

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA NETRİN-I ENZİMİNİN ERKEN  
DÖNEM BÖBREK FONKSİYONLARINI GÖSTERMESİ AÇISINDAN ÖNEMİ

DR.AHMET NİHAT BAYSAL

UZMANLIK TEZİ

KONYA, 2013

T. C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

MERAM TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

AÇIK KALP CERRAHİSİ GEÇİREN HASTALARDA NETRİN-I ENZİMİNİN ERKEN  
DÖNEM BÖBREK FONKSİYONLARINI GÖSTERMESİ AÇISINDAN ÖNEMİ

DR.AHMET NİHAT BAYSAL

UZMANLIK TEZİ

Danışman: PROF. DR.MEHMET YENİTERZİ

KONYA, 2013

## ÖZET

### Açık Kalp Cerrahisi Geçiren Hastalarda Farklı Zamanlarda Alınan Kan Ve İdrar Örneklerinde Bakılan Netrin-I Enziminin Erken Dönem Böbrek Fonksiyonlarını Göstermesi Açısından Önemi

**Dr. Ahmet Nihat BAYSAL**

**Uzmanlık Tezi**

**KONYA, 2013**

**Amaç:** Akut Böbrek Hasarı açık kalp cerrahisi sonrasında sıklıkla görülen bir komplikasyondur. Akut Böbrek Hasarı için birçok erken dönem belirteç tanımlanmıştır. Amacımız; açık kalp cerrahisi yaptığımız erişkin hastalarda, Netrin-1 molekülünün ABH açısından erken dönem belirteç olarak değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Bu çalışma temmuz 2011 ve mart 2012 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde açık kalp cerrahisi ameliyatı uygulanan 70 olgunun prospektif olarak; preoperatif, peroperatif ve postoperatif erken dönem izlem verileri ile değerlendirildi. Hastaların dosyalarından diyabet tanıları, hastanede kalış süreleri, post-op diyaliz bağımlılıkları, anestezi-cerrahi bilgileri, yoğun bakım takip formları, hastane çıkış epikrizleri incelenmesi yanında 0, 2, 12, 24, ve 48. saatlerde kanda kreatinin ve netrin-1 değerlerini görebilmek için kan numuneleri, idrarda kreatin ve netrin-1 değerlerini elde edebilmek için idrar numuneleri alındı, çalışıldı. Laboratuardan elde edilen veriler değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda 70 kişilik çalışma hastası içinde 42 kişide ABH geliştiği, 28 kişide ABH gelişmediği görüldü. ABH gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında kan netrin-1 ve idrar Netrin-1 değerlerinde artış olmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilemedi.

**Sonuç:** ABH erken dönem belirteci olarak ele aldığımız Netrin-1 molekülünün birçok parametreden etkilendiği görüşüne ulaştık.

**Anahtar kelimeler:** ABH, Netrin-1, Erken dönem ABH belirteci, Açık kalp cerrahisi

## ABSTRACT

### **The Importance Of Netrin-I Enzyme Which Is Derived From Blood And Urine Samples Taken At Different Times From Patient Who Undergone Open Heart Surgery At Showing Early Time Renal Functions**

**Dr. Ahmet Nihat BAYSAL**

**Dissertation**

**KONYA, 2013**

**Aim :** Acute renal injury is a frequent complication after open heart surgery. Many early time markers are defined for acute kidney injury. Our aim is to evaluate Netrin-1 molecule as an early marker for acute kidney injury at patients who undergone open heart surgery.

**Method:** In this study we evaluated prospectively the preoperative, peroperative and postoperative early time follow up datas of 70 patients who undergone open heart surgery at Necmettin Erbakan university Meram Medicine Faculty cardiovascular surgery clinics between july 2011 and marrch 2012. Besides datas such as diabetes mellitus disease, time of hospital stay, dependeny on dialysis at postop period, anesthetic and surgery datas, intensive care unit follow up forms derived from patient files and discharge epicrisis; blood samples at 0,2,12,24 and 48 hours were taken to see blood netrin-1 and creatine levels and urine samples were taken to see urine creatinine and netrin-1 levels. Datas derived from labaratory were evaluated

**Findings:** In our study 42 of 70 study patients had acute renal injury and 28 patients did not have acute renal injury. In the patient group who had acute renal injury it is seen that blood netrin-1 and urine netrin-1 values were increased but it was not statistically significant.

**Results:** We decided The Netrin-1 molecule which we considered as an early marker of AKI is affected from many parameters

**Keywords:** AKI, Netrin-1, early AKI marker, open heart surgery

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
SİMGELER KISALTMALAR.....	ix
TABLolar.....	xi
ŞEKİL DİZİNİ.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. AÇIK KALP CERRAHİSİ VE KOMPLİKASYONLARI.....	4
2.1.1. Tarihçe.....	4
2.1.2. KABG Endikasyonları.....	6
A. Asemptomatik veya Hafif Anginalı Hastalarda KABG Endikasyonları.....	7
B. Kararlı Anginalı Hastalarda KABG Endikasyonları.....	8
C. Kararsız Anginalı veya Non Q Miyokard Infarktüsülü (MI) Hastalarda KABG Endikasyonları.....	9
D. ST Segment Yükselmesi (Q Dalgası) İle Olan MI'da KABG Endikasyonları	9
E. Sol Ventrikül Fonksiyonları Kötü Olan Hastalarda KABG Endikasyonları	9
F. Yaşamı Tehdit Eden Ventriküler Aritmilerde KABG Endikasyonları.....	10
G. Başarısız Perkutan Transluminel Koroner Anjioplasti (PTCA ) Durumlarında KABG Endikasyonları.....	10
H. Geçirilmiş KABG Durumlarında KABG Endikasyonları.....	11
2.1.3 Kapak Hastalıklarında Cerrahi Endikasyonları.....	11
A. Aort Darlığında Aort Kapak Replasmanı Endikasyonları.....	11
B. Akut Aort Yetmezliğinde (AY) Cerrahi Endikasyonları.....	12
C. Kronik AY'de Cerrahi Endikasyonları.....	12

D. Mitral Kapak Darlığında Cerrahi Endikasyonları.....	13
E. Mitral Kapak Yetmezliğinde Cerrahi Endikasyonları.....	13
2.1.4 AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR..	15
2.1.4.1. Cerrahi Komplikasyonlar.....	15
A. Kanama ve kanamaya bağlı reoperasyon.....	15
B. Düşük kalp debisi.....	15
2.1.4.2. Kardiyovasküler komplikasyonlar.....	15
A. Perioperatif MI.....	15
B. Aritmiler.....	16
C. Hipertansiyon.....	17
2.1.4.3. Solunum Sistemine Ait Komplikasyonlar.....	17
A. Atelektazi.....	17
B. Diafragma disfonksiyonu.....	17
C. Bronkospazm.....	17
D. Uzamış ventilasyon.....	17
E. Akut RespiratuarDistress Sendromu (ARDS) .....	17
F. Pnömotoraks.....	18
G. Pulmoneremboli.....	18
2.1.4.4. Gastrointestinal Sisteme (GİS) Ait Komplikasyonlar.....	18
2.1.4.5. Nörolojik Komplikasyonlar.....	18
2.1.4.6. Periferik Sinir Hasarlanmaları.....	18
2.1.4.7. Enfeksiyöz Komplikasyonlar.....	19
2.2. AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI BÖBREK HASARI VE BÖBREK YETMEZLİĞİ.....	19
2.2.1. Preoperatif Riskler.....	23
2.2.2. Peroperatif Riskler.....	23
2.2.3. Postoperatif Dönem.....	24

2.3. NETRİN.....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
3.1. Hasta seçimi ve Çalışma Düzeni .....	26
3.2. Netrin 1 Ölçümü .....	26
3.3. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü .....	27
3.4. Etik Kurul Onamı.....	27
3.5. İstatistik .....	27
4. BULGULAR.....	28
5. TARTIŞMA .....	34
6. SONUÇLAR.....	40
7. KAYNAKLAR.....	41

## SİMGELER VE KISALTMALAR

ABH	Akut Böbrek Hasarı
ABY	Akut Böbrek yetmezliği
ACC	American College of Cardiology
ACE	Anjiyotensin Converting Enzim
ADQI	Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi Grubu
AHA	American Heart Association
AKIN	Acute Kidney Injury Network
ARDS	Akut Respiratuar Distress
ASD	Atrial Septal Defekt
AY	Akut Aort Yetmezliği
DCC	Deleted in Colorectal Cancer
DM	Diabetes Mellitus
DSCAM	Down Syndrome Cell Adhesion Molecule
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiografi
ELİZA	Enzyme-Linked Immun Assay
GIS	Gastro İntestinal Sistem
IL-33	İnterlökin-33
İABP	Intra Aortik Balon Pompası
KABG	Koroner Arter Baypas Greft Cerrahisi



KAH	Koroner Arter Hastalığı
KPB	Kardiyo Pulmoner Baypass
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcomes
KIM-1	Kidney Injury Molecule
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	Kronik Obstriktif Akciğer Hastalığı
LAD	Left Anterior Descending Arter
LIMA	Left İnternal Mammarian Arter
LMCA	Sol Ana Koroner Arter
MI	Miyokard İnfarktüsü
mRNA	Massenger Ribonukleik Asit
MY	Akut Mitral Yetmezliği
NAC	N-asetilsistein
NGAL	Nötrofil Gelatinaz İlişkili Lipokalin
NYHA	New York Heart Association
PTCA	Perkutan Transluminal Koroner Anjioplasti
RIFLE	Risc Injury Failure Loss End Stage Renal Failure
UNC5A	Uncoordinated Family Member 5

## TABLÖLAR

Tablo-1. American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan endikasyon sınıflamaları

Tablo-2. KPB (kardiyopulmoner baypas) sonrası BH ve ABY gelişimi açısından hastayla ve prosedürle ilişkili risk faktörleri

Tablo-3. BH Patogenezinde olan olaylar

Tablo-4. Kan netrin seviyeleri

Tablo-5. Kan kreatin seviyeleri

Tablo-6. İdrar netrin düzeyleri

Tablo-7. İdrar kreatinin düzeyleri

Tablo-8. ABH gelişmeyenler ile ABH gelişenler arasında istatistiksel değerlendirme

## ŞEKİL DİZİNİ

Grafik-1: ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda saatlere göre kan netrin ortalama değerleri

Grafik-2 ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda saatlere göre kan kreatinin ortalama değerleri

Grafik-3 ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda saatlere göre İdrar netrin ortalama değerleri

Grafik-4 ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda saatlere göre İdrar kreatinin ortalama değerleri

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde ölümlerin en sık nedeni kalp hastalıklarıdır. Kalp hastalıklarının önemli bir bölümünü ise koroner arter hastalığı (KAH) ve kapak hastalıkları oluşturmaktadır.

Kalp-akciğer makinesiyle (Kardiyopulmoner baypas=KPB) ilgili ilk çalışmalar 19. yüzyıla dayansa da klinik uygulama ancak 20. yüzyılın ortalarında gerçekleşmiştir. John Gibbon 1953 yılında KPB'yi kullanarak ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir (Gibbon 1954). Kalbin ve akciğerlerin geçici olarak devre dışı bırakılıp, bu süre zarfında solunumun ve dolaşımın bir cihazla sağlanması amacıyla geliştirilen kalp-akciğer makinesi, 1950'li yılların ikinci yarısında rutin klinik kullanıma girmiş, kalp içi ve üstü lezyonlara müdahaleyi mümkün kılmıştır (Thorwald 1963, Zanet 1992, Stephenson 2007, Kouchoukos 2003, Galletti 1993).

Hayat standartlarının yükselmesi ve beklenen hayat süresinin uzaması ile açık kalp cerrahisi ileri yaş grubunda, ek hastalıklar ve ilaç kullanımının fazla olduğu gruplarda uygulanmaya başlanmıştır. Bundan dolayı postoperatif dönemde komplikasyonlar da göreceli olarak artış görülmüştür (Body 2000).

Teknoloji ve bilgi birikimimizdeki hızlı gelişmeler sonucunda açık kalp cerrahisi çoğu merkezde çok düşük mortalite ile gerçekleştirilir hale gelmiştir. Ancak postoperatif morbidite, çeşitli risk faktörleri ile de ilişkili olarak halen sık görülmekte olup; aritmi, inotropik destek gerektiren ventrikül disfonksiyonu, enfeksiyon, gastrointestinal disfonksiyon, akut akciğer hasarı, nörolojik ve renal bozukluk özellikle akut böbrek hasarı (ABH) gelişmesi gibi komplikasyonlar gelişebilmektedir (Paparella 2002).

Açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda ABH gelişmesi; açık kalp cerrahisinin istenmeyen komplikasyonlarından biridir. Diyaliz tedavisi ve yüksek doz inotrop desteği de dahil uygulanan bütün tedavilere rağmen, ABH yüksek mortalite ve morbidite ile seyreder. Açık kalp cerrahisinin ilk yıllarından bugünlere kadar yapılan araştırmalar, hasarlanmış böbreği iyileştirecek veya böbreği açık kalp cerrahisinin karmaşık problemlerinden en az hasarla kurtarabilecek yöntemi henüz bulmaya muvaffak olamamıştır. Mevcut tedaviler ancak ABH'nin komplikasyonları ile uğraşmaya yöneliktir. Açık kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan ABH'nin risk faktörleri için ise aynı şey söylenemez. Özellikle son on yıl

içinde yapılan çok merkezli ve hasta sayılarının binlerle ifade edildiği çalışmalar sayesinde ABH için risk faktörlerinin neler olduğu az çok ortaya konabilmiştir.

Akut böbrek yetmezliği (ABY) kavramı oldukça geniş kapsamlı bir tanımlamadır. Bunun yerine, yetmezlik öncesinde görülen süreçlerin klinik olarak daha iyi anlaşılması açısından ‘Akut Böbrek Hasarı (ABH) kavramının kullanılması tercih edilmektedir. ABH tüm hospitalize hastaların % 5-7’sinde görülmektedir. Yoğun bakım hastalarında bu oran tanımlamada kullanılan kriterlere göre bağlı olarak % 1-25 arasında değişmektedir ve % 50-70 gibi yüksek mortalite oranlarıyla birliktedir. Nefroloji ve yoğun bakım alanında uluslararası uzmanlardan oluşan bir panel olan Akut Diyaliz Kalite İnsiyatifi grubu (ADQI) ABH açısından ortak bir tanıma duyulan ihtiyaca yanıt olarak, ABH tanımlaması ve sınıflandırması için bir dizi ortak fikir geliştirmiş ve yayınlamıştır. Baş harfleri itibariyle RIFLE kelimesini oluşturan bu kriterler Mayıs 2002’de Vicenza’da ADQI konferansı esnasında oluşturulmuştur ve taslak halinde yayımlanmıştır. RIFLE sınıflandırma sistemi bir hasta populasyonunu renal fonksiyonlarına göre kategorize etme imkanı sağlamaktadır. RIFLE kriterleri renal disfonksiyonu mevcut bozukluk derecesine göre sınıflamaktadır; Üç şiddet derecesi; Risk (R=risk), Injury (I=hasarlanma), Failure(F=yetmezlik) ve iki sonuç sınıfı; Loss (L=böbrek fonksiyonlarının uzun süreli kaybı), End Stage Renal Failure (E=son dönem böbrek yetmezliği) mevcuttur. RIFLE sınıflaması RIFLE-R grubunda yüksek duyarlılığa, RIFLE-F grubunda yüksek özgüllüğe sahiptir. Ancak RIFLE kriterleri kreatinin için bir zaman bileşeni içermediğinden, dinamik bir sürecin analizine izin vermemektedir. Bu yüzden bu kriterler daha sonra Acute Kidney Injury Network (AKIN) tarafından değiştirilerek yeni bir sınıflandırma oluşturulmuştur; bu kriterler ABH’yi böbrek fonksiyonlarında akut (48 saat içinde) bir düşüş olarak tanımlamaktadır.

Son zamanlarda ABH tanısı için spesifik protein belirteçler bulunmuştur. Netrin-1, interlökin-33 (IL-33), nötrofil gelatinaz ilişkili lipokalin (NGAL), kidney injury molecule (KIM-1) ve interlökin-18 bu belirteçlerden bazılarıdır. Bu belirteçler ABH gelişimini erken safhalarda belirleyebilir ve kardiyak cerrahiden 2-24 saat sonra ABH gelişimini öngörebilirler.

ABH’nin ciddiyetinin ve progresyonunun, kardiyovasküler cerrahiden sonra hasta sonuçları üzerinde belirgin etkileri vardır. Günümüzde ABH’nin tanımı Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)’da şöyle belirtilmiştir; son 48 saat içinde serum

kreatinin seviyesinde 0.3 mg/dl den daha fazla bir artış veya serum kreatinin taban seviyesinin 1.5 katının üzerinde olmasıdır. ABH, evre-1(evre -1 kreatinin taban seviyesinden 1.5 ila 1.9 katı arasında olmasıdır.), evre-2 (taban kreatinin değerinin 2.0 ila 2.9 katı değerleri arasında olmasıdır.) evre-3 ( kreatinin değerlerinin 3.0 katı ve üzerinde artış olmasıdır.) olarak sınıflandırılmıştır.

Netrin-1 böbrekte iskemi sonrasında reperfüzyon hasarının belirleyicisi olarak keşfedilmiştir. Netrin-1 mRNA şimdiye kadar çalışılan organlar içinde en yüksek düzeyde böbrekten salgılandığı gösterilmiştir. Netrin-1 proteini ekspresyonu normalde böbrek endotel hücrelerinde lokalizedir. Tübüler epitel hücrelerinde çok az görülür veya hiç protein ekspresyonu olmaz. Reperfüzyondan sonra saatler içinde Netrin-1 proteini ekspresyonu proksimal tübüler epitel hücrelerinde başlar. Reperfüzyon sonrası salgılanan Netrin-1 proteini kısa sürede idrarda gözükebilecek seviyeye gelir. Netrin-1 72 KDa (Kilodalton) ağırlığında bir moleküldür. Bu sebeple, normal şartlarda glomerullardan filtre edilmesi olası değildir. Fakat, ABH durumunda filtrasyon bariyer hasarlandığı için filtre edilebilmektedir. Böylece plazmadaki Netrin-1, idrar Netrin-1 değerine katkıda bulunabilir.

Bu çalışma, açık kalp cerrahisi sonrası gelişen ABH'nın erken dönem tanısının saptanması amacıyla, ABH sonrası 1 – 3 saatlerde yükselen serum ve idrar Netrin-I seviyelerini belirlemek, olası ilişkiyi saptamak amacıyla yapılmıştır. Erken dönem ABH tanısı konulmasının ardından, erken dönem teşhis ve tedaviyle açık kalp cerrahisi geçirmiş olan hastanın yoğun bakım ve hastanede kalış sürelerinin kısaltılması, tedavi maliyetlerinin azaltılması düşünülmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. AÇIK KALP CERRAHİSİ VE KOMPLİKASYONLARI

#### 2.1.1. Tarihçe

Kalp, tüm organlar içinde en son girişim uygulanabilen organ olmuştur. Dünyada tıp tarihi incelenir ve diğer branşlarla bir kıyaslaması yapılacak olursa, kalp cerrahisinin oldukça yakın tarihte başladığını görürüz. Tarihsel gelişimine bakacak olursak dünyanın sayılı cerrahlarından biri olan Billroth'un 1883'te söylediği "Kalp yaralanmalarını tedavi etmeye kalkışan cerrahın, meslektaşlarının saygısını yitireceği" sözü, o dönemde kalp cerrahisine bakışın ne denli kısıtlamaya maruz bırakıldığını göstermektedir. Bu alanda hangi kitabı incelemeye alırsak alalım, karşımıza çıkan Sherman'ın "Göğüs duvarı ile perikard arasındaki 2-3 santimetrelilik yolu cerrahinin 2400 yılda alabildiği, perikarddan epikarda ise 98 yılda alabildiği" ifadesi, belki de kalp cerrahisinin gelişimini anlatan en önemli söz ve tarihçenin özetidir. Kalp cerrahisinin başlaması 20. Yüzyılı bulmaktadır. Kalbin dokunulmaması gereken bir organ olduğu düşünüldüğünden kalp hastalıklarının cerrahi tedavisi çok uzun süre hiç uygulanmamış ve kalp yaralanmalarına bile müdahale edilmemiştir ( Williams 1897).

Brown-Sequard, 1858 yılında ampute edilmiş bir ekstremitenin oksijenlenmiş kanla canlılığını koruduğunu göstererek ilk açık kalp makinası için ilham kaynağı olmuştur. Yaklaşık otuz yıl sonra, 1885 yılında VonFrey ve Grubber ilk akciğer-kalp makinasını geliştirmişlerdir. Bundan kısa bir süre sonra 1895'de Jacob izole hayvan akciğerini oksijenatör gibi kullanmıştır (Sarıbülbül 2004).

Dr. Daniel Hale Williams, 1893 yılında Chicago'da savaş sırasında süngü ile sternum solunda yaralanması olan 24 yaşındaki bir hastayı yüzeysel bir yaralanma zannederek takibe almış, fakat o gece devam eden kanama ve sonrasında şok nedeni ile hastanın göğsü açılarak göğüs duvarı üzerinde kanamaya yol açan bir arter ve veni bağlamıştır. Bu esnada hastada perikardiumda ve kalp üzerinde bir yırtık tespit etmiş, fakat sağ ventriküldeki bu yırtıktan belirgin bir kanama olmaması üzerine yalnızca perikardiuma bir dikiş atarak hastanın yaşamasını sağlamıştır. Williams, bu vakayı yaklaşık 4 yıl sonra yayınlamıştır (Williams 1897). Dr. Ludwig Rehn, birçok literatürde ilk başarılı kalp operasyonunu yapan cerrah olarak anılır. Williams'ın vakasından birkaç yıl sonra, 1896 yılında 22

yaşında kalbinden yaralanan bir askeri sol torakotomi ile operasyona almış, sağ ventriküldeki 1.5 santimetrelik bir deliği parmakla tıkararak diyastolde 3 adet ipekle sütüre etmiş ve kanamayı durdurmuştur. O dönemde oldukça yoğun eleştirisi alan Rehn, takip eden 10 yıl içerisinde 124 hastayı opere ettiği bir seri yayınlamış, bu seride mortalitesini %60 olarak bildirmiştir. Kalp cerrahisindeki bir diğer kilometre taşı da, 2. Dünya Savaşı'dır. Amerikan Ordusu'nda cerrah olan Dr. Dwight Harken tarafından 55'i perikarddan, 13'ü kalp boşluklarından olmak üzere, toplam 134 hastanın mediasteninden kurşun çıkartmış ve sıfır ölüm oranı bildirmiştir (Stephenson 2003). Çoğu kalp cerrahı bu tarihi kardiyak cerrahinin dönüm noktası olarak kabul etmektedir. 1915 yılında tıpfakültesi öğrencisi JayMcLean' in heparini keşfi ile perfüzyon bilimi gözle görülür şekilde ilerlemeler göstermiştir. 1939 yılında Andre Frederic Cournard tarafından klinikte kullanılmaya başlanan protamin, kalp cerrahisi uygulamalarında da yerini almıştır (Duran 2004).

Günümüzde ki anlamıyla kalp akciğer makinası kullanılarak kardiyopulmoner baypas ile yapılan ilk intrakardiyak cerrahi, 1951 yılında Dennis ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiştir. Atrium sekundum defekti nedeniyle opere edilen bu ilk hasta ek kardiyak defektler, ikinci hasta ise massif hava embolisi nedeniyle kaybedilmişlerdir. İlk başarılı açık kalp operasyonu ise 1953 yılında John Gibbon tarafından yapılmış ve atrial septal defekt (ASD) onarımı gerçekleştirilmiştir (Saribülbül 2004). Aynı yılda Melrose dönen disk oksijenatörleri geliştirmiştir. 1954 yılında Lillehei, kalp akciğer makinası yerine bir insanı kalp akciğer makinası olarak kullanarak, biyolojik kalp ve akciğer yani kros sirkülasyon ile (anne-çocuk) Fallot tetralojili hastada ventriküler septal defekti tamir etmiştir. 1955'de John Kirklin Mayo Klinik'te kalp akciğer makinası kullanarak başarılı operasyon serilerine başlamıştır. Kalp akciğer makinasının gelişiminde bir diğer kıymetli hadise ise, Kammermeier tarafından 1957'de oksijen ve karbondioksit yüksek oranda geçirgen ve dayanıklı bir malzeme olarak silikon membranların ortaya konmasıdır (Saribülbül 2004). 1966 yılında DeWall, ilk kez hava kabarcıklı (bubble) oksijenatörü ısı değiştirici ile birlikte kullanmıştır (Duran 2004).

Aort kapağına ilk cerrahi müdahale 1913 yılında Tuffier tarafından yapılan aortik kommissurotomi uygulaması ile başlamıştır. Tek bir ünite halinde ilk aort kapak protezi ile total aort kapak replasmanı 1961 yılında Mayo Klinik'te McGoon tarafından yapılmıştır. Fakat hastalarda çok erken gelişen kapak yetmezliği nedeniyle hastane mortalitesinin yüksek olması bu kapak protezinin kullanılmasını engellemiştir. Harken ve Starr, 1961



yılında kendi geliştirdikleri kafes-toplu mekanik protez ile aort kapak replasmanı yapmışlar ve günümüzde uygulanan aort kapak cerrahisinin temelini atmışlardır (Telli 2004).

Mitral kapağa yönelik ilk başarılı girişim 1902 yılında Sir Thomas Lauder Brunton tarafından mitral darlığı bulunan bir olguda daha az kanama yaratacağına inandığı sol ventriküler yol ile dilatasyon uygulamasıdır. Takip eden yıllarda birçok cerrah tarafından çeşitli girişimler uygulanmışsa da; ilk başarılı mitral kapak replasmanı 1961'de Starr ve Edwards tarafından uygulanmıştır. 1971 mitral kapak tamiri tarihinde özel bir öneme sahiptir, Carpentier mitral yetmezliğin patolojik anatomisini fizyolojik bir sınıflama ile ortaya koymuş ve kendi adı ile anılan mitral ringi geliştirmiştir (Yüksel 2004).

Miyokardial revaskülarizasyonun modern cerrahi tedavisi ise ilk olarak 1961 yılında Goetz ve arkadaşları tarafından sağ internal mammarian arterin sağ koroner artere anastomozu ile başlamıştır. Daha sonra Kolessov sol internal mammarian arteri sol ön inen koroner artere anastomoz etmiştir. Her iki girişim kardiyopulmoner baypas uygulanmadan yapılmıştır. Ekstrakorporeal sirkülasyonda ve miyokardiyal korumada gelişmeler olması ile birlikte aorto koroner baypas operasyonlarında ekstra korporeal dolaşım uygulanması artmış, zamanla atan kalpte operasyondan uzaklaşmıştır. Ancak; artan deneyim ve atan kalpte operasyon konforunu geliştiren ve kalbi stabilize eden gereçler; yapılan operasyonun güvenilirliğini, etkinliğini ve kullanılabilirliğini arttırmışlardır (Borst 1996)

### **2.1.2. KABG Endikasyonları**

American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan endikasyon sınıflamaları üçe ayrılmıştır. Bu sınıflama angina durumuna ve özel durumlara göre gruplar halinde belirtilmiştir (ACC/AHA 1999).

Tablo 1. American Heart Association (AHA) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından saptanan endikasyon sınıflamaları

<b>Sınıf I</b>	Bir işlem veya tedavinin faydalı ve etkili olduğuna dair kanıt ve/veya genelfikir birliğinin olduğu durumlardır.
<b>Sınıf II</b>	Bir işlem veya tedavinin fayda ve etkisine dair çelişen kanıtların ve/veya fikir ayrılıklarının olduğu durumlardır
<b>Sınıf IIa</b>	Kanıt veya fikirlerin ağırlığı faydalı veya etkili olduğu yönündedir.
<b>Sınıf IIb</b>	Fayda veya etki, kanıt veya fikirler ile az desteklenmektedir.
<b>Sınıf III</b>	Bir işlem veya tedavinin faydalı ve etkili olmadığına, hatta bazen zararlı olabileceğine dair kanıt ve/veya genel fikir birliği olduğu durumlardır.

#### **A. Asemptomatik veya Hafif Anginalı Hastalarda KABG Endikasyonları**

##### **Sınıf I:**

1. Sol ana koroner arter darlığı,
2. Sol ana koroner eşdeğeri proksimal LAD (Left Anterior Descending Arter) ve proksimal sirkumfleks arterde  $\geq$  % 70) darlık,
3. Üç damar hastalığı,

**Sınıf IIa:** Proksimal LAD darlığı ve bir veya iki damar hastalığı,

**Sınıf IIb:** Proksimal LAD'yi içermeyen bir veya iki damar hastalığı.

## **B. Kararlı Anginalı Hastalarda KABG Endikasyonları**

### **Sınıf I:**

1. Sol ana koroner arter (LMCA) darlığı,
2. Sol ana koroner eşdeğeri ( proksimal LAD ve proksimal sirkumfleks arterde  $\geq$  % 70 ) darlık,
3. Üç damar hastalığı,
4. Proksimal LAD darlığı da olan iki damar hastalığı ve ejeksiyonfraksiyonu (EF)  $<$  %50 veya kanıtlanabilir iskemi,
5. Proksimal LAD darlığı olmayan bir veya iki damar hastalığı, ancak risk altındaki alan büyük ve non-invaziv testlerde risk kriteri yüksek,
6. Medikal tedaviye dirençli kısıtlayıcı angina,

### **Sınıf IIa:**

1. Proksimal LAD darlığı ve tek damar hastalığı,
2. Proksimal LAD darlığı olmayan bir veya iki damar hastalığı, ancak risk altındaki alan orta büyüklükte ve kanıtlanabilir iskemi mevcut,

### **Sınıf III:**

1. Hafif semptomları olan ve semptomlarının miyokardiyaliskemiye bağlı olma ihtimali düşük olan hastalarda kritik olmayan proksimal LAD darlığı ile birlikte bir veya iki damar hastalığı
  - a) Sadece çok küçük bir alanda canlı miyokard dokusu olan
  - b) Non-invaziv testlerle dökümanente edilebilen iskemisi olmayan hastalar
2. Sınırdaki (borderline) koroner darlığı (LMCA dışında %50-60 darlık) ve non-invaziv testlerle gösterilebilen iskemi yok
3. Kritik olmayan koroner darlığı ( $<$  % 50).

### **C. Kararsız Anginalı veya Non Q Miyokard Infarktüsülü (MI) Hastalarda KABG Endikasyonları**

#### **Sınıf I:**

1. Belirgin sol ana koroner arter darlığı
2. Sol ana koroner eşdeğeri (proksimal LAD ve proksimal sirkumfleks arterde  $\geq$  % 70) darlık,
3. Medikal tedaviye rağmen devam eden iskemi,

**Sınıf IIa:** Proksimal LAD darlığı ve bir veya iki damar hastalığı,

**Sınıf IIb:** Proksimal LAD'yi içermeyen bir veya iki damar hastalığı.

### **D. ST Segment Yükselmesi (Q Dalgası) İle Olan MI'da KABG Endikasyonları**

**Sınıf I:** Endikasyon yok,

**Sınıf IIa:** Medikal tedaviye rağmen devam eden iskemi,

#### **Sınıf IIb:**

1. İlerleyen kalp yetmezliği ve risk altında olan uzak bir bölge,
2. 6-12 saat içerisinde primerreperfüzyon,

**Sınıf III:** Geç primerreperfüzyon ( $>$  12 saat).

### **E. Sol Ventrikül Fonksiyonları Kötü Olan Hastalarda KABG Endikasyonları**

#### **Sınıf I:**

1. Sol ana koroner hastalığı,
2. Sol ana koroner eşdeğeri ( proksimal LAD ve proksimal sirkumfleks arterde  $\geq$  % 70 ) darlık,
3. Proksimal LAD darlığı ve iki veya üç damar hastalığı,

**Sınıf IIa:** Belirgin canlı bölge ve kontraktıl olmayan miyokard,

**Sınıf III:** Aralıklı iskemi ve revaskülarize edilebilecek belirgin canlı bir miyokard lehine bulgusu olmayan kötü sol ventrikül fonksiyonları,

#### **F. Yaşamı Tehdit Eden Ventriküler Aritmilerde KABG Endikasyonları**

**Sınıf I:**

1. Sol ana koroner hastalığı,
2. Üç damar hastalığı,

**Sınıf IIa:**

1. Baypas yapılabilecek bir veya iki damar hastalığı,
2. Proksimal LAD darlığı ve bir veya iki damar hastalığı,

**Sınıf III:** Skar olan ve iskemi bulgusu olmayan ventriküler taşikardi.

#### **G. Başarısız Perkutan Transluminal Koroner Anjioplasti (PTCA) Durumlarında KABG Endikasyonları**

**Sınıf I:**

1. Önemli büyüklükte bir bölgenin risk altında olduğu devam eden iskemi,
2. Şok,

**Sınıf IIa:**

1. Kritik pozisyonda yabancı cisim,
2. Koagülopati ile birlikte oluşan şok, daha önce sternotomi yapılmamış,

**Sınıf IIb:** Koagülopati ile birlikte oluşan şok, daha önce sternotomi yapılmış,

**Sınıf III:**

1. İskeminin yokluğu,

2. Hedef anatomiden veya no-reflow durumundan dolayı revaskülarize edememe.

## **H. Geçirilmiş KABG Durumlarında KABG Endikasyonları**

**Sınıf I:** Medikal tedaviye yanıtızsız kısıtlayıcı angina,

**Sınıf IIa:** Risk altında büyük bir bölge ve baypas yapılabilecek distal damarlar,

**Sınıf IIb:** Çalışan LIMA-LAD (Left İnternal Mammarian Arter) grefti, LAD alanı dışında iskemi, ancak yoğun medikal veya perkütan tedavi uygulanmamış.

### **2.1.3 Kapak Hastalıklarında Cerrahi Endikasyonları**

#### **A. Aort Darlığında Aort Kapak Replasmanı Endikasyonları**

**Sınıf I: Tartışmasız endikasyonlar:**

1. Ciddi aort darlığı ve semptomatik hastalar
2. Ciddi aort darlığı ve koroner baypas cerrahisi veya diğer kapaklara cerrahi uygulanacak hastalar
3. Ciddi aort darlığı ve sol ventrikül disfonksiyonu
  - EF değerinde düşme ( EF< %50)
  - Sol ventrikül dilatasyonu ve belirgin sol ventrikül hipertrofisi (  $\geq 15\text{mm}$ )
  - Sol ventrikül end diastolik basınç artışı
  - Ventriküler taşikardi

**Sınıf IIa: Tartışmalı olmakla birlikte cerrahinin önerildiği durumlar:**

1. Orta derecede aort darlığı ve koroner baypas cerrahisi uygulanacak hastalar
2. Aorta veya diğer kapaklara cerrahi uygulanacak hastalar

**Sınıf IIb: Cerrahinin iyice düşünülüp karar verilmesi gereken durumlar:**

1. Ciddi aort darlığı ve asemptomatik hastalarda egzersize anormal cevap (hipotansiyon)

2. Ciddi aort darlığı ve asemptomatik hastalarda progresyon olasılığı yüksekse (cerrahi ilk semptomu kadar beklenebilir)
3. Hafif aort darlığı olan ve KABG yapılacak hastalarda hızlı progresyon gösteren kalsifik kapak varsa
4. Ciddi aort darlığı ve asemptomatik hastalarda kapak alanı  $< 0,6 \text{ cm}^2$ , ortalama basınç  $> 60 \text{ mmHg}$  ve jet velosite akım  $> 5,0$  ise

**Sınıf III:** Sınıf I ve sınıf II'de olmayan asemptomatik hastalarda ani ölümü önlemek için aort kapak replasmanı önerilmez. (Aort darlığı olan erişkinlerde ani ölüm riski, semptomların başlamasından önce oldukça düşüktür ve kapak replasmanı operatif mortalitesinden belirgin olarak daha düşüktür) (ACC/AHA 2006).

### **B. Akut Aort Yetmezliğinde (AY) Cerrahi Endikasyonları**

1. Aorta disseksiyonu, endokardit ve travma
2. Assendan aorta disseksiyonu
3. Nativ aort kapak endokarditinde hemodinamik instabilite, medikal tedaviye cevap vermeyen abse ve endokardit oluşumu
4. Prostetik kapak endokarditi

### **C. Kronik AY'de Cerrahi Endikasyonları**

1. Üçüncü ve dördüncü derecede AY olan ve sol ventrikül dilatasyonu, solventrikül disfonksiyonu ve sol ventrikül end diastolik basınç artışı görülen hastalar
2. Asemptomatik hastalarda ekokardiografi ile
  - Sol ventrikül diastol sonu çapı  $> 50 \text{ mm}$
  - Çevresel lif kısalma hızı  $< 0,6/\text{sn}$
  - EF  $< \% 40$  olması

3. İnfektifendokardit (Eğer hasta klinik olarak stabil ise 6 haftalık antibiyotik tedavisi beklenebilir)

4. Aorta disseksiyonu (ACC/AHA 2006).

#### **D. Mitral Kapak Darlığında Cerrahi Endikasyonları**

##### **Sınıf I:**

1. NYHA (New York Heart Association) sınıf III ve IV olan semptomatik hastalar ya da mitral balon valvotomi yapılmasına uygun olmayan, ciddi mitral darlığı olan hastalar

2. Ciddi mitral regürjitasyonu ya da mitral darlığı olan ve kapak onarımı yapılmadıkça semptomları düzelmeyecek hastalar

**Sınıf IIa:** Pulmoner arter sistolik basıncı 60 mmHg'dan yüksek olan ya da semptomatik NYHA sınıf I ve II düzeyindeki mitral balon valvotomi yapılamayacak hastalar

**Sınıf IIb:** Yeterli antikoagülan tedaviye rağmen tekrarlayan embolik olaylar görülen ve onarım için kapak yapısı uygun olan, orta veya ciddi derecede mitral darlığı olan hastalarda da mitral kapak replasmanı düşünülebilir.

##### **Sınıf III:**

1. Hafif derecede mitral darlığı olan hastalarda mitral kapak replasmanı endike değildir.

2. Mitral kapak replasmanı planlanan hastalarda kapalı kommissurotomi yerine açık kommissurotomi tercih edilmelidir (ACC/AHA 2006).

#### **E. Mitral Kapak Yetmezliğinde Cerrahi Endikasyonları**

##### **Sınıf I:**

1. Akut ciddi mitral yetmezliği (MY) olan hastalarda mitral kapak cerrahisi önerilir.

2. Kronik ciddi MY olan ve ciddi sol ventrikül disfonksiyonunun olmadığı (ciddi sol ventrikül disfonksiyonu % 30'dan düşük EF olarak tanımlanmaktadır) ve/veya sistol sonu çapın 55 mm'den büyük olmadığı bilinen NYHA sınıf II,III veya IV durumundaki semptomatik hastalarda mitral kapak cerrahisi faydalıdır.



3. Kronik ciddi MY ve hafif-orta derecede sol ventrikül disfonksiyonu olan, EF% 30-60 arasında ve/veya sistol sonu basıncın  $\geq 40$  mm olan asemptomatik hastalarda mitral kapak cerrahisi faydalıdır.

4. Kronik ciddi MY olan ve cerrahi gereksinimi duyulan hastaların çoğunda mitral kapak onarımının mitral kapak replasmanına tercih edilmesi önerilir.

### **Sınıf IIa:**

1. Asemptomatik kronik ciddi MY olan ve sol ventrikül fonksiyonu korunmuş (EF > % 60 ve sistol sonu çapı 40 mm'den küçük) ve başarılı bir onarımla rezidüel mitral yetmezlik kalmama olasılığı % 90'dan fazla olan hastalarda mitral kapak onarımı yapılabilir.

2. Asemptomatik kronik ciddi MY olan, sol ventrikül fonksiyonu korunmuş ve yeni başlayan atrial fibrillasyonu olan hastalarda mitral kapak onarımı yapılabilir.

3. Asemptomatik kronik ciddi MY olan, sol ventrikül fonksiyonu korunmuş ve pulmoner hipertansiyonu olan hastalarda (dinlenme durumunda pulmonerarter basıncı > 50 mmHg, egzersiz durumunda pulmoner arter basıncı > 60mmHg) mitral kapak onarımı yapılabilir.

4. Mitral kapağın primer anomalisine bağlı kronik ciddi MY olan ve NYHA sınıf III- IV durumunda semptomatik, ciddi sol ventrikül disfonksiyonu olan ( EF %30'dan az ve / veya sistol sonu çap 55 mm'den büyük ) hastalarda mitral kapak cerrahisi uygulanabilir.

**Sınıf IIb:** Ciddi sol ventrikül yetmezliğine sekonder ( EF % 30'dan az ) kronik MY gelişmiş NYHA sınıf III-IV durumundaki ve biventriküler pacing dahil optimal kalp yetmezliği tedavisine rağmen semptomları devam eden hastalarda mitral kapak onarımı düşünülebilir.

### **Sınıf III:**

1. Asemptomatik MY olan ve sol ventrikül fonksiyonu korunmuş (EF > % 60 ve sistol sonu çapı 40 mm'den küçük), onarımın yararı hakkında ciddi şüphe olan hastalarda mitral kapak cerrahisi endike değildir.

2. Hafif veya orta derecede MY olan hastalarda izole mitral kapak cerrahisi endike değildir (ACC/AHA 2006).

## 2.1.4 AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR

Açık kalp cerrahisi, birçok sistemin etkilenmesine neden olduğu için komplikasyon oranı yüksek bir girişimdir. Toraks Cerrahları Cemiyeti'nin 1996 tarihinde yaptığı 165.867 vakalık koroner baypas serisinde saptanan komplikasyonlar şu şekilde bildirilmektedir (Bakalim 2004)

### 2.1.4.1. Cerrahi Komplikasyonlar

#### A. Kanama ve kanamaya bağlı reoperasyon

Bazı otörlerce açık kalp ameliyatlarından sonra herhangi bir saatte 10 ml/kg/saat'ten fazla kanama olması veya 3 saat arka arkaya 5 ml/kg/saat kanama olması reeksplorasyon için endikasyondur. Kanamaların çoğunda cerrahi olarak düzeltilebilen nedenler mevcuttur. Ancak operasyon sonrası görülen kanamalarda heparinin eksik nötralizasyonu, trombositopeni, trombasteni, hiperfibrinolisis, izole pıhtılaşma faktörü eksiklikleri ve yaygın damar içi pıhtılaşma bozukluğu olabileceği de akılda tutulmalıdır (Hall 2001).

#### B. Düşük kalp debisi

Düşük kalp debisi, kardiyak indeksin 2.2 l/dk/m<sup>2</sup>' nin altında olması halidir. Bu klinik durum ile ameliyathanede hastanın kardiyopulmoner baypastan çıkma aşamasında iken karşılaşılabileceği gibi, yoğun bakım ünitesinde erken postoperatif dönemde veya hastanın mekanik ventilasyondan ayrılma döneminde ortaya çıkan stres periyodunda da karşılaşılabılır. Tedavide ilk basamak nedenin kalp tamponadı olup olmadığının araştırılmasıdır. Eğer kalp tamponadı varsa acil reoperasyon endikasyonu vardır. (Keçelgil 2004)

### 2.1.4.2. Kardiyovasküler komplikasyonlar

#### A. Perioperatif MI

Koroner baypas ameliyatı geçiren hastaların ortalama % 5-15'inde görülür. Perioperatif miyokardiyal iskemi ve infarktın nedenleri (Gaer 1994).

- İnkomplet revaskülarizasyon
- Distal koroner arterlerin diffüz ateroskleroza

- Greft spazmı
- Nativ koroner arterler veya greftlerin embolisi veya trombozu
- Greft anastomoz tekniği ile ilgili nedenler
- İntrooperatif yetersiz miyokardial koruma
- Artmış miyokard oksijen ihtiyacı (sol ventrikül hipertrofisi gibi)
- Postoperatif stabilizasyonun sağlanamaması (hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi)

Acil cerrahi, uzamış aortik kros klemp süresi, yeni geçirilmiş MI (son 1 hafta içinde), ileri yaş, kanama nedeniyle revizyon perioperatif MI riskini arttıran durumlardır. Tanıda en önemlisi EKG'dir. Ayrıca biyokimyasal testler ve ekokardiografi de yapılmalıdır.

## **B. Aritmiler**

Kalp cerrahisi sonrası ortaya çıkan aritmileri meydana getiren veya arttıran başlıca nedenler şöyle sıralanabilir:

- Elektrolit dengesizlikleri (özellikle potasyum)
- Kan gazı bozuklukları (hipoksi, hiperkarbi, metabolik veya solunumsal asidoz)
- Kalp ileti sisteminin cerrahi travmaya uğraması
- Çeşitli ilaçların olumsuz etkileri (digital glikozidleri, katekolaminler)
- İntresik miyokardiyal hastalıklar
- Reperfüzyon
- Artmış adrenerjik aktivite
- Anormal vücut sıcaklığı
- Mekanik iritan faktörler (toraks tüpü, santral kateter)

Kalp cerrahisi hastalarının postoperatif dönemde yaklaşık üçte birinde ciddi kardiyak disritmiler meydana gelir. Supraventriküler aritmilerin görülme oranı %11-54, ventriküler aritmilerin ise % 1.8-13 arasında olduğu bildirilmektedir (Dixon 1986).

Atriyal fibrillasyon koroner arter baypas cerrahisi sonrası en sık görülen aritmi tipidir ve aynı zamanda en sık morbidite sebebidir. Atriyal fibrillasyonun KABG operasyonları sonrası %5 ile % 40 arasındaki sıklıkta görüldüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Zipes 1992).

## **C. Hipertansiyon**

### **2.1.4.3. Solunum Sistemine Ait Komplikasyonlar**

Açık kalp cerrahisi sonrası en sık görülen komplikasyonlardır (Groeneveld 2007).

#### **A. Atelektazi**

Solunum sistemi komplikasyonları arasında % 70 oranı ile en sık görülen komplikasyondur. Genellikle sol alt lobda gelişir. Bunun sebebi sol internal mammariyan arterin preparasyonu sırasında çoğunlukla sol plevranın açılması ve körlemesine yapılan aspirasyonlar ile sağ ana bronşa girilerek solun temizlenememesidir.

#### **B. Diafragma disfonksiyonu**

Frenik sinir hasarlanmasına sekonder gelişir.

#### **C. Bronkospazm**

En önemli nedeni KPB sırasında aktive olan C5a anaflatoksindir.

#### **D. Uzamış ventilasyon**

#### **E. Akut RespiratuarDistress Sendromu (ARDS)**

Aortik kros klemp süresinin ve KPB süresinin uzaması, masif kan transfüzyonu uygulanması açık kalp cerrahisi sonrası ARDS gelişiminde en önemli risk faktörleridir.

## **F. Pnömotoraks**

## **G. Pulmoneremboli**

### **2.1.4.4. Gastrointestinal Sisteme (GİS) Ait Komplikasyonlar**

% 0.2 ile % 2 oranında görülebilir. Sıklıkla düşük kalp debisi, solunum yetmezliği, böbrek yetmezliği veya santral sinir sistemi hastalıkları gibi komplikasyonlara eşlik eder. İntraabdominal komplikasyonların çoğu iskemik orijindir. KPB sırasında hepatic arter kan akımı azalmaktadır. Postoperatif hipotansiyon sonucunda pankreatik hücre hasarı gelişmektedir. Akut akalkülöz kolesistit atakları ve üst gastrointestinal sistem kanamalarının birbirleriyle ilişkili olduğu bilinmektedir. GİS kanaması, ülser perforasyonu, pankreatit veya hiperamilazemi, iskemik kolit veya diverkült ve karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir (Sakorafas 1999).

### **2.1.4.5. Nörolojik Komplikasyonlar**

Açık kalp cerrahisi sonrası gelişen nörolojik komplikasyonların çoğu KPB sırasındaki hava embolisi, partikülembolileri, tromboemboli, hipoksi, hipertansiyon, karotis darlığının veya mevcut santral sinir sistemi hastalığının alevlenmesi ile oluşur. Nadiren assendan aorta kanülünün yanlış yönlendirilmesi ile de nörolojik komplikasyon oluşabilmektedir. Genellikle hastaların anestezik ve kas gevşetici ajanların etkisinden kurtulduğu ilk 24-48 saat içinde saptanır. Geçici veya kalıcı inme gelişebilir. Ameliyat sonrası fokal nöbet geçiren olgularda en olası sebep embolidir. Deliryum ve ensefalopati gibi mental durum değişiklikleri ise hastaların % 30'unda görülebilmektedir (Mills 1995).

### **2.1.4.6. Periferik Sinir Hasarlanmaları**

Kalp cerrahisi sırasında genellikle aşırı sternal retraksiyonlara, özellikle de internal mammariyan arterin çıkarılması için asimetrik retraksiyona bağlı mekanik travma sonucu C8 ve T1'i tutan nörolojik problemler, brachial pleksus hasarı oluşabilir. Safen ven çıkarılması esnasında N.safeneus'un kesilmesi veya gerilmesi ile ayak bileği ve ayak ön iç yüzünde hafif değişikliklere yol açabilir. Nadiren anestezi sırasında yeterince korunmazsa ulnar sinir hasarı görülebilir. Duyu defisitlerinin bir çoğu birkaç haftada yok olurken, bazıları da geçmeyip hastada rahatsızlığa yol açabilir. (Ben-David 1997)

### **2.1.4.7. Enfeksiyöz Komplikasyonlar**

Açık kalp ameliyatları sonrasında gelişen mediastinit hayati tehdit eden ciddi bir komplikasyondur. % 0,75 -% 1,4 arasında görülebilir. Sıklıkla rastlantısal olarak ortaya çıkar. Mediastenin kanlanması az olduğu için tedavisi zordur. Ameliyat süresinin ve KPB süresinin uzaması mediastinit gelişme olasılığını belirgin derecede artırır Yaş, sigara, diabetes mellitus, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, immunsupresif durum ve osteoporoz enfeksiyon gelişiminde predispozan rol oynamaktadır. Safen insizyonunda enfeksiyon, üriner sistem enfeksiyonu, pnömoni ve septisemi açık kalp ameliyatları sonrası görülebilecek diğer enfeksiyöz komplikasyonlardır (Stahle 1997).

## **2.2. AÇIK KALP CERRAHİSİ SONRASI BÖBREK HASARI VE BÖBREK YETMEZLİĞİ**

Büyük bir cerrahi girişime maruz kalacak hastalar operasyon sonrası akut böbrek yetmezliği gelişimi açısından risk altındadırlar. Bu özellikle kardiyak ameliyatlar için geçerlidir.(Chertow 1997). Çünkü bu ameliyatlar vücut dışı dolaşımın uygulanması ve müdahale boyunca ve sonrasında daha fazla kardiyovasküler dengesizlik içermesi nedeniyle daha çok risk içerirler. Asıl endişe verici neden ise postoperatif ABY'nin % 24-70 gibi yüksek mortalite oranıyla ilişkili olmasıdır.(Zanardo 1994).

Nonpulsatil kan akımı, dolaşımdaki katekolaminlerin ve inflamatuvar mediyatörlerin artışı, böbrekteki makroembolik ve mikroembolik hadiseler ve hasarlanmış eritrositlerden salınan serbest hemoglobin böbrekte pek çok patofizyolojik yanıtla sonuçlanır. (Mangano 1998). Kardiyak cerrahiye maruz kalan hastalarda böbrek kan akımının dağılımında bozulma, renalvasküler dirençte artma, böbrek kan akımında ciddi derecede (%25-75) azalma ve glomerülerfiltrasyon oranında azalma olduğu birçok çalışmacı tarafından gösterilmiştir.(Mori 1988).

ABY kalp cerrahisinin en ciddi komplikasyonlarından biridir. Eğer diyaliz gerektirecek kadar ileri düzeyde böbrek yetmezliği ortaya çıktıysa, diyaliz ve destek yoğun bakım tedavisi uygulanırsa bile mortalite ve morbidite belirgin olarak artar. ABY'nin immün yetmezlik, sıvı yüklenmesi gibi komplikasyonları ve diyalizin komplikasyonlarının mortalite artışında payı vardır. Diyaliz gerektiren ABY gizli böbrek iskemisi yaratan durumlarla ilişkilidir. Bu durumlar azalmış ejeksiyon fraksiyonu, periferik vasküler

hastalık ve akciğerlerde ödem gibi bozulmuş kardiyak performansın klinik belirtileridir. Kalp cerrahisi sonrası BH (böbrek hasarı) ve ABY gelişimi ile ilişkili risk pek çok araştırmaya konu olmuş, bu konuda hemen hemen fikirbirliği oluşmuştur. KPB (kardiyopulmoner baypas) sonrası BH ve ABY gelişimi açısından hastayla ve prosedürle ilişkili risk faktörleri Tablo-2 'de gösterilmiştir.(Mangano 1998).

Tablo-2 BH ve ABY Gelişimi Açısından Risk Faktörleri

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

Klinik olarak KPB sonrası oluşan BH patogenezindeki olaylar üç başlık altında incelenebilir; operasyon öncesi, operasyon esnasında ve operasyon sonrasındaki olaylar.(Rosner 2006).

Tablo-3 BH Patogenezinde olan olaylar

Operasyon öncesi	Operasyon esnasında	Operasyon sonrası
<p>Böbrek rezervi azlığı</p> <p>Renovasküler hastalık</p> <p>Prerenalazotemi</p> <p>-diüretik kullanımı</p> <p>-oral alım bozulması</p> <p>-azalmış sol ventrikülfonk</p> <p>ACE inhibitörleri</p> <p>Anjitenin reseptör blokerleri</p> <p>Nefrotoksinler</p> <p>-İntravenözkontrast madde</p> <p>-Diğer ilaçlar</p> <p>Endotoksemi</p> <p>İnflamasyon</p>	<p>Azalmış renalperfüzyon</p> <p>Hipotansiyon</p> <p>-Pulsatil akım yokluğu</p> <p>-Vasoaktif ajanlar</p> <p>-Anestezik etkiler</p> <p>Embolik olaylar</p> <p>KPB'ın tetiklediği infmasyon</p> <p>Nefrotoksinler</p> <p>-Serbest hemoglobin</p>	<p>Sistemik inflamasyon Azalmış</p> <p>Sol ventrikülfonk.u</p> <p>Vasoaktif ajanlar</p> <p>Hemodinamik dengesizlik</p> <p>Nefrotoksinler</p> <p>Damar içi hacim azalması</p> <p>Sepsis</p>

Açık kalp cerrahisinin böbrek fonksiyonlarına etkisine bakacak olursak vücut dışı dolaşım, böbrek fizyolojisi ve fonksiyonlarını ciddi bir şekilde etkilemektedir. Açık kalp cerrahisi sırasında böbrek kan akımı ve glomerül filtrasyon hızında % 25-75'e varan ciddi bir düşme ve renal vasküler dirençte artma meydana gelir. Bu etkileşim aşağıdaki nedenlere bağlanabilir:

1. Pulsatil olmayan kan akımı,
2. Dolaşımdaki katekolamin seviyesindeki ve inflamatuvar mediyatörlerdeki artış,



3. Makro ve mikroemboliler,

4. Travmatik eritrositlerden ortaya çıkan serbest hemoglobinler.

Açık kalp cerrahisi sonrası diyalize ihtiyaç gösteren oligürik böbrek yetmezliği oranı %1-5 arası bunlardaki mortalite oranı % 27-89 olarak bildirilmiştir. Çok merkezli ve 2222 hastayı içeren bir çalışmada postoperatif böbrek hastalığı gelişebilecek hastaların çoğunun (% 90) ameliyat öncesi belirleneceği gösterilmiştir. Bu çalışmada 10 yaş üzerinde böbrek fonksiyon bozukluğu riski iki kat fazla, 80 yaş üzerinde ise 4 kat fazla bulunmuştur. (Zanardo 1994). Yaşlı hastalarda böbrek otoregülasyon mekanizması ve böbrek kanlanmasının azalmasına karşılık koruyucu mekanizmalar da bozulmaktadır. Böbrek hastalığı için risk faktörleri;

- Açık kalp cerrahisi öncesi orta ve ileri kalp yetmezliği olması
- İnsüline bağımlı diyabet ve ameliyat öncesi hipoglisemi
- Varolan böbrek fonksiyon bozukluğu (yüksek BUN, kreatinin değerleri) bulunması (Zanardo 1994).

Normal serum kreatinini 0,3-1.2mg/100 ml'dir. Yüksek değerler böbrek yetmezliğine ve operasyon sonrası yetmezlik ihtimaline işaret eder. Hiperglisemi anormal diürece ve volüm azalmasına neden olur. Böylece cerrahinin iskemik sonuçlarını böbreklerin tolere etmesine yardımcı olur. Hiperglisemik hastalarda operasyon öncesi kan şekere yönelik agresif tedavi uygulanması (insülin ve oral antidiyabetikler) operasyon sonrası böbrek yetmezliğini arttırabilir. Pompa başlangıç solüsyonuna fazla miktarda albümin eklenmesi böbrek fonksiyonlarını kötüleştirici yönde etki eder. Büyük moleküllü olan bu protein fazla miktarda olduğunda serbest su miktarını azaltacağından zararlı olabilir. Genel olarak, 0.5-2 ml/kg/saat'lik idrar çıkışı normal sınırlardadır, ancak cerrahi sırasındaki idrar çıkışı her zaman cerrahi sonrası böbrek fonksiyonları ile ilişkili olmamakla beraber, oligüri (0,5 ml /kg / saat'in altında idrar çıkışı) böbrek hipoperfüzyonu ya da iskemisinin habercisi olmalıdır. (Nerime 2007). Kalp cerrahisi mortalitesi düşük ama postoperatif morbiditidesi yüksek olan bir cerrahi teknik olup; atriyal fibrilasyon, inotropik destek gerektiren ventrikül fonksiyon bozukluğu, enfeksiyon, gastrointestinal sistem hastalığı, akut akciğer hasarı, böbrek fonksiyon bozukluğu gibi kalp dışı etiyolojiye dayanan komplikasyonlar

sıklıkla gelişebilir. Cerrahi süresince böbrek kan akımında ve glomerüler filtrasyonda % 25 – 75 düşme ile birlikte böbrek damar direncinde artış olur. Bu durum, artış gösteren inflamatuvar mediyatörlere bağlı olabilir. Böbrek hasarı için risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılabilir.

### **2.2.1. Preoperatif Riskler**

-Orta derecede KKY (Konjestif kalp yetmezliği)

-Daha önce geçirilmiş açık kalp cerrahisi

-İnsüline bağımlı diyabetes mellitus

-Preoperatif hiperglisemi

-Daha önceden varolan böbrek hastalığı,

Ameliyat sırasında ve sonrasında böbrek fonksiyon bozukluğu gelişimi açısından riskli

gruptur.

### **2.2.2. Peroperatif Riskler**

- Cerrahi süresinin üç saatin üzerinde olması

-Düşük debi oluşumu

-Kalp debisinin pompa süresince (KI) <1.5 litre /dakika /m<sup>2</sup>

-Konjestif kalp yetmezliği

- Inotropik ajan kullanımı

Bütün bunların yanısıra düşük akım, hipotermi, hemodilüsyonla birlikte pulsatil olmayan perfüzyon,böbrek kan akımını ve beraberinde glomerül filtrasyon hızını azaltır. Açık kalp cerrahisinin böbrek fonksiyonlarına olan kompleks etkisine rağmen, daha önceden mevcut böbrek yetmezliği yoksa böbrek hasarı gelişimi nadirdir. (Çelebioğlu 2004)

Açık kalp ameliyatı öncesi idrar sondası takılması rutindir. Serum potasyum düzeyi 4saatte bir, serum kreatinin ve BUN düzeyi en az 24 saatte bir ölçülmelidir. Gelişebilecek değişiklikler dikkatle izlenmeli ve uygun zamanda müdahale edilmelidir. ABY genellikle düşük kardiyak output ile birlikte dir.(Bourgeois 1979).

### **2.2.3. Postoperatif Dönem**

Postoperatif erken dönemde kardiyak outputta meydana gelen düşüklükler ABY gelişmesi için bir risk faktörüdür. Yine aminoglikozidler başta olmak üzere bazı antibiyotikler de ABY riskini arttırmaktadır. Böbrek yetmezliğinin az görülen letal bir formu vardır, Genellikle yetişkinlerde ortaya çıkar. Postoperatif 3. veya 4. gün gelişir. Bu tabloda BUN ve kreatinin deprogresif bir yükselme olur, oligüri sıklıkla yoktur, hiperkalemi her zaman gelişmeyebilir ve %75 hastada spontan düzelme ile sonuçlanır. (Corwin 1989) Bazı hastalarda diyaliz gerekebilir. Renal fonksiyonlarında bozukluk olan hastalarda sıvı yüklenmesinden kaçınmak gerekir. Oligüri gelişen hastalarda yeterli bir kardiyak output sağlanmalı ve 3 mcg/kg/dk 'dan dopamin infüzyonu başlanmalı, furosemid ile idrar çıkımı arttırılmaya çalışılmalı, serum potasyum düzeyi 5.5mEq/L üzerinde ise glikoz-insulin intravenöz verilerek tedavi edilmelidir. (Williams 1988) Gerekli olan hastalarda periton diyalizi başlanmalıdır, alternatif ise hemodiyalizdir. Ancak hemodiyaliz esnasında hastanın hemodinamik durumu stabil tutulmalıdır. Yaşlı hastalarda sık olarak gelişebilen nonoligürik böbrek yetmezliği ortaya çıkabilir, birçok nefrolog tarafından bu hastalarda konvansiyonel hemodiyaliz uygulaması önerilmektedir. (Gailunas 1980)

### **2.3. NETRİN**

Netrinler laminin-ilişkili protein ailesinden olup, orijin olarak axonal guidance kümesindedir (Serafini 1994). Memelilerde üç netrin tipi (netrin-1, 3 ve 4) vardır. bunlarda en az dokuz potansiyel netrin reseptörleri bulunmaktadır. Bunlardan bazıları; Deleted in colorectal cancer (DCC) ve neogenin (DCC ailesinden), Uncoordinated family member 5 (UNC5A-D or UNC5H1-4) (UNC5 ailesinden), Down syndrome cell adhesion molecule (DSCAM-1) (Ly 2008) ve  $\alpha 6\beta 4$  ve  $\alpha 3\beta 4$  integrinlerdir. Bunlara ek olarak netrin reseptörleri de vardır. Netrinler sinir sistemi dışında böbreklerden de salgılanmaktadır. Hem in vitro ve in vivo ortamda Netrin-1'in; anjiogenez, hücre göçü, doku farklılaşması, tümör büyümesi ve inflamasyonun regülasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. (Ramesh 2012)

Netrin-1 b6brekte iskemi sonrasında reperfüzyon hasarının belirleyicisi olarak keşfedilmiştir. Netrin-1 mRNA şimdiye kadar çalışılan organlar içinde en yüksek düzeyde b6brekten salgılandığı gösterilmiştir. Netrin-1 proteini ekspresyonu normalde b6brek endotel hücrelerinde lokalizedir. Tüb6ler epitel hücrelerinde çok az görülür veya hiç protein ekspresyonu olmaz. Reperfüzyondan sonra saatler içinde netrin-1 proteini ekspresyonu proksimal t6b6ler epitel hücrelerinde başlar. Reperfüzyon sonrası salgılanan Netrin-1 proteini kısa s6rede idrarda g6z6kebilecek seviyeye gelir. Netrin-1 72 KDa ağırlığında bir moleküldür. Bu sebeple, normal şartlarda glomerullardan filtre edilmesi olası değildir. Fakat, akut b6brek hasarı durumunda filtrasyon bariyer hasarlandığı için filtre edilebilmektedir. B6ylece plazmadaki Netrin-1, idrar Netrin-1 değerine katkıda bulunabilir. Bu katkıyı tam olarak gösterebilmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1 Hasta seçimi ve Çalışma Düzeni

Çalışmamıza Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde temmuz 2011 ile mart 2012 tarihleri arasında elektif kapak ya da koroner arter baypas greft operasyonu uygulanmış hastalar alınmıştır. Çalışmamız prospektif ve gözlemsel olarak dizayn edilmiştir. Çalışmaya 40 yaş üzeri, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu > %30 ölçülmüş, kan kreatinin değerleri bazalde normal olan (0.5 mg/dl – 1.2 mg/dl) elektif açık kalp cerrahisi uygulanan 70 hasta alınmıştır. Akut miyokard infarktüsü bulunan, kontrasta bağlı ABH şüphesi olan ve acil opere edilen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalardan operasyon öncesi onamları alınmıştır. Hastalara ayrıntılı anamnez ve fizik muayene sonrasında biyokimyasal olarak, üre, kreatinin, elektrolitler, total protein, albumin, kan sayımı, tam idrar tetkiki ve posteroanterior akciğer grafisi yapılmıştır. Hastalara ekokardiyografi ile ameliyat öncesi kardiyak patoloji değerlendirildi. Yukarıdaki parametrelerde preoperatif problem olanlarda ilgili kliniklerle konsültasyonu yapılmıştır.

Hastalardan operasyon sırasında 0.saat, 2.saat,12 saat, 24 saat ve 48. saatlerde kan ve idrar örnekleri alındı. Serum ve idrar örneklerinin her birisinden Netrin-1 ve kreatinin seviyelerinin ölçümü yapıldı. Akut böbrek hasarı AKIN kriterlerine göre belirlendi. 48 saat içerisinde kreatin değerlerinin 0.3 mg/dl artması ya da bazal değerinin 1.5 kat üzerine çıkması akut böbrek hasarı olarak değerlendirildi. Düz tüplere alınan kan numuneleri pıhtılaştıktan hemen sonra bekletilmeden 4 °C'ye ayarlı soğutmalı santrifüjde 1000 x g'de 15 dakika santrifüj edildi ve serumları ayrıldı. Serum örnekleri, plastik ve kapaklı ependorf tüplere transfer edilerek -80 °C'de derin dondurucuda çalışma gününe kadar saklandı. İdrar numunesi olarak spot idrar kullanıldı. Netrin 1 ELİZA yöntemi ile, kreatinin seviyeleri rutin biyokimyasal metodlarla ölçüldü.

#### 3.2. Netrin-1 Ölçümü

Netrin 1, ELİZA yöntemi ile çalışan Eastbiopharm marka kit kullanılarak (kat no: E20130308) ölçüldü. Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir: Standartlar ve serum idrar numuneleri insan Netrin-1 antikoru ile kaplanmış kuyucuklarda inkübe edildi. İnkübasyon ve yıkamanın ardından yalnızca numunelerin olduğu kuyucuklara biotin ile

işaretili insan Netrin-1 antikoruna ilave edildi. Streptavidin-HRP konjugatı eklendi. İnkübasyon ve yıkamanın ardından kalan konjugata, substrat solüsyonu (Kromojen A ve B) eklendi 10 dakikalık inkübasyon ardından ve reaksiyon asidik solüsyon eklenerek durduruldu. Böylece, meydana gelen sarı rengin absorbansı 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar Netrin-1 konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Standart Netrin-1 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin Netrin-1 konsantrasyonları pg/ml cinsinden hesaplandı. İdrar numunelerinde sonuçlar pg/mg kreatinin olarak ifade edildi.

### **3.3. Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü**

Serum ve idrar kreatinin seviyeleri, Abbott Diagnostics (ABBOTT Laboratories, Diagnostics Division, Abbott Park, Illinois 60064 USA) Architect/Aeroset® C16000 cihazında çalışıldı. Alkalen pH'da kreatininin sodyum pikrat ile bileşik oluşturma prensibine dayanan yöntemle ölçüldü. Sonuçlar mg/dl olarak elde edildi. Kreatinin normal aralığı serumda, kadınlarda 0,57-1,11 mg/dl ve erkeklerde 0,72-1,25 mg/dl, idrarda 800-1800 mg/gündür.

### **3.4. Etik Kurul Onamı**

Çalışmamıza hastanemiz etik kurulu tarafından 2012 tarihinde 213 numarası ile onam verilmiştir.

### **3.5. İstatistik**

İstatistiksel değerlendirme SPSS for Windows 16.0 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, Wilcoxon testi;  $p > 0,05$  anlamsız,  $p < 0,05$  anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisinde açık kalp cerrahisi yapılan çalışmaya alınan 70 hastanın yaş ortalaması  $61,26 \pm 10,434$ , bu hastaların 48'i erkek (%68,6), 22'si kadındır (%31,4). Minimum yaş 41, maksimum 80 yaş olmuştur. Ortalama pompa süresi 94 dakika olup hastalar ortalama 13 gün hastanede yatmışlardır. Maksimum hastanede yatış süresi ise 62 gün olmuştur. ABY gelişen hasta sayısı 42 olup (%60), 5'i açık kalp cerrahisi sonrası dialize alınmıştır.

Kan netrin düzeyi, idrar netrin düzeyi, kan kreatin ve idrar kreatin düzeyleri operasyondan önce (0. Saat), 2. saat, 12. saat, 24. saat ve 48. saatte olmak üzere değerlendirildi.

İstatistiksel analiz sonrasında ;

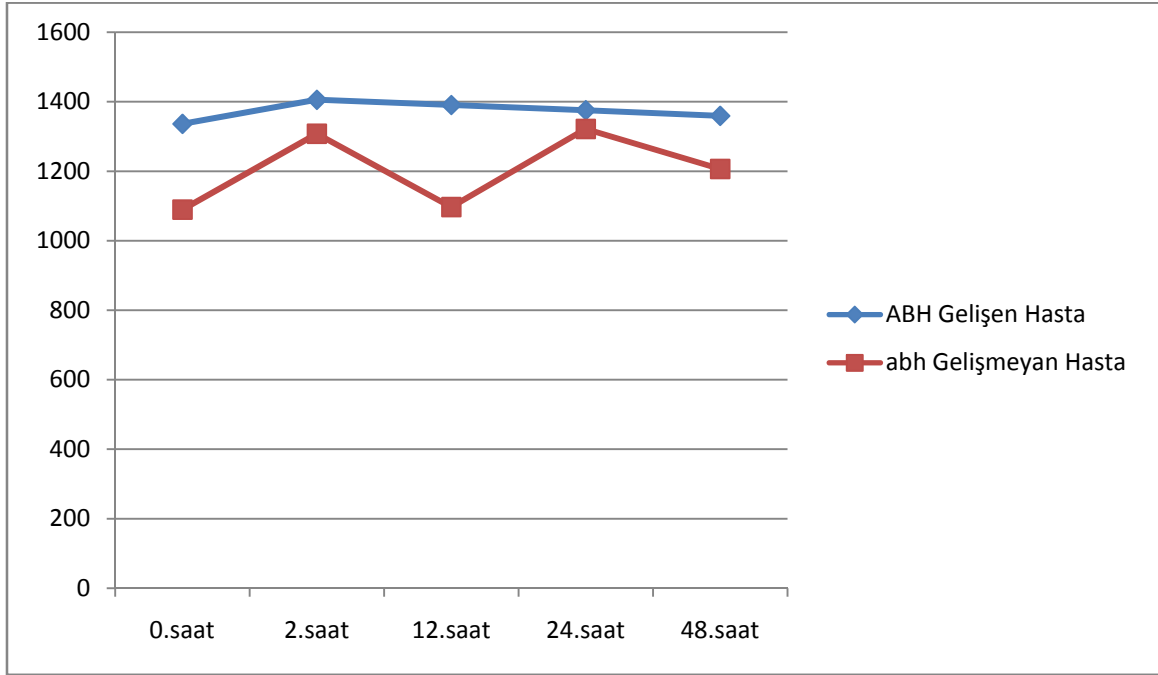
Kan netrinin 0. Saati ile 2, 12, 24 ve 48. saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Hastaların bir çoğunda kan netrin düzeyleri artmakta idi. Kan netrin değerleri ise ölçüm saatlerine bağlı olarak minimum ve maksimum değerleri tablo 1'de gösterilmiştir. Buna göre minimum tespit edilen kan netrin seviyesi 43,36 pg/ml; maksimum kan netrin seviyesi ise 10760 pg/ml olmuştur.

Saatlere göre kan Netrin-1 değerleri Tablo-3'de ABH gelişen ve gelişmeyen hastalardaki değerleri ise grafik-1'de gösterilmiştir.

Tablo-4 Kan netrin seviyeleri

	Minumum	Maksimum	Mean	Standart sapma	p değeri
Kan netrin 0.saat	139,88 pg/ml	10760,00 pg/ml	1,2481	1482,27559	$p < 0,001$
Kan netrin 2.saat	154,59 pg/ml	5708,00 pg/ml	1,3706	1157,38934	$p < 0,001$
Kan netrin 12.saat	43,36 pg/ml	5602,00 pg/ml	1,2801	1065,74228	$p < 0,001$
Kan netrin 24.saat	101,21 pg/ml	7525,00 pg/ml	1,3545E3	1295,33719	$p < 0,001$
Kan netrin 48.saat	141,83 pg/ml	7206,00 pg/ml	1,3047	1252,07893	$p < 0,001$

Grafik-1: ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda saatlere göre kan netrin ortalama değerleri



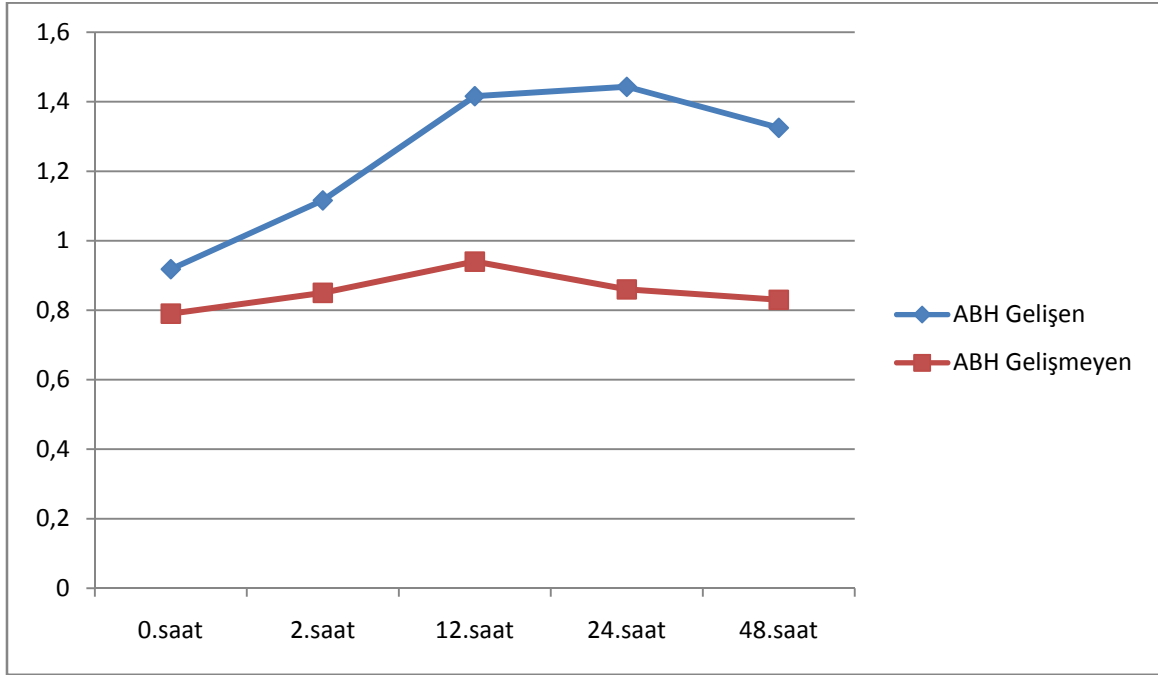
Kan kreatin 0. saati ile 2, 12, 24 ve 48. saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ). Kan kreatin değerleri ise ölçüm saatlerine bağlı olarak minimum ve maksimum değerleri tablo 4’de gösterilmiştir. Kan kreatin minimum 0.36 mg/dl, maksimum 3.51 mg/dl olarak tespit edildi. Kan kreatinin değerleri tablo-4’te ABH gelişimine göre değerlendirilmesi grafik-2’de gösterilmiştir.

Tablo-5 Kan kreatin seviyeleri

	Minumum	Maksimum	Mean	Standart Sapma	p değeri
Kan kreatin 0.saat	,40 mg/dl	1,84 mg/dl	,8744 mg/dl	,28600	$P < 0,001$
Kan kreatin 2.saat	,53 mg/dl	2,04 mg/dl	1,0213 mg/dl	,33351	$P < 0,001$
Kan kreatin 12.saat	,51 mg/dl	2,64 mg/dl	1,2471 mg/dl	,47473	$P < 0,001$
Kan kreatin 24.saat	,56 mg/dl	3,20 mg/dl	1,2351 mg/dl	,61200	$P < 0,001$
Kan kreatin 48.saat	,36 mg/dl	3,51 mg/dl	1,1498 mg/dl	,61344	$P < 0,001$



Grafik-2 ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda saatlere göre kan kreatinin ortalama değerleri

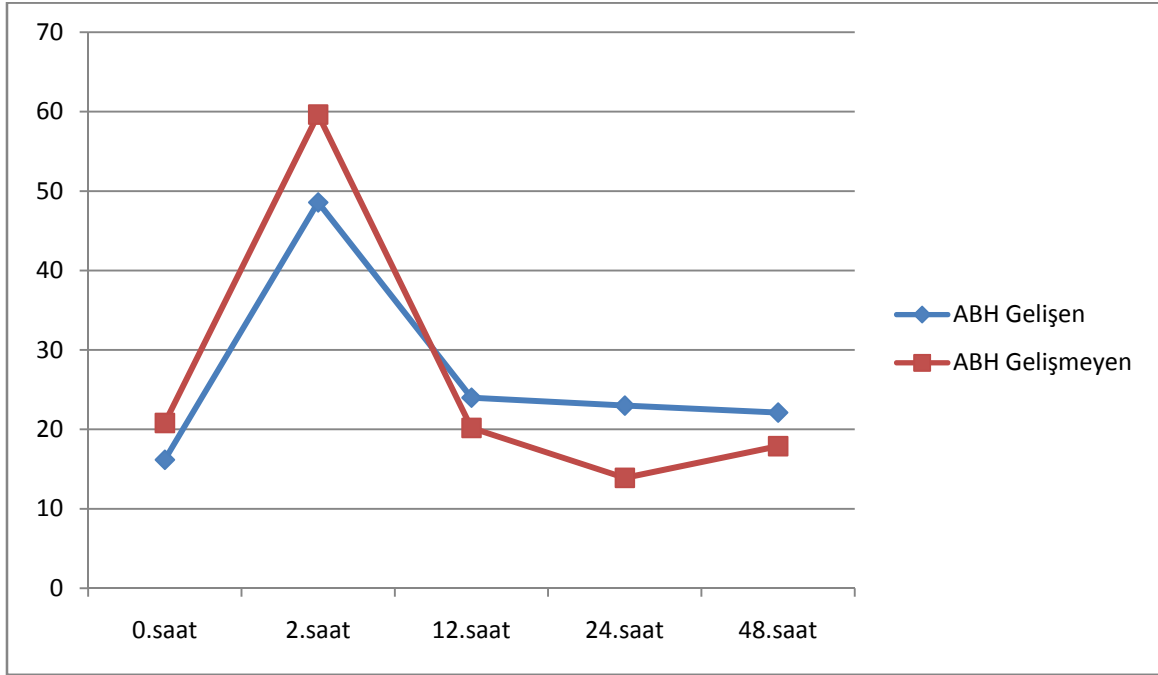


İdrar netrin 0. saati ile 2, 12, 24 ve 48. saatleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi ( $p < 0,001$ ). İdrar netrin değerleri ise ölçüm saatlerine bağlı olarak minimum ve maksimum değerleri tablo 5’de gösterilmiştir. Buna göre minimum idrar netrin 53,69 pg/ml, kreatin maksimum 2465 pg/ml kreatin olmuştur. ABH gelişen hastalarla gelişmeyen hastaların idrar netrin değerleride grafik-3’te gösterilmiştir.

Tablo-6 İdrar netrin düzeyleri

	Minumum	Maksimum	Mean	Standart Sapma
İdrar netrin 0.saat	108,70 pg/ml kreatin	2465,00 pg/ml kreatin	9,8949	635,79518
İdrar netrin 2.saat	155,96 pg/ml kreatin	2025,92 pg/ml kreatin	9,8433	564,11502
İdrar netrin 12.saat	53,69 pg/ml kreatin	2441,00 pg/ml kreatin	9,8039	567,56785
İdrar netrin 24.saat	68,08 pg/ml kreatin	2042,63 pg/ml kreatin	9,4247	535,47896
İdrar netrin 48.saat	121,08 pg/ml kreatin	2361,04 pg/ml kreatin	9,8413	587,76815

Grafik-3 ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda saatlere göre İdrar netrin ortalama değerleri



İdrar kreatin 0.saati ile 2. Saat ( $p=0,015$ ), 24. Saat ( $p=0,015$ ) ve 48 saati ( $p<0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

İdrar kreatin 2.saati ile 0. Saat ( $p=0,015$ ), 12.saat ( $p=0,022$ ), 24. Saat ( $p=0,023$ ) ve 48. Saati ( $p<0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

İdrar kreatin 12. Saati ile 2. Saat ( $p=0,022$ ), 24. Saat ( $p=0,022$ ) ve 48. Saat ( $p<0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

İdrar kreatin 24. Saati ile 0.saat ( $p=0,015$ ), 2. Saat ( $p=0,023$ ), 12. Saat ( $p=0,022$ ) ve 48. Saati ( $p<0,001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir.

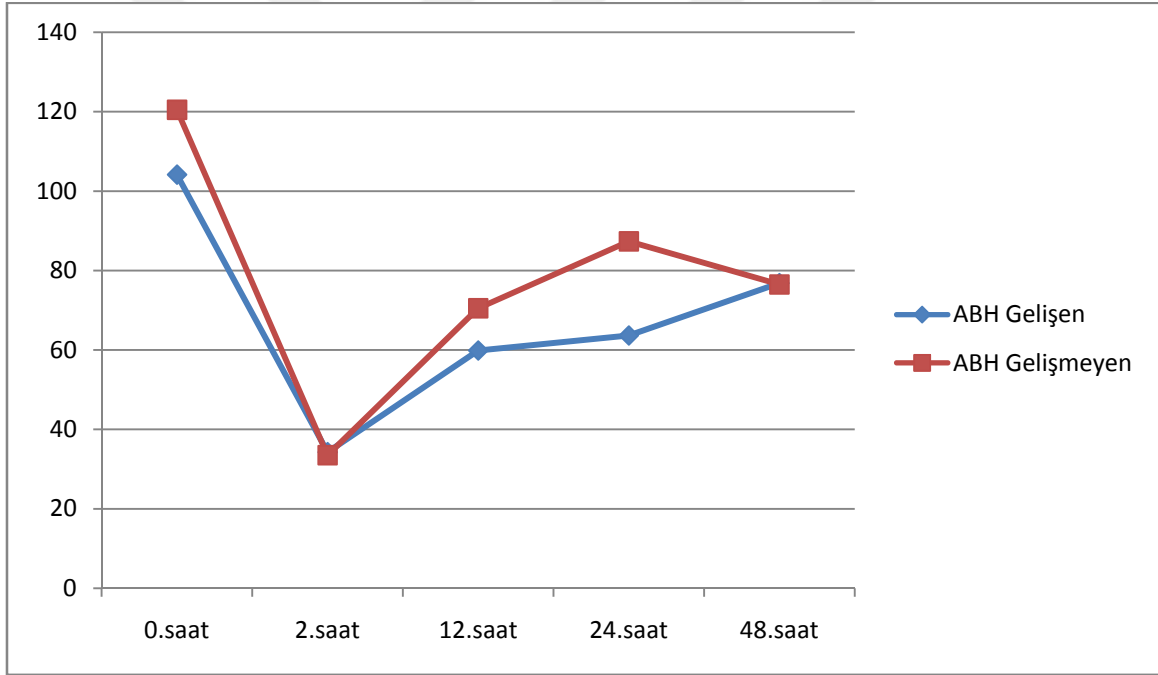
İdrar kreatin 48. Saati ile 0. Saat, 2.saat, 12.saat ve 48.saat arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

İdrar kreatin değerleri ise ölçüm saatlerine bağlı olarak minimum ve maksimum değerleri tablo 6'te gösterilmiştir. Buna göre minimum idrar kreatin düzeyi 6.82 mg/gün, maksimum 359.6 mg/gün olmuştur. ABH gelişen ve gelişmeyen hastaların idrar kreatinin değerleri grafik-4'te gösterilmiştir.

Tablo-6 İdrar kreatin düzeyleri

	Minimum	Maksimum	Mean	Standart sapma
İdrar kreatin 0.saat	6,82 mg/gün	359,60 mg/gün	109,9 mg/gün	70,44563
İdrar kreatin 2.saat	6,84 mg/gün	104,53 mg/gün	34,04 mg/gün	23,61593
İdrar kreatin 12.saat	9,70 mg/gün	164,36 mg/gün	63,63 mg/gün	32,00233
İdrar kreatin 24.saat	14,14 mg/gün	175,16 mg/gün	71,73 mg/gün	35,48812
İdrar kreatin 48.saat	9,33 mg/gün	219,74	76,70 mg/gün	44,89878

Grafik-4 ABH gelişen ve gelişmeyen hastalarda saatlere göre İdrar kreatinin ortalama değerleri



ABH gelişen hasta sayısı 42 kişi (%60) olmuştur. ABH gelişmeyenler ile ABH gelişenler arasında kan netrin ve idrar netrin açısından artan bir değer tesbit edilmesine rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $p>0,005$ ). Bu sonuç bize netrinin spesifik bir ABH belirteci olmadığını göstermiştir.

ABH gelişmeyenler ile ABH gelişenler arasında kan kreatin ve idrar kreatin açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir (Tablo 5).

Tablo-8 ABH gelişmeyenler ile ABH gelişenler arasında istatistiksel değerlendirme

Kan/İdrar kreatin ölçüm saati	P değeri
Kan kreatin 2.saat	p=0,005
Kan kreatin 12.saat	p<0,001
Kan kreatin 24.saat	p=0,001
Kan kreatin 48.saat	p=0.005
İdrar kreatin 24.saat	p=0.001
Kan netrin 0,2,12,24,48.saat	p>0,005
İdrar netrin 0,2,12,24,48.saat	p>0,005

## 5. TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisi tecrübeli cerrahlar ve merkezler tarafından günümüzde rutin olarak yapılmasına rağmen halen postoperatif ABH gibi komplikasyonlar önlenememiş ve tedavisinde zorluklar yaşanmaktadır. Bunun sonucu olarakta mortalite, morbidite artmakta, yaşam kalitesi bozulmakta ve tedavi masrafları artmaktadır. Günümüze kadar birçok araştırmacı bu sorunlar üzerine eğilmiş ve ABH'nin erken belirteçleri araştırılmıştır.

Açık kalp cerrahisi sonrası birçok komplikasyon gelişebilmektedir. Bunlar içinde en sık olarak ritim bozukluğu sonrasında ise daha önceden ABY olarak adlandırılan ABH yer almaktadır ki, ABH sık görülen ciddi bir komplikasyondur (Thadani 1995, Asirvatham 1998, Braunwald 2002, Ellis 1991). Kardiyak cerrahi sonrası ABH gelişme riski %1 ile %30 arasında değişiklik göstermektedir, bu rakamın bu kadar geniş aralıklı olmasının nedeni ABH ve ABY tanımlamasında tam bir görüş birliği oluşmamış olmasıdır (Diabetes Control and Complications Trial Research Group 1993, Cannon 2001, Hamm 1999). Bu hastaların %1-5'inde ciddi boyutlarda ABY gelişir (Acute myocardial infarction in: Braunwald 1980). ABY patogenezi birden fazla yolak içerir. Hemodinamik, inflamatuvar ve nefrotoksik faktörleri kapsar ve herbiri üstüste gelerek ABH oluşturur.

Perioperatif ABH gelişimi açısından riskli hastayı belirlemek önemlidir. Çünkü renal iskemi; koroner, serebral ve diğer vasküler yatak iskemilerinden farklı olarak genellikle sessizdir (Aisen 1980). Bu nedenle ABH erken belirteçleri yıllardır araştırmacılar tarafından araştırılmaktadır.

Arbatlı ve ark. ileri yaş açık kalp cerrahisinde ameliyat sonrası dönemde en sık olarak atriyal fibrilasyon (%21.8) görüldüğünü, bunu takiben böbrek yetmezliği (%16.3), uzamış ventilasyon desteği (%10.9) ve geçici inme (%1.8) geliştiğini bildirmiştir (Arbatlı 2001). Arbatlı ve ark.'nın çalışmasında ortalama hastanede kalış süresi 13 gün olarak bulunmuştur (H, Unal 2001). 937 kişilik ülkemizde yapılan bir çalışmada da; genel olarak ameliyat sonrası komplikasyonlar açısından en sık görülen komplikasyon %17.7 ile ritim bozukluğu, ikinci olarak %9.1 ile böbrek komplikasyonu olmuştur, ayrıca yoğun bakım yatış süresi  $4.3 \pm 5.5$  gün, operasyon sonrası servis yatış süresi  $5.3 \pm 3.4$  gün olarak bulunmuştur (Dagli 2013). Bizim çalışmamızda da hastane kalış süresi 13 gün olarak bulunmuştur ve bu durum literatür ile uyumludur. Ayrıca çalışmamızda açık kalp cerrahisi sonrası ABH %60 olarak bulunmuştur ve bu durum literatür ile uyumlu değildir. Bunun

nedeni ABY ve ABH tanımlamasında tam bir görüş birliğinin olmaması ve araştırmacıların RIFLE ya da AKIN kriterlerine göre ABH tespitini yapmamasıdır. Gerçek ABH tespitinin yapılabilmesi için RIFLE ve AKIN kriterleri göz önüne alınmalıdır.

ABH, postoperatif komorbid durumların içinde en ciddi olanlarından biridir. Çünkü açık kalp cerrahisinden sonra gelişen ABH diyaliz gerektirirse, yoğun bakım ve hastanede yatış süresini artırıp mortalite ve morbiditeyi belirgin olarak etkilemektedir (Rosner 2006).

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 birçok faktörden etkilenir.

Serum kreatinin ve idrar çıkış miktarlarının ABH tanımında yeterli olmadığı gösterilmesi ABH tanısında yeni belirteçlerin araştırılmasını gündeme getirmiştir. İdrar IL-18, KIM-1 (kidney injury molecule), NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) ve sistatin C'nin bu amaçla kullanılmaları önerilmektedir.

Netrin- 1 ile yapılan ilk çalışmalarda, böbrek hasarı olan çeşitli durumlarda, sisplatin, endotoksin, folat toksisiteleri ve iskemi sonrasında birkaç saat içinde yükselmektedir. İskeminin veya bu ilaçların verilmesinin 1-3. saatinde peak değere ulaşır. Halbuki şimdi kullanılan serum kreatin değeri 24 - 48 saatte yükselir. Başlangıç çalışmaları göstermiştir ki; Netrin -1 böbrek hasarı sırasında proksimal tübüler epitelyal hücrelerden salgılanan ve akut böbrek hasarını gösteren bir biomarkerdir (Ganesan 2012) .

Preklinik çalışmalarda Netrin-1' in böbrek tübülerepitel hücrelerinden up-regüle olduğu ve iskemik böbrek hasarı yanı sıra, böbrek hasarının diğer formları sonrası da erken dönemde (1-3 saat içinde) idrarda görünür olduğunu göstermiştir. Daha sonra Ramesh ve ark. tarafından yapılan prospektif çalışmada pediatrik hastalarda kardiyopulmoner baypas cerrahisi (CPB) sonrası idrar netrin-1 düzeyinin yükselip yükselmediği ve ABH'nın erken dönem belirleyicisi olup olmadığı belirlenmeye çalışılmış. Bu çalışmaya 26 AKI gelişen hasta (CPB sonrasında kre %50 den fazla artma) ve yaş cinsiyet açısından benzer 36 hasta dahil edilmiş. Nefrotoksik kullanılan ve önceden renal yetmezliği olanlar dışlanmış. AKI tanısı işlemiden 72 saat sonra kreatin düzeyine bakılarak tanı konmuş. Ancak idrar netrin-1 düzeyi 2.saatte artmış, 6 saatte pik değere ulaşmış ve 48 saatten fazla yüksek kalmış

(Ramesh 2010). Netrin -1 in prediktif değeri CBP sonrasında akut böbrek hasarı sonrası 2, 6, ve 12 saatlerinde sırayla %74, %86 ve 89% olarak gösterilmiştir. Aynı zaman da multivariate analizde netrin düzeyi serum kreatinin artışı, cardio pulmonary bypass süresi, hastanede kalış süresi ve akut böbrek hasarlı gün sayısı ile bağımsız anlamlı ilişkili bulunmuş. Bu alışma göstermiştir ki Netrin-1 CBP sonrası AKI gelişen hastalarda erken prediktif bir belirteçtir.(Ramesh 2010).

Pediyatrik hastalarda Netrin-1 bu umut verici ve yüksek prediktif değeri olmasına rağmen, onun yetişkin hastalar da bir biyolojik olarak kullanılabilirliği henüz bilinmemektedir. Erişkinlerde Netrin-1'in AKI sonrası erken bir biomarker olduğunu gösterir prospektif bir çalışma yoktur. Bununla birlikte random rnekli radyokontrast ajan, ilaa bağlı, sepsis ve iskemik AKI da kontrol gruba göre yüksek Netrin-1 düzeyleri gösterilmiştir (Ramesh 2010-2). Böylece Netrin-1'in evrensel olarak tubuler hasar belirteci olması önerilmiştir. Bu çalışmanın dezavantajı idrar netrin düzeyinin renal yetmezlik geliştikten sonra toplanmasıdır (Ramesh 2012).

Netrin-1 için diğer bir kullanım alanı da transplantasyon hastalarıdır. Böbrek reddi olan hastalardan bir kısmında kısmi iskemik reperfüzyon sonucu gelişir. Greft disfonksiyonu ve nihai organ yetmezliğini de erken dönem dializ endikasyonu için değerli bir belirteç yoktur. Yapılan son çalışmalar böbrek nakli sonrası Netrin-1 düzeyinin anlamlı olduğunu göstermiştir. Nakil sonrası doku fonksiyonu iyi olduğunda serum kreatinin düştüğü görülür buna paralel olarak ta Netrin-1 düzeyinde düşme izlenir 14 gün içinde Netrin-1 idrarda belirlenemez. Bu alışma Netrin-1 greft fonksiyonu ve iyileşmesinde kullanışlı bir belirteç olduğunu göstermiştir (Ramesh 2010-2).

Biz alışmamızda Netrin-1'in 1 ila 3. Saatlerde yükselmesi nedeniyle açık kalp cerrahisi yaptığımız hastalarda, erken dönemde yükselip yükselmediğini ABH için erken dönem belirteç olabilirliğini görmek istedik. Bizim alışmamızda, ABH gelişmeyen hastalar ile ABH gelişen hastalar arasında kanda ve idrarda Netrin-1 düzeyi açısından değerlerde kısmen artış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilememiştir. Bunun nedeni olarak erişkinde Netrin-1'in patofizyolojideki etkisi göz önüne alındığında birçok parametrenin Netrin-1 düzeylerini etkilediğini düşünmekteyiz. Örneğin; hastanın diyabetik olması, enfeksiyon nedeniyle tedavi görmüş olmaları, ileri yaş, multi organ hasarlarının varlığı, geçirilmiş SVO ykleri, nefrotoksik ilaç ve radyokontrast

maddeye maruz kalmış olmaları, komorbid etkenlerin bulunması Netrin-1 düzeylerini etkilediğini düşünmekteyiz. Ayrıca numune saklama koşul ve sürelerinin de süreçte etkisi olduğu kanaatindeyiz. Daha önce yapılmış olan çalışmaların nefrotoksik ajan kullanılmaması yanında, patofizyolojik olarak böbrek hasarı ile karşılaşmamış olan pediatrik vakalarda yapılmış olması Netrin-1'in pediatrik vakalarda AKI için erken dönem böbrek hasarı için belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Ekstrakorporal sirkülasyon renal fizyoloji ve fonksiyonlarda birçok değişikliğe sebep olabilir. Bu değişiklikler non-pulsatil akım, böbreğe olan makro ve mikro emboliler (organik veya inorganik), aortik kros klemp, düşük perfüzyon basıncı, sentrifugal pompa kullanımı, serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkması, hemodilüsyon, dolaşımdaki katekolamin ve inflamatuvar mediatörlerin seviyesinde artış ve de travmatize olmuş eritrositlerden açığa çıkan hemoglobin ile hızlanabilir. Dolayısıyla KPB esnasında böbrek kan akımında ve glomeruler filtrasyonda azalma olurken renal vasküler direnç artar ve ABH ortaya çıkabilir (Castelli 1984, Heeschen 2000, Morrow 1998). Ancak başka bir çalışma modern KPB tekniklerinin renal fonksiyonlar üzerine kötü bir etkisinin olmadığını belirtmektedir (Alpert 2000).

Birçok araştırmada KPB, açık kalp cerrahisi sonrası gelişen ABH için bağımsız ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (Rosner 2006, Weerasinghe 2005, Stallwood 2004, Chukwuemeka 2005, Gamoso 2000, Ryckwaert 2002, Aronson 2007, Conlon 1999, Parwis 2008, Patel 2002). Bu sebeple şimdiye kadar hiçbir tedavi yöntemi geliştirilememiş olan ABH'yı önlemede koroner arter cerrahisinde KPB kullanılmadan yapılan çalışan kalpte koroner baypasın tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür (Jernberg 2002).

Ameliyat öncesi kompanse durumda olan bir kronik böbrek yetmezliğinin belirgin hale gelmesinde KPB'nin olumsuz etkileri başta gelen nedendir (Ostermann 2000). Açık kalp cerrahisinden sonra ABH belirteçleri, hastaya ve uygulanan işleme bağlı olanlar şeklinde ikiye ayrılmıştır. Hastayla ilişkili olanlar arasında; cinsiyet (kadın), kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), DM, periferik damar hastalığı, renal yetmezlik, konjestif kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunun %35'ten düşük olması, acil cerrahi, İABP gereksinimi ve sol ana koroner hastalık yer alırken, prosedüre bağlı olan



faktörler arasında; KPB süresi, kros klemp süresi, hemoliz, hemodilüsyon ve nonpulsatil akım bulunmaktadır (Rosner 2006).

Landoni ve ark. yaptıkları çalışmada, renal disfonksiyonu önlemek için preoperatif dönemde hidrasyonun düzenlenmesi, renal yan etkileri olan medikasyonun eliminasyonu, hemodinamik durumun stabilizasyonu için inotrop veya vazodilatör ajanların kullanımı, asid-baz dengesinin düzeltilmesi gerektiği yönünde görüş bildirmişlerdir (Landoni 2007).

Zhang ve ark. 819 hastalık bir çalışmada, açık kalp cerrahisi yapılan olgularda ABH gelişimini önlemek için renal koruma stratejilerinin anestezi indüksiyonu ile başlayıp postoperatif 48-72 saat kadar devam etmesi olduğunu bildirmişlerdir (Zhang 2008).

Ameliyat sonrası üre ve kreatin değeri yüksek olan hastalarda yaklaşım hastanın hidrate edilerek diürezin artırılması, renal dozda dopamin infüzyonu, KPB sırasında perfüzyon basıncının yüksek tutulması ve çoğu zamanda ameliyat sırası hemofiltrasyon uygulaması olmaktadır. Boldt ve ark.'ı tüm hastalara nonpulsatil akım uyguladıkları araştırmada iki farklı KPB süresinin böbrek işlevine etkisini karşılaştırmıştır (Boldt 2003). Grupları KPB süresi <70 dk ve >90 dk olarak belirleyen araştırmacılar, 90 dakikadan uzun süren KPB süresinin renal işlev hasarını daha fazla oluşturduğu sonucuna varmıştır.

Birçok çalışmada yaşlı popülasyonda ABH daha sık görülmüştür (Ostermann 2000, Tuttle 2003, Puskas 2010, Arom 2000, Koutlas 2000, Kshetry 2000, Ascione 2001, Puskas 2001, Yokoyama 2000, Davit 2002, Arom 2000, Hernandez 2001). Yaşlı popülasyonun renal fonksiyon kaybı ve akut olumsuz değişiklere yeterli dayanıklılığı gösterememe düşüncesi vardır. Bu sebeple kritik dolaşımına başa çıkabilecek renal fonksiyon kabiliyetine sahip olamayabilirler. Bizim çalışmamızda yaş ABH için anlamlı bir risk kriteri olarak değerlendirildi. ABH gelişmeyen hastaların yaş ortalaması  $55.1 \pm 7,6$  iken, ABH gelişen hastaların yaş ortalaması  $62,4 \pm 10,7$ 'dir.

ABH'de renal kan akımı %41 kadar azalabilir (Jernberg 2004). Birçok hayvan modellerinde yapılan araştırmalarda parenteral vazodilatörlerin diyaliz bağımlı ABY'nde mortalite ve morbiditeyi azalttığı, iskemik periyotta kortikomedüller kan akımını düzenlediği ve bu ajanların erken kullanımının nekrotik tübülüs yükünü azalttığı yönünde sonuçlar ortaya çıkmıştır (Gibbons 1997, Ritchie 1995). Birçok meta analizde renal doz dopamin araştırılmış ancak genellikle aynı olumsuz sonuçlara ulaşılmıştır

(Verani 1993). Postoperatif gelişen ABH'nı veya multiorgan disfonksiyonunu önlemek veya tedavi etmek için vazodilatörlerin kullanıldığı birçok çalışmada çelişkili sonuçlar elde edilmiştir.

Bir benzozeğin derivesi olan fenoldopam mesylate güçlü, kısa etkili, alfa-1 reseptör agonistidir, sistemik vasküler rezistansı düşürürken aynı zamanda böbrek kan akımını artırır. Bu farmokolojik ajanın kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABY'ni önleme ve tedavi etmekte faydalı olduğuna dair görüş bildiren çalışmalar mevcuttur (Cheitlin 2003, Fraker 2002). İki meta-analiz, mortaliteyi ve ciddi ABY gelişmiş veya major cerrahi ve kardiyak cerrahiye giden hastalarda dializ ihtiyacını azalttığını bildirmiştir (Udelson 2002, Wilkins 1971). Ancak başka bir çalışma, düşük doz ve kısa tedavi süresinde etkisiz olarak değerlendirmiştir (Kemp 1967).

KPB ve kardiyolojik arrest, böbreğin de içinde bulunduğu birçok organda hasara yol açan serbest oksijen radikallerinin açığa çıkmasına neden olur. Oksidatif stres N-asetilsistein (NAC) tarafından azaltılabilir. Küçük randomize bir çalışma, KPB esnasında ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin NAC tarafından ortadan kaldırılarak renal fonksiyonları koruduğu yönünde görüş bildirmiştir (Detre 1975). Haase ve ark. (Austen 1975) ABY için yüksek risk taşıyan 60 hastada yüksek doz NAC tedavisi uygulamışlar ancak plasebodan daha etkili olmadığını görmüşler. Yine bazı çalışmalar NAC için postoperatif renal disfonksiyonu önlemediği yönünde görüş bildirmişlerdir (ACC/AHA Guidelines for CABG Surgery 1999, Rao 1996, Ganon 2001).

## 6. SONUÇLAR

Açık kalp cerrahisi sonrası gelişen ABH'yı erken dönemde tespit edip önlemek ve tedavi etmek için görüldüğü gibi birçok değişik teknikler ve medikasyon kullanılmıştır. Araştırmacılar birçok biyokimyasal belirteç bulmuşlardır. Ancak halen bir görüşbirliği söz konusu değildir.

Yoğun bakımdaki gelişmelere ve diyaliz uygulanmasına rağmen açık kalp cerrahisi sonrası gelişen ABH'nin neden olduğu mortalite halen gözardı edilemeyecek kadar yüksektir. Bu sebeple araştırmalar böbrek hasarının komplikasyonlarını tedavi etmekten çok erken dönemde ABH belirteçlerini tespit edip bu komplikasyonlardan korunmaya yönelmelidir (Rosen 1992).

Netrin-1'in patofizyolojideki etkisi göz önüne alındığında bir çok parametrenin Netrin-1 düzeylerini etkilediğini düşünmekteyiz ve erişkinde erken dönem ABH belirteci olması yönünde daha fazla araştırmaya gerek vardır.

## 7. KAYNAKLAR

ACC/AHA Guidelines for CABG Surgery, JACC Vol.34,No.4,1999

ACC/AHA Guidelines for CABG Surgery. J Am. Coll. Cardiol.1999;34:1262-1347

ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with Valvular Heart Disease. J Am. Coll. Cardiol. 2006;48:23-64.

Acute myocardial infarction in: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds: Heart Disease, A textbook of Cardiovascular medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005, 1134.

Aisen P, Listowsky I. Iron transport and storage proteins. Ann Rev Biochem 1980; 49: 357-93.

Alpert JS, Thygesen K, Antman EM, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000;21:1502–1513

Antman E et al. Myocardial infarction redefined A consensus document of the joint European Society of Cardiology /American of cardiology comitte for the redefinition of myocardial infarction.

Arbatli H, Unal M, Demirsoy E, Tansal S, Yağın N, Tükenmez F, et al. Coronary bypass surgery in octogenarians. [Article in Turkish] Anadolu Kardiyol Derg 2001;1:156-63.

Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Janey PA, Petersen RJ. Safety and efficacy of off-pump coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 2000; 69: 704–10.40

Arom KV, Flavin TF, Emery RW, Kshetry VR, Petersen RJ, Janey PA. Is low ejection fraction safe for off-pump coronary artery bypass operation? Ann Thorac Surg 2000; 70: 1021–25.

Aronson S, Fontes ML, Miao Y, et al. Risk index for perioperative renal dysfunction/failure. Circulation 2007; 115: 733–42.

- Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al. Economic outcome of off pump coronary artery bypass surgery: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 2237–42.
- Asirvatham S, Sebastian C, Thadani U. Choosing the most appropriate treatment for stable angina. *Safety considerations Drug Saf.* 1998 Jul;19(1):23–44
- Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association *Circulation.* 1975 ;51(4 Suppl):5–40. 1002
- Bakalım T. Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Sık Karşılaşılan Komplikasyonlar. Ed. Duran E. *Kalp Ve Damar Cerrahisi.* 1. baskı. İstanbul Çapa Tıp Kitabevi;2004,1151-1162
- Ben-David B, Stahl S. Prognosis of intraoperative brachialplexus injury: areview of 22 cases. *Br J Anaesth* 1997;31:217-22.
- Bilge Çelebioğlu, Esra Özer, *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35: 18-26
- Body SC. Coagulation and inflammation polymorphism: impact on cardiovascular outcomes. In: Spiess BD, ed. *The relationship between coagulation, inflammation, and endotheliuma pyramid towards outcome. A Society of Cardiovascular Anesthesiology monograph.* Philadelphia: JB Lippincott, 2000:191–223.
- Boldt J, Brenner T, Lehmann A, Suttner SW, Kumle B, Isgro F. Is kidney function altered by the duration of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2003;75:906-12.
- Borst C, Jansen EWL, Tullekan CAF, et al. Coronaryartery Bypass grafting without CPB and without interruption of native coronary flowusing anovel anostomosis site restraining device. *J American College of Cardiology.*1996;27: 1356-1364.
- Bourgeois BFD, Donath A, Paunicr L, Rouge J-C. Effects of cardiacsurgery on renalfunctions in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:283
- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, Jones RH, Kereiakes D, Kupersmith J, Levin TN, Pepine CJ, Schaeffer JW, Smith EE 3rd, Steward DE, Theroux P, Gibbons RJ, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Smith SC Jr; American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment

elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74.

Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879–1887.

Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1984; 76:4

Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; ACC; AHA; ASE. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr.* 2003 Oct;16(10):1091–110

Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, Cook EF, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: reoperative renal risk stratification. *Circulation* 1997; 95: 878–84

Chukwuemeka A, Weisel A, Maganti M, et al. Renal dysfunction in high risk patients after on-pump and off-pump coronary artery bypass surgery: a propensity score analysis. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 2148– 53.

Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 1158–62.

Corwin HL, Sprague SM, DeLaria GA, Norusis MJ: Acute renal failure associated with cardiocoperations. A case-control study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989;98:1107

Dağlı, Mustafa. (2013). Kliniğimizde Ocak 2007-Ocak 2012 tarihleri arasında yapılmış olan aorta koroner baypas ameliyatlarının değişik yönlerden değerlendirilmesi, Yüksek Lisans Tezi, NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ Meram Tıp Fakültesi, Konya.

- Davit S, Senkaya I, Ercan AK, Kan II, Ozkan H. Is 100% beating heart coronary by-pass justified ?  
Cardiovasc Surg 2002; 10: 579-85.
- Detre KM, Wright E, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary  
angiograms. Circulation. 1975 Dec;52(6):979-86
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of  
diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin  
dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research  
Group. N Eng J Med 1993; 329: 977-86
- Dixon FE, Genton E, Vacek JL, Moore CB, Landry J. Factors predisposing to supraventricular  
tachyar rhytmias after coronary artery bypass grafting. Am JCardiol 1986;58:476-8.
- Duran E. Dünyada Kalp Damar Cerrahisinin Tarihçesi. Ed. Duran E. Kalp Ve Damar Cerrahisi. 1.  
baskı. İstanbul Çapa Tıp Kitabevi,2004:3.
- Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction.  
Circulation 1991: 83 ; 1107-1109.
- Fraker TD Jr, Fihn SD; 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee; American College of  
Cardiology; American Heart Association, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J,  
Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV et al.  
J Am Coll Cardiol. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines  
for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American  
College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines  
Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the anagement of  
patients with chronic stable angina. 2007 Dec 4;50(23):2264-74
- Gaer JAR, Shaw ADS, et al. Effect of cardiopulmonary bypass on gastrointestinal perfusion and  
function. Ann Thorac Surg 1994; 57:371-374
- Gailiunas P Jr, Chawla R, Lazarus JM, Cohn L, Sanders J, Merrill JP: Acute renal failure following  
cardia coperations. J Thorac Cardiovasc Surg 1980;79:241
- Galletti PM. Cardiopulmonary bypass: a historical perspective. Artif Organs 1993; 17: 675-686.
- Gamoso MG, Phillips-Bute B, Landolfo KP, et al. Off-pump versus onpump coronary artery  
bypass surgery and postoperative renal dysfunction. Anesth Analg 2000; 91: 1080-1084.

- Ganon WF, Energy, Balance, Metabolism and Nutrition, Carbohydrate metabolism. Ganon W, ed. In; Review of Medical Physiology New York: Mc Graw Hill, 2001:278–84.
- Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 37: 171.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):345–54.
- Groeneveld AB, Jansen EK, Verheij .Mechanisms of pulmonary dysfunction after on-pump and off-pump cardiac surgery: a prospective cohort study. *JCardiothorac Surg* 2007 Feb. 14;2(1):11.
- Hall TS, Brevetti GR, Skoultchi AJ, et al. Reexploration for haemorrhage following open heart surgery differentiation on the causes of bleeding and the impact on patient outcomes. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 7:352-357.
- Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;340:1623–1629.
- Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable angina Refractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1535–1542.
- Hernandez F, Cohn W, Baribeau Y, et al. In-hospital outcomes of offpump versus on-pump coronary artery bypass procedures: A multicenter experience. *AnnThorac Surg* 2001; 72: 1528-31.
- Jernberg T, Lindahl B, James S, Larsson A, Hansson LO, Wallentin L. Cystatin C: a novel predictor of outcome in suspected or confirmed non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2004;110: 2342–2348.



- Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:437–445.
- Keçeligil T H. Erişkin Kalp Cerrahisi Sonrası Yoğun Bakım. Ed. Duran E. Kalp Ve Damar Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul Çapa Tıp Kitabevi;2004,1135
- Kemp HG, Evans H, Elliott WC, Gorlin R Diagnostic accuracy of selective coronary cinearteriography *Circulation*. 1967 Oct;36(4):526–33
- Kouchoukos N, Blackstone E, Doty D, Hanley F, Karp R (eds). *Cardiac surgery*. 3rd edition. Pennsylvania: Churchill Livingstone; 2003.
- Koutlas TC, Elbeery JR, Williams JM, et al. Myocardial revascularization in the elderly using beating heart coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2000; 69 :1042–7.
- Kshetry VR, Flavin TF, Emery RW, Nicoloff DM, Arom KV, Petersen RJ. Does multivessel, off-pump coronary artery bypass reduce
- Landoni G, Bove T, Crivellari M, Poli D, Fochi O, Marchetti C, Romano A, Marino G, Zangrillo A. Acute renal failure after isolated CABG surgery: six years of experience. *Minerva Anesthesiol* 2007; 73: 559-65.
- Ly A, Nikolaev A, Suresh G, Zheng Y, Tessier-Lavigne M, Stein E. DSCAM is a netrin receptor that collaborates with DCC in mediating turning responses to netrin-1. *Cell*. 2008; 133:1241–54.[PubMed: 18585357]
- 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
- Mills SA. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1296-1299
- Mori A, Watanabe K, Onoe M. Regional blood flow in liver, pancreas and kidney during cardiopulmonary bypass. *ArcSurg*. 1988;1124:458-9
- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1460–1465.

Nerime Soybir [http:// www.perfuzyon.org.tr /CPB.htm](http://www.perfuzyon.org.tr/CPB.htm) 22/10/2007

Ostermann ME, Taube D, Morgan CJ, Evans TW. Acute renal failure following cardiopulmonary bypass: a changing picture. *Intensive Care Med* 2000;26:565-71.

Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-44.

Parwis M, Soeren W, Matthias T, Ulf H, Eva K.A, Gunther M, Andreas K, Thomas P, Heinz J, Stefan H.R. Coronary artery bypass surgery and acute kidney injury-impact of the off-pump technique. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2853-60.

Patel NC, Grayson AD, Jackson M, Au J, Yonan N, Hasan R, et al. The effect off-pump coronary artery bypass surgery on in-hospital mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 255-260.

Postoperative morbidity. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1725–31.

Puskas JD, Mack MJ, Smith CR. On-pump versus off-pump CABG. *N Engl J Med* 2010; 362: 853-4.

Puskas JD, Thourani VH, Marshall JJ, et al. Clinical outcomes, angiographic patency and resource utilization in 200 consecutive offpump coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg* 2001; 71: 1477–84.

Ramesh G, Krawczeski CD, Woo JG, Wang Y, Devarajan P. Urinary netrin-1 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5:395401. [PubMed: 20007677]

Ramesh G, Kwon O, Ahn K. Netrin-1: A novel universal biomarker of human kidney injury. *Transplant Proc.* 2010; 42:1519–22. [PubMed: 20620466]

Ramesh G, Role of Netrin-1 Beyond the Brain: From Biomarker of Tissue Injury to Therapy for Inflammatory Diseases NIH Public Access 2012 September ; 2(3): 202–208.

Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Ikonomidis JS, Christakis GT, David TE. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:38- 1.53.  
Del Balzo UH

- Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)--developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology *J Nucl Cardiol*. 1995 Mar- Apr;2(2 Pt 1):172-92.
- Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 19-32.
- Ryckwaert F, Boccard G, Frappier JM, et al. Incidence, risk factors and prognosis of a moderate increase in plasma creatinine early after cardiac surgery. *Crit Care Med* 2002; 30: 1495-98.
- Sakorafas GH, Tsiotos GG. Intra abdominal complications after cardiac surgery. *Eur J Surg* 1999;165:820-827.
- Sarıbülbül O. Açık Kalp Makinası, Ekstrakorporeal Dolaşım. Ed. Duran E. Kalp Ve Damar Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul Çapa Tıp Kitabevi, 2004:1047.
- Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, Mirzayan C, Jessell TM, Tessier-Lavigne M. The netrins define a family of axon out growth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. *Cell*. 1994;78:409-24. [PubMed: 8062384]
- Solak H, Görmüş N. Ekstrakorporeal dolaşımın komplikasyonları. Editörler: Solak H, Görmüş N. Ekstrakorporeal dolaşım. İstanbul. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005:77-97.
- Stahle E, Tammelin A, Bergström R, et al. Sternal wound complications incidence, microbiology and risk factors. *Eur J Card Thorac Surg* 1997;11:1146-1153.
- Stallwood MI, Grayson AD, Mills K et al. Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 968-72.
- Stephenson L Wi. History of Cardiac Surgery. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw Hill, 2003:3-29
- Stephenson L. History of cardiac surgery. In: Cohn LH (ed). *Cardiac surgery in the adult*. 3rd edition. Pennsylvania: McGraw-Hill; 2007. 3-28.
- Telli A, İslamoğlu F, Uç H. Aort Kapak Hastalıkları Ve Cerrahisi. Ed. Duran E. Kalp Ve Damar Cerrahisi. 1. baskı. İstanbul Çapa Tıp Kitabevi, 2004:1183.

- Thadani U, Chohan A. Chronic stable angina pectoris. Strategies for effective drug therapy. *Postgrad Med.* 1995 Dec;98(6):175–6, 179–83
- Thorwald J (ed). *The century of the surgeon*. 2nd edition. New York: Bantam Books; 1963.
- Tuttle KR, Worrall NK; Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of acute renal failure after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 76-83.
- Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700.
- Verani MS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging *Curr Probl Cardiol.* 1993 Aug;18(8):481–525.
- Weerasinghe A, Athanasiou T, Al-Ruzzeh S et al. Functional renal outcome in on-pump and off-pump coronary revascularisation: a propensity-based analysis. *Ann Thorac Surg* 2005; 79: 1577–83.
- Wilkins DT, Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R Coronary collateral circulation *N Engl J Med.* 1971 Aug 5;285(6):352–3.
- Williams DH: Stab wound of the heart, pericardium-Suture of the pericardium-Recovery-Patient alive three years afterward. *Med Record* 1897;p 1-8.
- Williams ME, Rosa RM: Hyperkalemia: Disorders of internal and external potassium balance. *J Intens Care Med* 1988;3:52
- Yokoyama T, Baumgartner FJ, Ghiessari A et al. Off-pump versus onpump coronary bypass in high-risk subgroups. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 1546–50.
- Yüksel M, Yağdı T, Engin Ç. Mitral Kapak Tamirleri. Ed. Duran E. *Kalp Ve Damar Cerrahisi*. 1. baskı. İstanbul Çapa Tıp Kitabevi,2004:1203.
- 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;107:1489–95

Zanet BL, Moser N, Cohen LS. Yale University School of Medicine Heart Book. In: Baldwin JC, Eleftheriades JA, Kopf GS (eds). Heart surgery. New York: Hearst Books; 1992. 313-29.

Zhang W, Gu T, Diao C, Zhang Y, Wang C, Fang Q, Wang H. Comparison of transient changes in renal function between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting. Chinese Medical Journal 2008; 121: 1537-42.

Zipes DP. Specificarrhythmias: Diagnosis and treatment. In: Braunwald E, ed. Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992:682

