak output monitörizasyonu (Vigilance CEDV, Edwards Lifesciences, USA) yapıldı. Özofageal ve rektal ısı problemleri ile hastanın santral ve periferik sıcaklıkları ölçüldü. Çalışma sonuçlarını etkilememesi açısından hastalara furosemid ve mannitol yapılmaması planlandı. Operasyonda anestezi idamesinde 0,25-1 mcg/kg/dk

remifentanil, 0,05 mg/kg/saat vekuronyum ve inhalasyon yoluyla tüm hastalarda % 50 O<sub>2</sub> + % 50 hava, % 1-1.5 sevoflurane uygulandı.

Median sternotomi yapıldı. Safen ven grefti ve kullanılacaksa LİMA flebi hazırlandı. Perikard açılıp yapışık olmadığı görüldükten sonra tüm hastalar activated clotting time (ACT) 450 saniyenin üzerinde olacak şekilde heparinize edildi (300 İU/kg). ACT 30 dakikada bir kontrol edildi ve gerektiğinde ilave heparin (3000 İU) yapıldı. Aort ve sağ atriyum kanülasyonunu takiben KPB'ye girildi. KPB'ye girilinceye kadar hastaya yaklaşık 500 cc kolloid sıvı (Voluven 500) verildi. Roller pump(stockert roller pump) ve membran oksijenatör (Compactflo EVO Oxygenator Bıçakcılar) kullanıldı. Pompa başlangıç solüsyonu Ringer 30 ml/kg + Heparin 1 mg/kg + NaHCO<sub>3</sub> 60 mL olarak hazırlandı. Aortik kross klemp konulmasını takiben kan kardiyoplejisi (1000 cc kan içinde 30 mEq K<sup>+</sup>, 10 mEq NaHCO<sub>3</sub>, 12 mEq Mg<sup>++</sup>) ile kalp durduruldu. Pompa perfüzyon akımı ortalama olarak 2,2-2,4 L/m<sup>2</sup>/dk altına düşmeyecek şekilde ayarlanmaya çalışıldı. Hastalar 28-30°C'ye soğutuldu. Miyokard koruması için başlangıçta antegrad ve sonrasında devamlı olarak retrograd kan kardiyopleji uygulandı. Bu dönemde hematokrit değeri % 22-25 arasında tutuldu. Kardiyopulmoner bypass sonlandırıldıktan sonra hesaplanan protamin dozu verilerek ACT değerinin başlangıç düzeyine düşmesi sağlandı. Cerrahi girişimin bitişini takiben anestezi amaçlı kullanılan ilaçlar kesilerek hasta entübe olarak yoğun bakım ünitesine götürüldü.

Operasyon süresince Portland protokolüne uyularak kanşekerini 180 mg/dL altında tutuldu. Peroperatif dönemde hastaya inotrop desteği, renal doz dopamin başlanması, furosemid veya mannitol yapılması gerekliliği, uzamış ventilatör desteği, reentübasyon ve 24 saatte reoperasyon gerekliliği gibi morbidite ve mortaliteyi etkileyen durumlar kaydedildi.

### **3.3. Örneklem Zamanları**

Aşağıda belirlenen ölçüm zamanlarında hastaların ölçümleri yapılarak kaydedildi.

#### **Kan gazı Ölçüm Zamanları**

**T-0:** Anestezi indüksiyonu öncesi

- T-1:** Anestezi indüksiyonu sonrası  
**T-2:** Kardiyopulmoner bypass öncesi  
**T-3:** Kardiyopulmoner bypass sonrası  
**T-4:** Postoperatif  
**T-5:** Yoğun bakım 1.saat

#### **Hemodinamik ölçümler**

- T-0:** Anestezi indüksiyonu öncesi  
**T-1:** Anestezi indüksiyonu sonrası  
**T-2:** Kardiyopulmoner bypass öncesi  
**T-3:** Kardiyopulmoner bypass sonrası  
**T-4:** Operasyonun sonunda  
**T-5:** Yoğun bakım 1.saat  
**T-6:** Yoğun bakım 6.saat  
**T-7:** Yoğun bakım 12.saat  
**T-8:** Yoğun bakım 24.saat

#### **Kardiyak Belirteçler ve NT-proBNP düzeyleri ölçüm zamanları**

- T-0:** Bazal  
**T-1:** Yoğun bakım 1.saat  
**T-2:** Yoğun bakım 6.saat  
**T-3:** Yoğun bakım 12.saat  
**T-4:** Yoğun bakım 24.saat

#### **Sistatin C düzeyleri ölçüm zamanları**

- T-0:** Baseline  
**T-1:** Postoperatif 1. gün  
**T-2:** Postoperatif 2. gün

Hastaların böbrek fonksiyonlarını değerlendirme amaçlı Sistatin C düzeyi ölçümleri ile eş zamanlı olarak toplanan 24 saatlik idrarda kreatinin klerensi hesaplandı.

### **3.4. Biyokimyasal Analiz**

Bütün hastalardan NT-proBNP ve Sistatin C ölçümü için belirlenen ölçüm zamanlarında 10 ml venöz kan örnekleri alındı. Örnekler + 4 °C'de 1500 rpm'de 5 dakika santrifuj edildi ve üst faz plazma kısmı NT-proBNP ve Sistatin C ölçümü için başka bir tüpe alındı. Örnekler çalışma yapılincaya kadar -70 C°'de saklandı. Ayrılan serumda enzim bağlayıcı immunosorbent ölçüm yöntemi (ELISA) ve Biomedica NT-proBNP Enzyme Immunoassay (SLOVAKIA s.r.o), Human Sistatin C ELISA Kit from BioVendor Laboratory Medicine, Inc. (CZECH REPUBLIC) ticari kitleri ile NT-proBNP ve sistatin C düzeyleri ölçüldü.

### **3.5. İstatistiksel Değerlendirme**

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 15.0 programı ile yapıldı. Veriler ortalama  $\pm$  standart sapma, sayı ya da yüzde olarak ifade edildi. Kategorik verilerin değerlendirilmesinde Kikare testi, devamlı değişkenlerin gruplararası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-test, hemodinamik verilerin ve KHD verilerinin kontrol değerleriyle karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi;  $p > 0,05$  anlamsız,  $p < 0,05$  anlamlı,  $p < 0,001$  çok anlamlı kabul edildi.

## 4.BULGULAR

Grupların demografik özellikleri ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 11’de gösterildi. Yaş, cinsiyet, ağırlık, boy, vücut yüzey alanı ve ejeksiyon fraksiyonları her iki grupta da benzerdi. İstatistiksel olarak aralarında fark yoktu.

**Tablo 11: Hastaların Demografik Özellikleri**

	Grup I (n=19)	Grup II (n=21)	p değeri
Yaş (yıl)	62.42±8.16	62.62±10.47	0.989
Cinsiyet (Erkek/Kadın)	12/7	18/3	0.104
Kilo (kg)	76.28±14.52	72.95±12.77	0.338
Boy (m)	1.66±0.08	1.66±0.08	0.726
BSA (m <sup>2</sup> )	1.84±0.19	1.81±0.15	0.369
EF (%)	52.72±10.28	52.24±8.51	0.751

Değerler Ortalama±Standart Sapma, yüzde veya sayı olarak verilmiştir. BSA:Vücut yüzey alanı  
EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

Hastaların cerrahi sürece ait özellikleri greft sayıları, kros klemp ve pompa süreleri dışında benzer bulundu. Grup II’de ikili bypass sayısı daha fazla olduğundan kros klemp ve pompa süreleri Grup II’de daha kısa idi. Cerrahi süreç özellikleri ve istatistiksel değerlendirmesi Tablo 12 de gösterildi.

**Tablo 12: Cerrahi Süreç Özellikleri**

	Grup I (n=19)	Grup II (n=21)	p değeri
Kross Klemp Süresi (dk)	61.77±17.14	48.10±11.84	0.007
Pompa Süresi (dk)	109.59±28.43	89.85±19.65	0.025
Cerrahi Süresi (dk)	251.32±56.71	242.14±45.49	0.693
Anestezi Süresi (dk)	286.32±56.90	285.48±46.93	0.967
Greft sayısı (2/3/4)	2/13/4	11/10/0	0.029
Drenaj (cc)	622.22±244.48	788.89±339	0.149

Değerler Ortalama±Standart Sapma veya sayı olarak verilmiştir.

Hastaların ekstübasyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış süreleri bakımından iki grup arasında fark yoktu. Grup II’de 2 hasta postoperatif erken dönemde düşük kardiyak output sonrası çoklu organ yetmezliği nedeni ile postoperatif ikinci gün ex oldu. Grup I’de 5 Grup II’de 6 hastada postoperatif dönemde fatal olmayan çeşitli

medikal problemler yaşandı. Euroscore değerleri bakımından iki grup arasında fark bulunamadı. Hastaların yoğun bakıma ait özellikleri Tablo 13’de gösterildi

**Tablo 13: Hastaların Yoğun Bakım Özellikleri**

	Grup I (n=19)	Grup II (n=21)	p değeri
Ekstübasyon Süresi (saat)	11±4.65	12.61±6.15	0.387
Yoğun Bakım Süresi (gün)	3.06±1.77	2.82±1.51	0.526
Hastanede Kalış Süresi (gün)	10.07±3.08	9.79±3.29	0.981
Mortalite	0	2	0.193
Morbidite	5	6	0.897
Euroscore	2.17±1.14	3.51±3.45	0.385

Değerler Ortalama±Standart Sapma veya sayı olarak verilmiştir.

**Tablo 14: Kardiyak Belirteç Değerleri**

		Grup I	Grup II	p değeri	p <sup>1</sup> değeri	
CKMB	Preoperatif	3.15±0.70	3.28±1.42	0.745	Grup I	Grup II
	YB 1.Saat	45.46±36.63	32.24±10.93	0.555	0.0001	0.0001
	YB 6.Saat	43.50±38.09	33.66±16.29	0.941	0.0001	0.0001
	YB 12.Saat	45.92±45.97	34.88±23.15	0.965	0.0001	0.0001
	YB 24.Saat	35.25±33.05	49.29±70.30	0.384	0.0001	0.0001
TnT	Preoperatif	0.022±0.028	0.020±0.027	0.182	Grup I	Grup II
	YB 1.Saat	1.16±1.53	0.79±0.46	0.933	0.0001	0.0001
	YB 6.Saat	1.97±2.40	1.17±0.53	0.284	0.0001	0.0001
	YB 12.Saat	1.76±3.61	0.83±0.47	0.965	0.0001	0.0001
	YB 24.Saat	1.46±3.17	0.82±0.57	0.350	0.0001	0.0001
BNP	Preoperatif	82.42±54.44	27.84±25.08	0.011	Grup I	Grup II
	YB 1.Saat	69.44±38.59	16.42±15.04	0.007	0.686	0.139
	YB 6.Saat	88.19±60.49	41.71±28.25	0,093	0.225	0.019
	YB 12.Saat	139.65±88.49	77.47±37.45	0.136	0.028	0.007
	YB 24.Saat	243.38±183.10	92.58±47.63	0.001	0.046	0.008

Değerler Ortalama±Standart Sapma olarak verilmiştir. CKMB: Kreatin Kinaz M Bandı, TnT: Troponin T, BNP: Brain Natriüretik Peptid, p: Grup I grup II ile karşılaştırıldığında, p<sup>1</sup>: değerler preoperatif değerle karşılaştırıldığında.



Hastaların CKMB ve Troponin T değerleri her iki grupta benzer bulundu. Preoperatif değerle karşılaştırıldığında her iki grupta her ölçüm döneminde istatistiksel olarak da anlamlı olmak üzere yüksek bulundu. İki grup karşılaştırıldığında BNP değerleri preoperatif dönem, yoğun bakımdaki 1 ve 24. saatlerde Grup I de daha yüksek idi. Preoperatif değerle karşılaştırıldığında Grup I’de yoğun bakımın 12 ve 24. saatlerinde, Grup II’de ise yoğun bakımın 6, 12 ve 24. saatlerinde anlamlı artış gözlemlendi (Tablo 14)

**Tablo 15: Böbrek Fonksiyon Testleri**

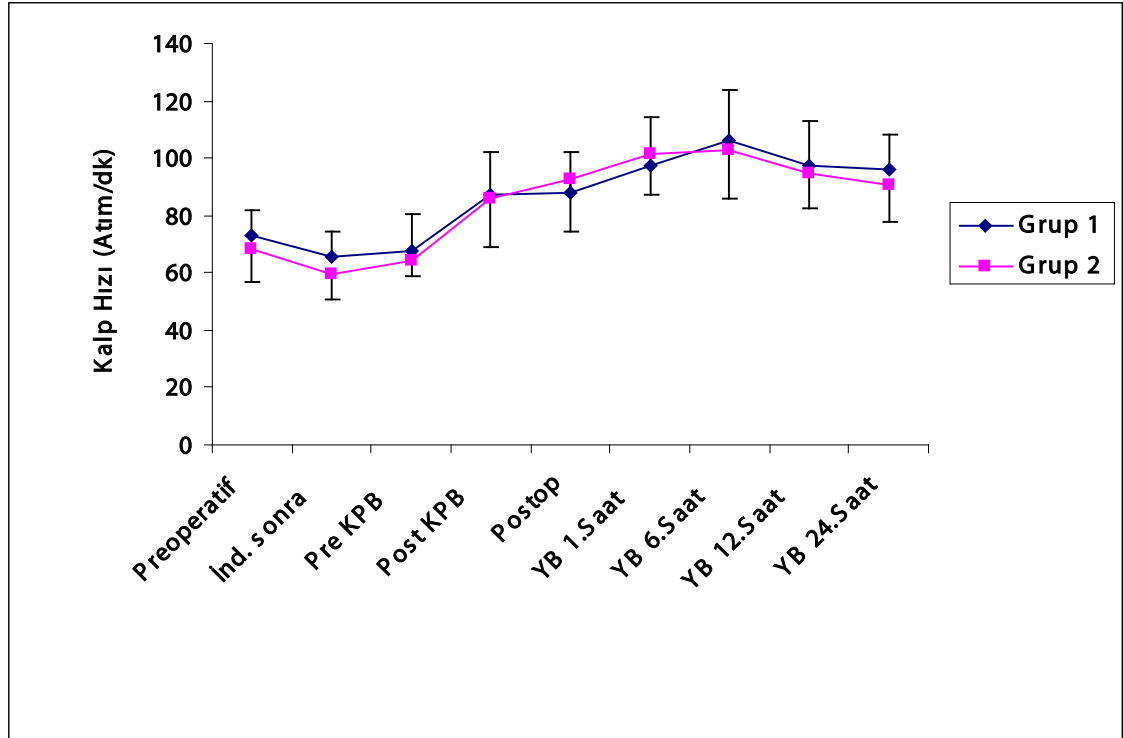
		Grup I	Grup II	p değeri	p <sup>i</sup> değeri	
BUN	Preoperatif	22.44±9.02	18.8±7.05	0.213	Grup I	Grup II
	Postop. 1. gün	20±12	18.53±7.32	0.464	0.243	0.467
	Postop. 2. gün	26±10.95	25.31±11.34	0.777	0.102	0.05
Kreatinin	Preoperatif	1.04±0.29	0.96±0.20	0.313	Grup I	Grup II
	Postop. 1. gün	1.14±0.36	1.21±0.38	0.485	0.012	0.005
	Postop. 2. gün	1.29±0.7	1.31±0.86	0.748	0.002	0.177
Kre Kl	Preoperatif	111.50±53.99	105.69±66.03	0.663	Grup I	Grup II
	Postop. 1. gün	75.94±52.14	75.927±43.99	0.781	0.004	0.239
	Postop. 2. gün	103.03±52.47	90.94±51.29	0.692	0.463	0.594
Sistatin	Preoperatif	928.50±530.71	920.11±333.67	0.692	Grup I	Grup II
	Postop. 1. gün	905.84±342	660.10±271.87	0.051	0.975	0.0001
	Postop. 2. gün	914.53±453.01	827.28±340.05	0.716	0.776	0.148

Değerler Ortalama±Standart Sapma olarak verilmiştir. BUN: Kan üre azotu, Kre Kl: Kreatinin klerens, p: Grup I grup II ile karşılaştırıldığında, p<sup>i</sup> değerler preoperatif değerle karşılaştırıldığında.

Tüm ölçüm dönemlerinde BUN; Kreatinin, Kreatinin klerens ve Sistatin C düzeyleri her iki grupta benzerdi. Grup I’de preoperatif değerle karşılaştırıldığında postoperatif 1.günde kreatininde artma, kreatinin klerens değerlerinde ise azalma görüldü (p< 0.05). Grup II’de ise postoperatif 2. gün BUN değerleri, postoperatif 1.gün

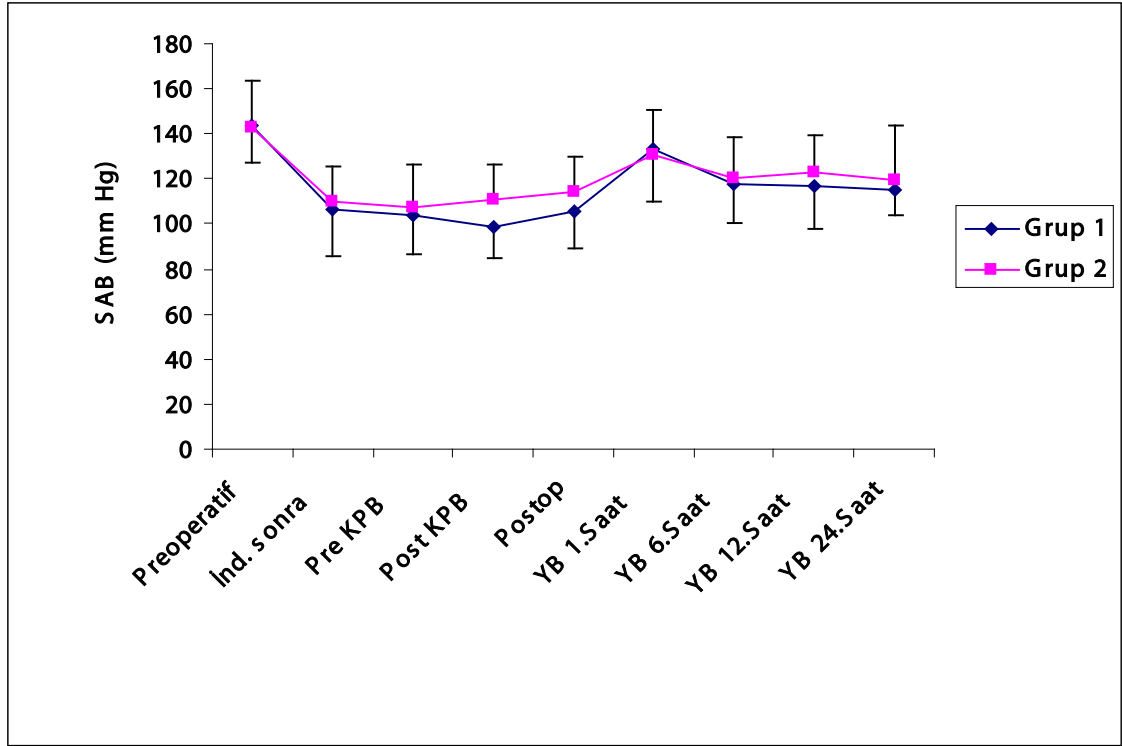
ise kreatinin değerleri artış gösterdi. Ayrıca Grup II'de postoperatif 1. gün Sistolik C düzeylerinde anlamlı düşme izlendi.

Hastaların kalp hızı, sistolik, diyastolik, ortalama arter basınçları, santral venöz basınç, kardiyak output, kardiyak indeks değerlerini kapsayan hemodinamik verileri grafikler halinde gösterilmiştir (Şekil 2-8).

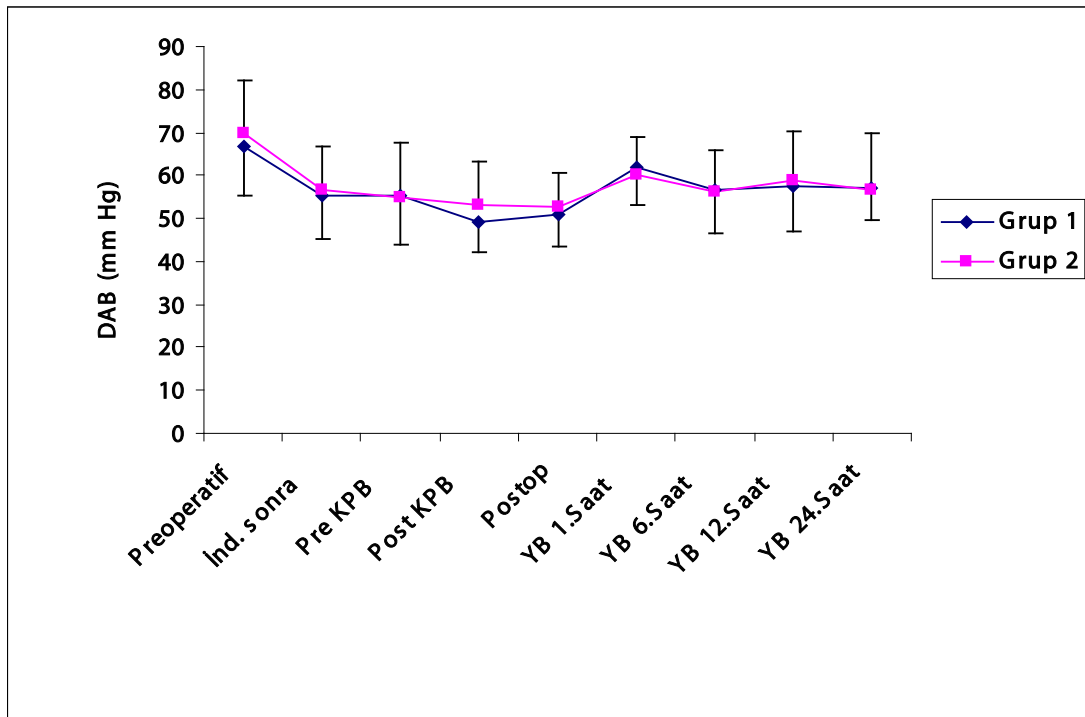


Şekil 2: Kalp Hızı Değerleri

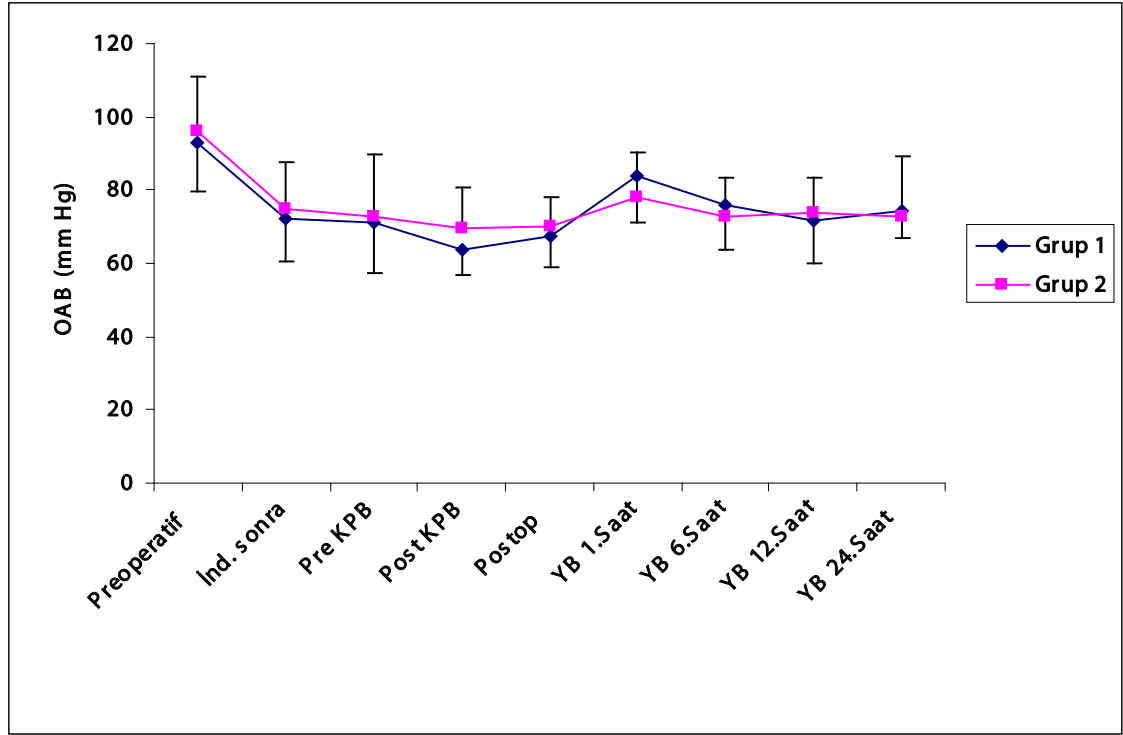
Her iki grup hastanın sistolik diyastolik ve ortalama arter basıncı değerleri indüksiyon sonrası hafif düşme gösterdi. Operasyon boyunca normal sınırlarda kalmak üzere preoperatif değerlere göre daha düşük kaldı. Kalp hızı değerleri indüksiyon sonrası azaldı. Daha sonra preoperatif değerlere yaklaştı. Postoperatif dönemde ise preoperatif değerlere göre daha yüksek seyretti. Kardiyak output ve indeks değerleri kardiyopulmoner bypass öncesi en düşük değerde ölçüldü. Daha sonra giderek artış gösterdi. En yüksek değerler postoperatif 24. saatte ölçüldü. Bu artışlar diyabetik grupta daha belirgindi.



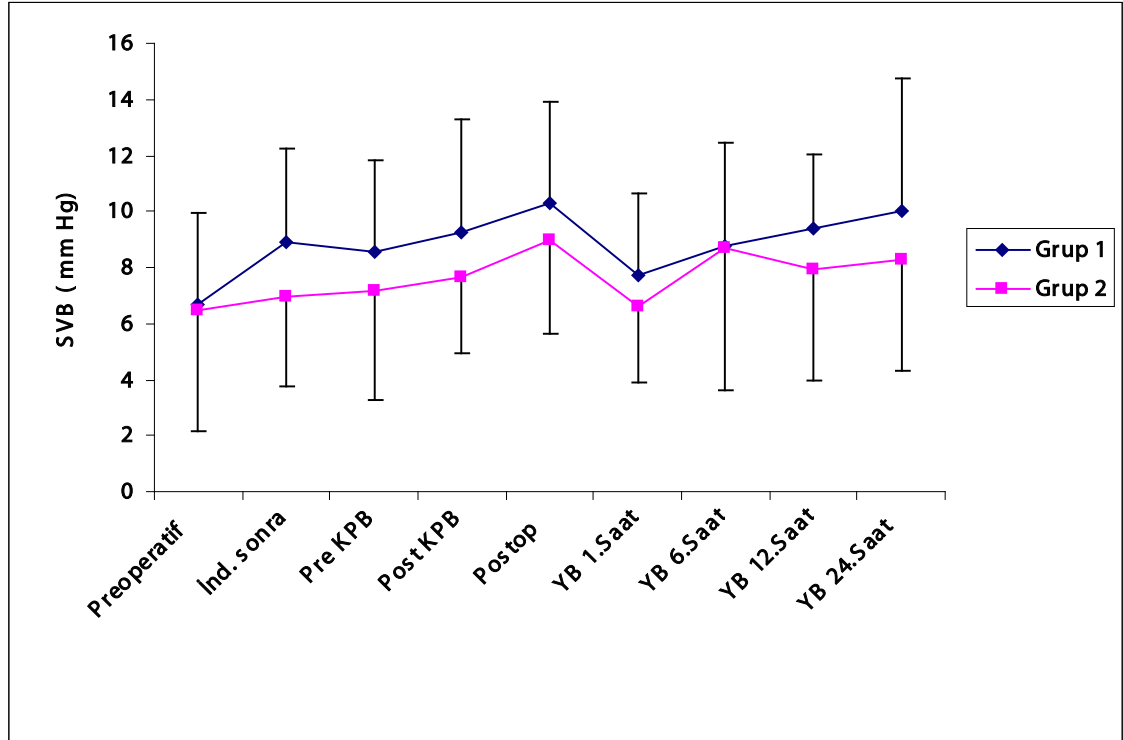
Şekil 3: Sistolik Arter Basıncı Değerleri



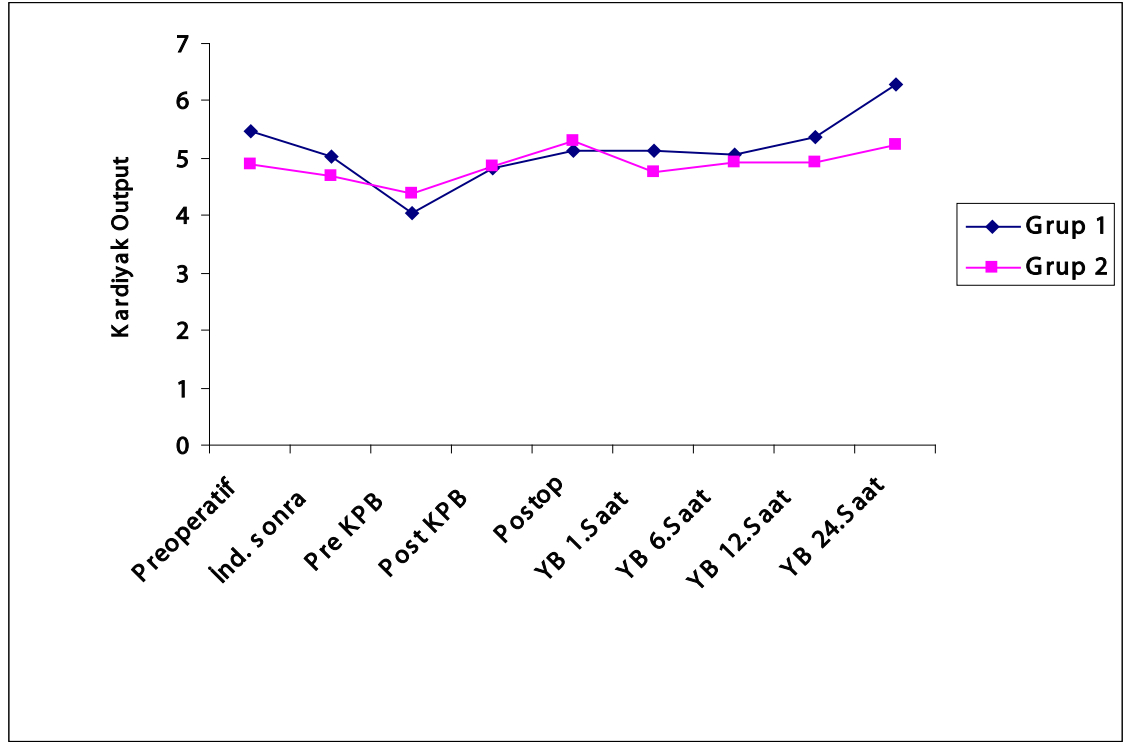
Şekil 4: Diyastolik Arter Basıncı Değerleri



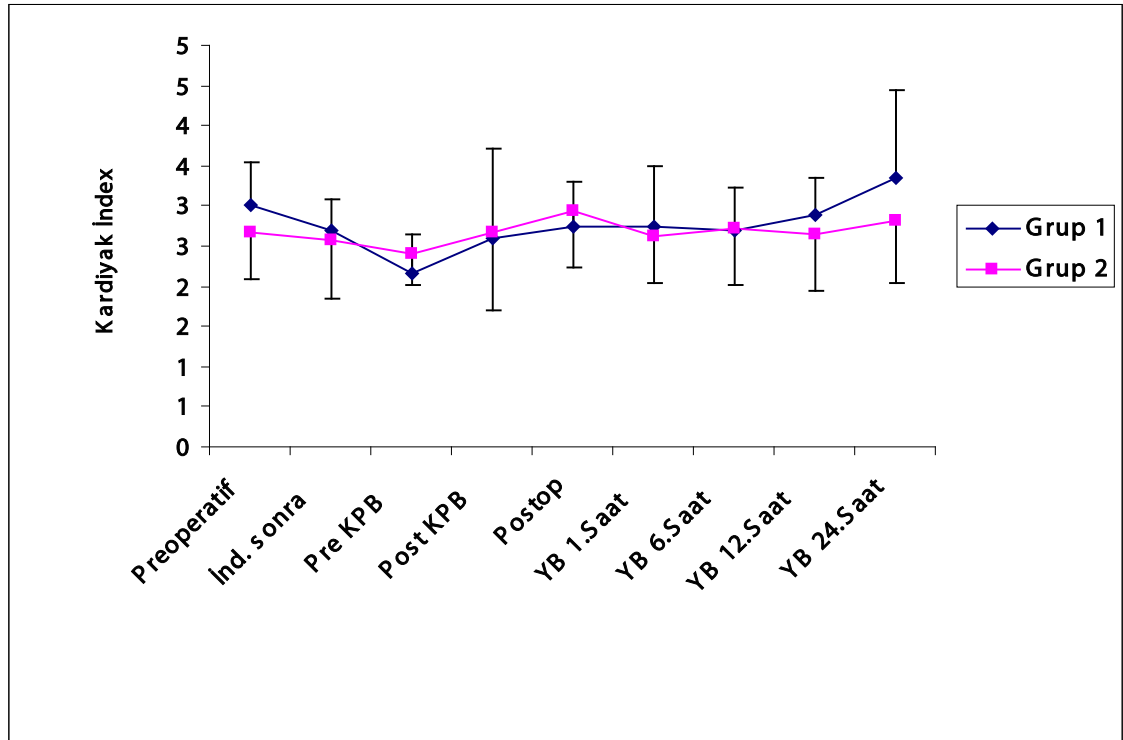
Şekil 5: Ortalama Arter Basıncı Değerleri



Şekil 6: Santral Venöz Basıncı Değerleri



Şekil 7: Kardiyak Output Değerleri (L/dk)



Şekil 8: Kardiyak İndex Değerleri (L/dk/m²)

## 5. TARTIŞMA-SONUÇ

Koroner arter bypass greft cerrahisi planlanan olguların büyük kısmını diyabetik hastalar oluşturmaktadır. Bu hastalarda morbidite ve mortalitenin artışı diyabet önemli bir risk faktörüdür.

İnsanlarda sık görülen bir hastalık olan diyabet, içinde ölümlerle sonuçlanabilen özel bir tip kardiyomyopatinin de bulunduğu çeşitli temel kardiyovasküler patolojilere neden olur. Diyabetli hastalarda iskemik koroner olaylar ve konjestif kalp yetmezliği sıklığı 3 kat fazla, ayrıca kardiyovasküler hastalıklar nedeni ile mortalite oranı da diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksektir. Diyabetik kardiyomyopatide en erken diyastolik disfonksiyon görülür. Daha sonraki dönemlerde sistolik ve otonom disfonksiyon tabloya eklenir. Diyabetik hastalarda ortaya çıkan bu patolojilere ek olarak koroner arter hastalığı da eklenince postoperatif morbidite ve mortalitede önemli artışlar kaçınılmazdır. Hiperglisemi sinyal iletimini bozarak iskemik miyokarda koroner kan akımını bozmaktadır.

Kan şekeri kontrolü KABGC geçiren hastalarda perioperatif komplikasyonların azaltılmasında önemli bir yer tutar. Hiperglisemi perioperatif komplikasyonların ortaya çıkmasında başrol oynayan inflamasyonu tetikler. Bu nedenle perioperatif kan şekeri kontrolü fayda sağlar. Çalışmamızda Portland protokolüne uyularak kan şekeri değerleri 180 mg/dL nin altında tutuldu. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda sıkı glukoz kontrolünün kardiyak cerrahi hastalarında ameliyat sonrası daha iyi sonuçlar elde edildiğini gösterdi. Bununla birlikte bir kez hipoglisemik atağın ortaya çıkışı bile mortalitede anlamlı artışlara neden oldu. Böylece sıkı glukoz kontrolü yerine kan şekeri düzeylerinin perioperatif süreçte 150-180 mg /dL tutulması önerildi.

Tüm volatil anestezipler miyokarda oksijen sunumunu bozarak kardiyak depresif etki gösterebilseler de bunun yanında iskemi sırasında miyokardiyal oksijen dengesi üzerine yararlı bir role sahiptirler. Yakın zamanda, deneysel kanıtlar volatil anesteziplerin bu indirekt protektif etkileri yanında, iskemik miyokardiyal hasara karşı direkt koruyucu etkilerinin de olduğunu açıkça göstermiştir. Bu özellikler klinik anestezi

uygulamalarında perioperatif periyotta iskemik kardiyak disfonksiyonun tedavisi ya da önlenmesi ya da her ikisini sağlamada önemli bir araç olabilir.

Yakın zamanda yapılan bir meta analiz desfluran ve sevofluranın kardiyak cerrahi sonrasında postoperatif mortalite ve miyokardiyal infarktüs insidansını önemli derecede azalttığını, postoperatif kardiyak troponin salınımı, inotropik destek ihtiyacı, mekanik ventilasyon zamanı, hastanede ve yoğun bakımda kalış süreleri ile survi açısından önemli avantajlar sağladığını gösterdi.

BNP(Brain Natriuretik Peptid), ventrikül fonksiyonundaki değişikliklere hassas ve aynı zamanda bu değişikliklerin spesifik belirleyicisi olan ventiküler bir hormondur. Asemptomatik sol ventrikül yetmezliği için BNP örnek görüntüleme testidir. Julier ve ark. miyokardiyal disfonksiyon ve hasarlanmanın biyokimyasal belirleyicisi olan CK-MB, Troponin T ve BNP düzeyleri ile renal disfonksiyonun biyokimyasal belirleyicisi olan sistatin C düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında sevofluran kullanılan grupta miyokardiyal ve renal fonksiyonların korunduğunu gösterdiler. Bizim çalışmamızda da Euroscore ile öngörülen mortalite hızının daha altında bir mortalite gerçekleşti.

Çalışmamızda KABGC geçirecek hastalarda sevofluranın böbrek ve miyokardiyal fonksiyonlarını nasıl etkilediği biyokimyasal belirteçler ile değerlendirildi. Brain natriüretik peptit miyokardiyal kontraktıl disfonksiyonun spesifik biyobelirtecidir. Çalışmamızda diyabetik hastalarda BNP düzeyleri diyabetik olmayan hastalara göre önemli düzeyde yüksek bulundu. Diğer ölçüm zamanlarında da diyabetik olmayan hastalara göre daha yüksek seyretti. Bu durum diyabetik hastalarda miyokardiyal disfonksiyonun varlığını ve cerrahi prosedürün bunu artırdığını göstermektedir.

Tüm kardiyak cerrahi prosedürlerden sonra kardiyak biyobelirteçlerde artış meydana gelir ve bu hücre ölümünün göstergesidir. Total miyokardiyal doku özgüllüğü ve duyarlılığı ile çok küçük miktarlarda miyokardiyal nekrozu bile gösterebilen kardiyak troponin miyokardiyal hasarın en popüler belirtecidir. Kardiyak troponin KABGC, nonkardiyak cerrahi, stent girişimleri, akut koroner sendromlar ile ileri kalp yetmezliğinde erken ve geç dönem sonuçları öngörür; ancak hangi yüksek değerlerin kötü sonuçla ilişkili olduğuna dair bir eşik değer yoktur. Hem cerrahi hem de perkütan girişim hastalarında işlem sonrası troponin değerlerindeki yükselmeler, geç MRI

incelemelerinde yeni geri dönüşümsüz miyokardiyal hasarın kanıtı olarak gösterilmiştir. Hasarın büyüklüğü direkt olarak troponin değeri ile korele bulunmuştur. Biz de çalışmamızda cerrahi sürece bağlı miyokardiyal hasarı değerlendirirken kardiyak troponin ve CK MB değerlerini izledik. Kardiyak troponin ve CK MB değerleri yoğun bakımda 1. saatten itibaren yükselmeye başladı, postoperatif 24. saate kadar aynı değerde kaldı. Diyabetik grupta artış diyabetik olmayanlara göre daha yüksekti. Ulaşılan tepe değerleri Guarracino ve arkadaşlarının çalışmaları ile benzer bulundu. Bununla birlikte kontrol grubundaki iki hasta dışında düşük debi ile seyreden ya da uzamış inotrop desteğine ihtiyaç gösteren hastaya rastlanmadı.

Çalışmamızda miyokard fonksiyonlarını kardiyak belirteçler dışında ayrıca hemodinamik parametrelerle de değerlendirdik. Her iki grup arasında belirgin bir farka rastlamadık. Tüm hastalar hemodinamik olarak stabil seyretti. Bu durum sevofluranın miyokardiyal fonksiyonları koruması ile açıklanabilir.

Akut böbrek hasarının tanısında genellikle serum kreatinini kullanılır. Kreatinin böbrek fonksiyonlarındaki akut kötüleşmeyi göstermede zayıf bir belirteçtir. Serum kreatinin değerleri; vücut ağırlığı, ırk, yaş, cinsiyet, total vücut volümü, ilaçlar, kas metabolizması ve protein alımı gibi böbrek dışı bir çok faktörden etkilenir. Ancak bir sistein proteaz inhibitörü olan sistatin C yaş, cinsiyet kas kitlesinden etkilenmemesi, glomerüllerden serbestçe filtre olması ve tübüler sekresyonu olmadan, proksimal tübül hücrelerinden tamamıyla reabsorbe ve katabolize edilmesi nedeniyle glomerül filtrasyon hızındaki değişimleri göstermede serum kreatinin seviyelerine göre çok daha hassastır. Ayrıca kreatinin değerleri böbrek hasarının arkasından gecikmeli olarak yükselir (48-72 saat sonra). Belirgin renal hastalık olmasına rağmen kreatininin artmış tübüler sekresyonundan dolayı serum kreatinin seviyesinde değişiklik minimal olur veya değişiklik olmayabilir. Bununla birlikte serum kreatinin düzeyinde küçük artış dahi mortaliteyi önemli derecede artırır. Kardiyak cerrahi sonrası renal yetmezliği olan hastalarda hastaneden çıkmadan önce kreatinin düzeyi normale dönse bile uzun dönem mortalite artar.

Yapılan çalışmalarda renal fonksiyonlardaki azalmaların erkenden tespitinde serum sistatin C düzeylerinin ölçülmesi, serum kreatinin düzeyi gibi konvansiyonel



tekniklere göre daha üstün bulunmuştur. Sistatin C, kardiopulmoner bypass sistemine bağlı olarak ortaya çıkabilecek renal disfonksiyonların belirlenmesinde ve böbrek koruyucu stratejilerin değerlendirilmesinde kullanılabilir basit ve duyarlı bir ölçümdür.

Düşük kalp debisi, ateroembolizm, inflamasyon, iskemi reperfüzyon hasarı, transfüzyon ve ilaçların neden olabileceği akut böbrek hasarında postoperatif ilk 24 saat çok önemlidir. Erken pencere dönemi adı verilen bu dönemde sistatin C değerli bilgiler verir. Yerleşmiş akut böbrek hasarının tanısında çeşitli biyobelirteçler kullanılabilir. Serum biyomarkerlarından sistatin C yerleşmiş ABH'nin tanısında son derece iyi bir GFH belirleyicisidir. NGAL (Neutrophil gelatinase-associated lipocalin) tübüler inflamasyon belirteçidir. Carb Hb ise kronik böbrek hastalığı ile akut böbrek hasarını ayırmada oldukça iyidir. Metodolojisi iyi olan 2 çalışmada klinik ABH'den 24-48 saat önce sistatin C tayini ABH'nin erken tanısında mükemmel olarak bulunmuş. Akut böbrek hasarının erken tanısında kullanılan diğer bir biyomarker NGAL kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çocuklarda kardiyak cerrahiye takiben gelişen ABH'nin tanısında önemli ve spesifitesi yüksek ancak ABH'nin erken tanısında sensitivitesi düşük bulunmuştur.

Çalışmamızda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek üzere serum kreatinini, kreatinin klirensini ve Sistatin C düzeylerini preoperatif, postoperatif 1 ve 2. günlerde takip ettik. Preoperatif dönemde her iki grupta Sistatin C düzeyleri benzerdi. Postoperatif 1.ve 2. günde Sistatin C düzeyleri diyabetik olmayan grupta düşerken diyabetik grupta aynı seyretti. Her iki grupta da postoperatif 1. gün kreatinin klirensinde %25 civarında azalma oldu. Her iki grup hastada tüm ölçüm dönemlerinde kreatinin, kreatin klirens ve sistatin C değerleri normal sınırlar içinde kaldı. Her iki grupta da tedavi gerektiren akut böbrek hastalığı ve diyaliz gereksinimi tespit edilmedi. Bu durum takip edilen biyomarker değerleri ile korelasyon gösterdi.

Kardiopulmoner bypass sistemi kardiyak cerrahi sonrasında gelişen böbrek fonksiyon bozukluğunun bilinen bir nedenidir. Kardiopulmoner bypass sistemi ile koroner arter revaskülarizasyonu yapılacak hastalarda preoperatif renal fonksiyon bozukluğu olması akut böbrek yetmezliğinin bir belirleyicisidir.

Kardiyopulmoner bypass sistemi pulsatif akımın olmaması, böbrek kan akımının azalması, hipotermi, ateroembolizm ve sistemik inflamatuvar yanıt nedeni ile akut renal disfonksiyon gelişimine neden olabilmektedir. Akut renal yetmezlik klinikte çok önemli ve yıkıcı bir hastalıktır ve renal fonksiyon zararının erken teşhisi tartışılmazdır. Yetişkinler kardiyak cerrahi sonrası akut renal disfonksiyon gelişimi % 40'ları bulmakta ve % 1-5'i ise diyaliz gerektirmektedir.

Moran ve arkadaşları yaptıkları çalışmada sistatin C düzeylerinin sistolik ve diyastolik kalp yetmezliği için prediktör olduğunu bulmuşlar (132). Sistatin C düzeyi ile özellikle sistolik kalp yetmezliği arasında lineer bir ilişki tespit etmişler. Diyastolik kalp yetmezliği olan olgularda sistatin C çok daha yüksek olduğunu görmüşler. Bizim çalışmamızda sistatin C düzeyleri normal sınırlarda kaldı ve hiçbir olguda kalp yetmezliği görülmedi. Aynı zamanda kardiyak output değerleri de kontrol grubundaki iki olgu dışında normal sınırlarda kaldı.

Çalışmamızda her iki grupta da hastaların extübasyon zamanları, yoğun bakım ve hastanede kalış süreleri, drenaj miktarları benzer bulundu. Diyabetik olmayan iki hasta postoperatif erken dönemde düşük kardiyak output sonrası çoklu organ yetmezliği nedeni ile kaybedildi. Diyabetik grupta mortalite gözlenmedi. Sevofluran anestezisinin, diyabetik hastalarda da farmakolojik önkoşullama sağladığını, miyokard fonksiyonları korunduğu için hemodinamik stabilitenin sağlandığını, bu nedenle de postoperatif mortalite ve morbiditeye rastlamadığımızı düşünüyoruz.

Sevofluran anestezisinin önkoşullama ile KABGC geçiren hastalarda miyokard fonksiyonlarını koruyarak ve aynı zamanda renoprotektif etki göstererek perioperatif stabilitenin sağlanmasında önemli rol oynayabileceğini söyleyebiliriz.

## ÖZET

Giriş: Koroner arter bypass greft cerrahisi geçirecek diyabetik hastalarda böbrek hasarının erken tesbiti çok önemlidir. Volatil anestetiklerle oluşturulan önkoşullama miyokard dokusunu perioperatif iskemiye karşı dirençli kılmada ümit vadeden bir terapötik yaklaşımdır. Yakın zamanlarda Sistatin C'nin glomerüler filtrasyon hızını göstermede kreatinin klirensi üstün olduğu gösterilmiştir. Bu çalışma kardiyopulmoner bypass kullanılarak yapılan koroner arter bypass cerrahisi geçirecek tip 2 diyabetik hastalarda sistatin C'nin serum kreatinin düzeyi kadar glomerüler filtrasyon hızını yansıtıp yansıtmadığını tespit etmek üzere yapıldı.

Metod: Çalışma sevofluran anestezisi altında kardiyopulmoner bypass kullanılarak yapılan koroner arter bypass cerrahisi planlanan 19 tip 2 diyabetik 21 diyabetik olmayan hastada gerçekleştirildi. Miyokardiyal disfonksiyon ve hasar BNP, CKMB ve Troponin T düzeyleri ile renal disfonksiyon ise serum kreatinin, kreatinin klirensi ve sistatin C düzeyleri ile değerlendirildi. Verilerin karşılaştırılmasında t testi, mann whitney U testi ya da fisher exact test kullanıldı.

Bulgular: Sevofluran önkoşullaması ile diyabetik olmayan hastalarda miyokardiyal disfonksiyonun spesifik bir göstergesi olan BNP düzeyleri daha düşük tespit edildi. Ayrıca postoperatif sistatin C düzeyleri diyabetik olmayan hastalarda daha düşük bulundu. İki grup arasında ST segment değişikliği, aritmiler, CKMB ve Troponin T düzeyleri bakımından fark gözlenmedi.

Sonuç: Sevofluran anestezisi ile diyabetik hastalarda da böbrek fonksiyonları korunmaktadır. Sistatin C düzeyleri böbrek fonksiyonlarının takibinde BUN, kreatinin ve kreatinin klirens düzeyleri gibi önemli bir belirteçtir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, diyabet, sevofluran, böbrek fonksiyonları, sistatin C.

## SUMMARY

**Background:** The ability to assess renal function in diabetic patients undergoing CABG rapidly and early is of major importance. Preconditioning by volatile anesthetics is a promising therapeutic strategy to render myocardial tissue resistant to perioperative ischemia. Recently, sistatin C has been shown to represent a potentially superior marker of the glomerular filtration rate compared with creatinine clearance (CrCl). This study was designed to determine whether sistatin C can replace serum creatinine as the screening marker for reduced glomerular filtration rate (GFR) in type 2 diabetes patients during onpump cardiac surgery.

**Methods:** The study was performed on 19 type 2 diabetic patients and 21 nondiabetic patients scheduled for coronary artery bypass graft surgery under cardioplegic arrest and sevoflurane anesthesia. Biochemical markers of myocardial dysfunction and injury (brain natriuretic peptide, creatine kinase–MB activity, and cardiac troponin T), and renal dysfunction (Sistatin C, creatinine (Cr), and CrCl) were determined. These are compared using t-tests or Mann–Whitney U-test for non-normal data and Fisher’s exact tests for categorical data.

**Results:** Sevoflurane preconditioning significantly decreased postoperative release of brain natriuretic peptide, a sensitive biochemical marker of myocardial contractile dysfunction in nondiabetic patients. In addition, postoperative plasma sistatin C concentrations increased significantly less in sevoflurane-preconditioned nondiabetic patients. No differences between groups were found for perioperative ST-segment changes, arrhythmias, or creatine kinase–MB and cardiac troponin T release.

**Conclusion:** Renal functions are preserved in diabetic patients under sevoflurane anesthesia. Cystatin C is a valuable marker as BUN, creatinin and creatinin clerens for renal function monitoring.

**Key words:** Cardiopulmonary bypass, diabet, sevoflurane, renal functions, cystatin C.

## KAYNAKLAR

1. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;351(19):1941-51
2. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diab Care* 2006;29:43 -48
3. Bloomgarden ZT. The European Association for the Study of Diabetes. *Diab Care* 2005;28(5):1250 -57
4. Fraser DJ, Phillips AO. Diabetic Nephropathy. Systemic disease and the kidney. *Medicine* 2007;35(9):503 -506
5. Kasper M, Funk RHW. Age-related changes in cells and tissues due to advanced glycation end products (AGEs). *Arch Gerontol Geriatr* 2001;32(3):233-243
6. Powers AC. Diabetes Mellitus. In: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. USA: McGraw Hill, 2005; 2152- 80
7. Altuntas Y. Diyabetes mellitus'un tanımı, tanısı ve sınıflaması. In: Yenigun M, Altuntas Y, editörler. *Her yönüyle diyabetes mellitus*. 2inci baskı. İstanbul: Nobel tıp kitabevi, 2001;51- 62
8. Bennett PH, Krowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. In: Kahn CR, Weir GC, KingGL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ, editors. *Joslin's diabetes mellitus*. 14th ed. Boston: Lippincott Williams&Wilkins, 2005; 331 -40
9. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diab Care* 2002; 25: 5 -14
10. Fleal MK. Blood lipid levels in type 2 diabetes: What are the effect of diet? *Diabetes Care* 1999;22:1605-1606
11. Willa AH, Moore L, Bryer-Ash M. Contemporary Diagnosis of and management of type 2 diabetes. Çev. Ed: Karpuz H, *Handbooks in Health Care Co, Avrupa Tıp Kitapçılık*, 2004;s. 36-72
12. Deedwania PC, Hunninghake DB, Bays HE, Jones PH, Cain VA, Blasetto JW. Effects of rosuvastatin, atorvastatin, simvastatin, and pravastatin on atherogenic dyslipidemia in patients with characteristics of the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95(3):360-366
13. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *Q J Med* 2006;99(1):1-14
14. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycemia macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-412
15. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002;287(19):2570-81
16. Yenigün M. Kardiyovasküler Diyabet. *Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. Nobel Tıp Kitabevleri 2001;s. 639-697
17. Miettinen H, Lehto S, Salomaa V, Mähönen M, Niemelä M, Haffner SM. Impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA Myocardial Infarction Register Study Group. *Diabetes Care* 1998; 21(1): 69-75
18. Fox CS, Sullivan L, Agostino RB, Wilson PWF. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality. *Diabetes Care* 2004;27:704-708

19. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects. The DIAD Study. *Diabetes Care* 2004;27:1954-1961
20. Gök H. Endokrin Hastalıklar ve Kalp. Klinik Kardiyoloji, genişletilmiş 2. baskı. Nobel Tıp Kitabevleri 2002;s. 745-760
21. Countinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: A metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12,4 years. *Diabetes Care* 1999;22(2):233-240
22. Bjørnholt JV, Erikssen G, Aaser E, Sandvik L, Nitter-Hauge S, Jervell J, et al. Fasting blood glucose: An underestimated risk factor for cardiovascular death. *Diabetes Care* 1999;22(1):45-49
23. Gavin JR. Pathophysiologic mechanism of postprandial hyperglycemia. *Am J Cardiol* 2001;88(6A):4H-8H
24. Zimmermann BR. Postprandial hyperglycemia: implications for practice. *Am J Cardiol* 2001; 88: 32-36
25. The DECODE Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. *Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe*. *Lancet* 1999; 354(9179): 617-621
26. Solomon CG. Reducing cardiovascular risk in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2003; 348(5):457-459
27. Akbulut Ş. Kardiyopulmoner Bypass Cerrahisinde Kan Şekeri Regülasyonu ve Diabetik Hastalara Yaklaşım.
28. Çatav Z. Postoperatif Diyabetik Kalp Cerrahisi Hastaları İçin, insülin infüzyonu; Portland Protokolü.
29. Arıcı M. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Nefroloji Ünitesi. Akut Böbrek Hasarı.
30. Brady HR, Brenner BM. Acute renal failure. In: Hauser K, Longo B, Jameson F (eds). *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th ed. New York: Mv Graw Hill, 2005:1644–53.
31. Hilton R. Acute renal failure. *BMJ* 2006;333(7572):786–90.
32. Kıyıkım AA. Akut böbrek yetmezliği nedenlerine genel bakış. *Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Derg* 2006;15(1):5–12.
33. Ingham J. Acute renal failure in intensive care. *Anaesth and Inten Care Med* 2006;7(4):116–18
34. Bagshaw SM, Bellomo R. Acute renal failure. *Surgery* 2007; 25(9): 391–98.
35. Murphy T, Robinson S. Renal failure and its treatment. *Anaesth and Inten Care Med* 2006; 7(7):247–52.
36. Türkiye'de Nefroloji–Diyaliz ve Transplantasyon. Türk Nefroloji Derneği, Kayıt Sistemi Raporu 2007
37. Stevens P. Assesment of patients presenting with acute renal failure. *Medicine* 2007; 35(8):429–33.
38. Walbaum D, Kluth D. Clinical assessment of renal disease. *Medicine* 2007; 35(7):353–58.
39. Rahman TM, Treacher D. Management of acute renal failure on the intensive care unit. *Clin Med JRCPL* 2002;2(2):108–13.
40. Kellum JA. Acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36(1):141–145
41. Nayır A. Yoğun Bakım Ünitelerinde Renal Replasman Tedavilerinin Kullanılması

42. Soydan DA, Senturk E, Çakar N, Esen F, Telci L, Akpir K. Yoğun Bakımda Rifle Ve Akı Sınıflaması.
43. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P and the ADQI workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004;8:204-212
44. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, for the ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1569–1574
45. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294(7):813–818
46. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, Levin A; Acute Kidney Injury Network. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care* 2007;11(2):1-8
47. Esener ZK. Klinik Anestezi. Genişletilmiş 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 2004; 2-3, 75-94, 375-380, 388-392.
48. Miller RD. Anesthesia. Second Edition, Churchill Livingstone. 1986; 3-8, 581-745, 1199-1249.
49. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. 1996;s.883-886.
50. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism: intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1995;82(3):689-699.
51. Barash GP, Bruce FC, Stoelting RK. Çeviri: Elar Z. Klinik Anestezi El Kitabı. 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 1989;s.129-134.
52. Kandel L, Laster MJ, Eger EI 2nd, Kerschmann RL, Martin J. Nephrotoxicity in rats undergoing a one-hour exposure to compound A. *Anesth Analg* 1995;81(3):559-63.
53. Mazze RI, Jamison R. Renal effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 1995;83(39):443-445.
54. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J. Preoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997;95(4):878–884
55. Zanardo G, Michielon P, Paccagnella A, Rosi P, Calo M, Salandin V, Da Ros A, Michieletto F, Simini G. Acute renal failure in the patient undergoing cardiac operation: Prevalence, mortality rate, and main risk factors. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107(6):1489–1495
56. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT: Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998; 128:194-203
57. Mori A, Watanabe K, Onoe M. Regional blood flow in liver, pancreas and kidney during cardiopulmonary bypass. *Arc Surg.* 1988;1124:458-9
58. Mazzarella V, Galluci MT, Tozzo C, Elli M, Chiavarelli R, Marino B, Casciani C. Renal function in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(6):1625-27
59. Reves JG, Karp RB, Buttner EE, Tosone S, Smith LR, Samuelson PN, et al. Neuronal and adrenomedullary catecholamine release in response to cardiopulmonary bypass in man. *Circulation* 1982;66(1):49-55
60. Rosner MH, Okusa MD: Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(1):19–32

61. Myles PS, Power I. Critical assessment of sevoflurane. Victorian Drug Usage Advisory Committee 1999; 1-5
62. Kharasch ED, Karol MD, Lanni C, Sawchuk R. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. I. Sevoflurane and metabolite pharmacokinetics. *Anesthesiology* 1995;82(6):1369-1378
63. Martin JL, Njoku DB. Chapter 8 Metabolism and Toxicity of Modern Inhaled Anesthetics: Miller's Anesthesia. Altıncı baskı. Miller RD (ed) Elsevier Churchill Livingstone, Philadelphia 2005; S. 231-272
64. Holak EJ, Mei DA, Dunning MB, 3rd, Gundamraj R, Noseir R, Zhang L, Woehlck HJ. Carbon monoxide production from sevoflurane breakdown: modeling of exposures under clinical conditions. *Anesth Analg* 2003;96:757-764
65. Kobayashi S, Bito H, Morita K, Katoh T, Sato S: Amsorb Plus and Dragorsorb Free, two new-generation carbon dioxide absorbents that produce a low compound A concentration while providing sufficient CO<sub>2</sub> absorption capacity in simulated sevoflurane anesthesia. *J Anesth* 2004;18(4): 277-281
66. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M: Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 1995;81: S11-22
67. Kayhan Z: İnhalasyon Anestezikleri: Klinik Anestezi. Üçüncü baskı. (ed) Logos Yayıncılık, İstanbul 2004; S. 84-97
68. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ: İnhalasyon Anestezikleri: Klinik Anesteziyoloji. Dördüncü baskı. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ (ed) Günes Tıp Kitabevi, Ankara 2007; S. 155-178
69. Hisada K, Morioka T, Fukui K, Nishio S, Kuruma T, Irita K, Takahashi S, Fukui M. Effects of sevoflurane and isoflurane on electrocorticographic activities in patients with temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13(4):333-337
70. Iijima T, Nakamura Z, Iwao Y, Sankawa H. The epileptogenic properties of the volatile anesthetics sevoflurane and isoflurane in patients with epilepsy. *Anesth Analg* 2000;91(4): 989-995
71. Frink EJ, Jr.: The hepatic effects of sevoflurane. *Anesth Analg* 1995;81 Suppl 6 S 46-50
72. Lehmann A, Neher M, Kiessling AH, Isgro F, Koloska A, Boldt J. Case report: fatal hepatic failure after aortic valve replacement and sevoflurane exposure. *Can J Anaesth* 2007;54(11): 917-921
73. Turillazzi E, D'Errico S, Neri M, Riezzo I, Fineschi V. A fatal case of fulminant hepatic necrosis following sevoflurane anesthesia. *Toxicol Pathol* 2007;35: 780-785
74. Heijke S, Smith G. Quest for the ideal inhalation anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 1990; 64(1):3-6.
75. Biebuyck JF, Phil D. New inhaled anesthetics. *Anesthesiology*. 1994;80:906-922.
76. Barash GP, Bruce FC, Stoelding RK. Çeviri: Elar Z. Klinik Anestezi El Kitabı. 3. baskı, Logos Yayıncılık. İstanbul-Türkiye. 1989; 129-134
77. Levine MF, Sarner J, Lerman J, Davis P, Sikich N, Maloney K, Motoyama E, Cook DR. Plasma inorganic fluoride concentrations after sevoflurane anesthesia in children. *Anesthesiology* 1996;84(2):348-353
78. Mazze RI. The safety of sevoflurane in humans. *Anesthesiology* 1992;77(6):1062-1063
79. Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artru A, Cox K, Karol MD. Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology* 1995;82(6):1379-1388
80. Miller RD. Anesthesia. Second Edition, Churchill Livingstone. 1986; 3-8



81. Inomata S, Watanabe S, Taguchi M, Okada M. End-tidal sevoflurane concentration for tracheal intubation and minimum alveolar concentration in pediatric patients. *Anesthesiology* 1994;80(1): 93-96.
82. Kharasch ED, Hankins DC, Thummel KE. Human kidney methoxyflurane and sevoflurane metabolism: intrarenal fluoride production as a possible mechanism of methoxyflurane nephrotoxicity. *Anesthesiology* 1995;82(3):689-699
83. Atalay H, Çolakoğlu N, Tomatır E, Demir S, Gönüllü M. On saatlik sevofluran anestezisinin rat böbreği üzerine etkileri: Soda lime'in rolü. *Türk Anest Rean Cem Mecmuası* 2001;29:59-64.
84. Lange Clinical Anesthesiology, volatile anesthetic agents. Third Edited by G. Edward Morgan. Lange Medical Books/McGraw-Hill Medical published Divion 2002;s.127-150
85. Joel A. Kaplan, David L. Reich, Carol L. Lake, Steven N. Konstadt: *Anesthesia For Myocardial Revascularization*. Kaplan' s Cardiac Anesthesia, Fifth Edition, Saunders, Elsevier, 2006; 19: 613
86. Kertsen JR, Brayer AP, Pagel PS, Tessmer JP, Warltier DC. Perfusion of Ischemic Myocardium during Anesthesia with Sevoflurane. *Anesthesiology* 1994;81(4):995-1004
87. Kyshe-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum Sistatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40(10):1921-1926
88. Laterza O.F, Price C.P, Scott M.G. Sistatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem* 2002; 48(5):699-707
89. Hojs R, Bevc S, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Serum sistatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1855–1862
90. Mussab M, Ruzzante N, varognolo M, Plebani M. Quantitative automated particle-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human Sistatin C. *Clin Chem Lab Med* 1998 Nov;36(11):859-65
91. Bokenkamp A, Domanetzki M, Zinck R, Schumann G, Byrd D, Brodehl J. Sistatin C, serum concentrations underestimate glomerular filtration rate in renal transplant recipients. *Clin Chem* 1999;45(10):1866-8
92. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb Ao, Price CP. Serum Sistatin C measured by automated immunoassay: A more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney International* 1995;47(1):312-318
93. Nilsson-Ehle P, Grubb A. New Markers for the determination of GFR: iohexol clearance and Sistatin C serum concentration. *Kidney Int Suppl* 1994;47:17-9
94. Foster DW. Diabetes Mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 1994;s.1979-2000
95. Roach BM, Meinke JS, Sridhar N, Vladutiu AO. More on Sistatin C. *Clin Chem* 1999;45(5):718-719
96. Ekiel I, Abrahamson M. Folding-related dimerization of human Sistatin C. *J Biol Chem* 1996;271(3):1314-1321
97. Palsdottir A, Thorsteinsson L, Olafsson I, Abrahamson M, Arnason A, Grubb A, Jensson. Mutation in Sistatin C gene causes hereditary brain haemorrhage. *Lancet* 1988;603-604
98. Kyshe-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindström V, Grubb A. Serum Sistatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 1994;40(10):1921-1926

99. Goldstein BJ, Muller-Wieland D. Textbook of Type 2 Diabetes 2003 Martin Dunitz Company
100. Yashura O, Hanai K, Ohkubo I, et al. Expression of Sirtuin C in rat, monkey and human brains. *Brain research* 1993(6):85-92
101. Ayatse JO, Kwan JT. Relative sensitivity of serum and urinary retinol binding protein and alfa-1 microglobulin in assesment of renal function. *Ann Clin Biochem* 1991;28:514-6
102. Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum Sirtuin C as a new marker for noninvazive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36(1):29-34
103. Risch L, Blumberg A, Huber AR. Assesment of renal functions in renal transplant patients using Sirtuin C. A comparison to other renal function markers and estimates. *Renal Failure* 2001;23(3-4):439-448
104. Swan SK. The search continues-an ideal marker of GFR. *Clin Chem* 1997;43(6):913-14
105. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of Sirtuin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scand J Clin Invest* 1985;45:97-101
106. Mares J, Stejskal D, Vavrovskova J, Urbánka K, Herziga R, Hluštika P. Use of Sirtuin C determination in clinical diagnostics. *Biomed Pub Fac Med Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2003;147(2):177-180
107. Stickle D, Cole B, Hock K, Hruska KA, Scott MG. Correlation of plasma concentrations of Sirtuin C and creatinine to inulin clearance in a pediatric population. *Clin Chem* 1998;44(6):1334-1338
108. Hariharan S, Kasiske B, Matas A, et al. Surrogate markers for long-term renal allograft survival. *Am J Transplant* 2004;4(7):1179-1183
109. Liu X, Zeng B, Xu J. Alteration of Sirtuin C in cerebrospinal fluid of patients with sciatica revealed by proteomical approach. *Saudi Med J* 2005 Nov 26(11):1699-704
110. Jovanović D, Krstivojević P, Obradović I, Djurdjević V, Blagojević-Lazić R, Djukanović L. Sirtuin C as a measure of glomerular filtration in patients with kidney transplants. *Srp Arh Celok Lek* 2003 May-Jun;131(5-6):211-4.
111. Herget-Rosenthal S, Pietruck F, Volbracht L, Philipp T, Kribben A. Serum Sirtuin C a superior marker of rapidly reduced glomerular filtration after uninephrectomy in kidney donors compared to creatinine. *Clin Nephrol* 2005;64(1):41-46
112. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltanen S, Pettila V. Evaluation and predictive power of serum sirtuin C in acute renal failure. *Clin Nephrol* 2004;62(5):344-50
113. Koenig W, Twardella D, Brenner H, Rothenbacher D. Plasma Concentrations of Sirtuin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate. *Clin Chem.* 2005;51(2):321-327
114. O'hare AM, Newman AB, Katz R, Fried LF, Stehman-Breen CO, Seliger SL, et al. Sirtuin C and incident peripheral arterial disease events in the elderly: results from the healt study. *Arch Intern Med* 2005;165(2):2266-2270
115. Sarnak MJ, Katz R, Stehman-Breen CO, Fried LF, Jenny NS, Psaty BM, et al. Sirtuin C concentration as a risk factor for heart failure in older adults. *Ann Intern Med* 2005;142(7):497 -505

116. Shlipak MG, Fyr CL, Chertow GM, Harris TB, Kritchevsky SB, Tylavsky FA, et al. Systatin C and mortality risk in the elderly: The health, aging and body composition study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(1):254 -261
117. Systatin C; Erken Evrede Böbrek Bozukluğunun Tanısında Ve Glomerüler Filtrasyon Hızının Değerlendirilmesinde Kullanılan Yeni Bir Biyokimyasal Parametre. <http://www.biruni.com.tr/PDF/SISTATINC.pdf>
118. Shlipak MG, Katz R, Sarnak MJ, Fried LF, Newman AB, Stehman-Breen C, et al. Systatin C and Prognosis for Cardiovascular and Kidney Outcomes in Elderly Persons without Chronic Kidney Disease. *Ann Intern Med* 2006;145:237-246
119. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, Kikuta K, Kugiyama K, Jougasaki M, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994;90(1):195–203
120. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma N-terminal probrain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Circulation* 1998;97(19):1921–9
121. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132(5):1961–70.
122. Troughton RW, Frampton CM, Yandle TG, et al. Treatment of heart failure guided by plasma aminoterminal brain natriuretic peptide (N-BNP) concentrations. *Lancet* 2000;355:1126–30
123. Lo B, Fijnheer R, Nierich A, Bruins P, Kalkman C. C-Reactive protein is a risk for atrial fibrillation after myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg.* 2005;79(5):1530-5.
124. Wazni OM, Martin DO, Marrouche NF, Latif AA, Ziada K, Shaaraoui M, et al. Plasma B-type natriuretic peptide levels predict postoperative atrial fibrillation in patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2004;110(2):124-7.
125. Avidan MS, Meehan M, Ponte J, El-Gamel A, Sherwood RA. Change in brain natriuretic peptide concentrations following open cardiac surgery with cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 2001;303(1-2):127-32.
126. Saribulbul O, Alat I, Coskun S, Apaydin AZ, Yagdi T, Kiliccioglu M, Alayunt EA. I. The role of brain natriuretic peptide. *Tex Heart Inst J.* 2003;30(4):298-304.
127. Mair P, Mair J, Bleier J, Hörmann C, Balogh D, Puschendorf B. Augmented release of brain natriuretic peptide during reperfusion of the human heart after cardioplegic cardiac arrest. *Clin Chim Acta* 1997;261(1):57–68
128. Sodian R, Lobe M, Schmitt C, Patopov EV, et al. Decreased plasma concentration of brain natriuretic peptide as potential indicator of cardiac recovery in patients supported by mechanical circulatory systems. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(7):1942-9.
129. Potapov EV, Hennig F, Wagner FD, Volk HD, Sodian R, Hausmann H, et al. Natriuretic peptides and E-selectin as predictors of acute deterioration in patients with inotrope dependent heart failure. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2005;27(5):899-905
130. Jaagosild P, Dawson NV, Thomas C, Wenger NS, Tsevat J, Knaus WA et al. Outcomes of acute exacerbation of severe congestive heart failure: quality of life, resource use, and survival. Support Investigators. The Study to Understand Prognosis and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Arch Intern Med* 1998;158(10):1081-9

131. Masters RG, Davies RA, Veinot JP, Hendry PJ, Smith SJ, de Bold AJ. Discoordinate modulation of natriuretic peptides during acute cardiac allograft rejection in humans. *Circulation*. 1999;100:287-91
132. Moran A, Katz R, Smith NL, Fried LF, Sarnak MJ, Seliger SL, Psaty B, et al. Cystatin C Concentration as a Predictor of Systolic and Diastolic Heart Failure. *J Card Fail*. 2008 ; 14(1): 19–26.