

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**İZOLE KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ YAPILAN
HASTALARDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
MİYOKARD HASARINI TESPİT İÇİN KULLANIMI VE
POSTOPERATİF SÜREÇLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. CANER YAŞAR

SAMSUN-2014

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**İZOLE KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ YAPILAN
HASTALARDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN
MİYOKARD HASARINI TESPİT İÇİN KULLANIMI VE
POSTOPERATİF SÜREÇLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. CANER YAŞAR

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.HASAN TAHSİN KEÇELİGİL

SAMSUN-2014

TEŞEKKÜR

Beni bu günlere getiren, büyüten, annem ve babama,

Hayatına dahil olduğumdan bu yana varlığıyla beni daima destekleyen, zorlu asistanlık eğitimim boyunca benden her zaman olduğu gibi desteğini esirgemeyen sevgili eşim Figen'e, hayat ve neşe kaynaklarım, kuzularım Alper, Nehir ve Irmak'a,

Bu süreçte kendilerinden çok şey öğrendiğim, mesleki ufkumu genişleten hocalarım, Prof. Dr. Ferișat KOLBAKIR, Prof. Dr. Hasan Tahsin KEÇELİGİL, Prof. Dr. Mehmet Kamil GÖL, Prof. Dr. Mustafa Kemal DEMİRAG, Doç. Dr. Muzaffer BAHÇIVAN, Yrd. Doç. Dr. Murat Semih YÜCEL'e sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Birlikte asistanlıkta yaptığımız ve uzmanlığı sürecinde de desteklerini bizden esirgemeyen Op. Dr. Ali YÜKSEL ağabeyimize,

Tezimin laboratuvar çalışmalarında desteklerinden dolayı Prof. Dr. Abdülkerim BEDİR hocama,

Yoğun bakım ve serviste birlikte çalıştığımız, bizlere her zaman destek olan tüm personel ve hemşire arkadaşlarıma,

Birlikte eğitim aldığımız asistan arkadaşlarım ve ağabeylerime sonsuz teşekkür ederim.

Dr.Caner YAŞAR

Bu araştırma projesi Ondokuz Mayıs Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığınca PYO. TIP. 1904.13.032 numarası ile desteklenmiştir

İÇİNDEKİLER:	SAYFA NO:
TEŞEKKÜR VE DESTEKLEYEN KURULUŞ	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO VE GRAFİK LİSTESİ	IV
RESİM LİSTESİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VII
ABSTRACT	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Kardiyopulmoner Baypas	2
2.1.1. Tarihçe	2
2.2. 2 Kalp Akciğer Makinesi	3
2.1.3.Kalp Akciğer Makinesinin kullanımına bağlı gelişen	
Komplikasyonlar	7
2.1.4. Kardiyopulmoner Baypasın organ ve dizgeler üzerindeki	
patolojik sonuçları	7
2.2. Miyokard metabolizması ve İskemi Reperfüzyon hasarı	12
2.2.1. Myokard metabolizması	12
2.2.2. İskemi ve anaerobik metabolizma	12
2.2.3. Reperfüzyon hasar mekanizmaları	13
2.2.4. İskemi reperfüzyon hasarının Kalp üzerine etkileri	17
2.3. Miyokard hasarını belirleyen biyokimyasal maddeler	18
2.3.1. Miyoglobin	19
2.3.2. Kreatinin Kinaz	19
2.3.3. Kardiyak Troponinler	19
2.3.4. İskemi Modifiye Albumin	20
3. HASTALAR VE YÖNTEM	21

3.1. Hasta seçimi	21
3.2. Hastaların hazırlanması ve anestezi protokolü	22
3.3. Cerrahi prosedür	22
3.4. Kan örneklerinin alınması ve laboratuvar analizi	23
3.5. İstatistiksel analiz	23
4. BULGULAR	25
5. TARTIŞMA	32
6. SONUÇLAR	36
7. KAYNAKLAR	37

TABLO ve GRAFİK LİSTESİ

Tablo 1. Grupların demografik ve operasyon bilgileri

Tablo 2. Hastalarda gelişen karmaşıklar

Grafik.1. Tüm hastaların seri İMA ölçümleri

Grafik.2. Tüm hastaların seri troponin I ölçümleri

Grafik.3. Gruplar arası İMA değerleri

Grafik.4. Gruplar arası troponin I değerleri

RESİM LİSTESİ

Resim1. Kalp Akciğer Makinesi şematik görünüm

KISALTMALAR

ABY	: Akut Böbrek Yetmezliği
ACT	: Activated Clotting Time, Aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı
AF	: Atriyal Fibrilasyon
AKK	: Aortik Kros Klemp
AKS	: Akut Koroner Sendrom
ARDS	: Adult Respiratuar Distress Sendromu
ASD	:Atriyal Septal Defekt
ATP	:Adenozin Tri Fosfat
Ca	: Kalsiyum
CK	: Kreatin Kinaz
cTnT	: Kardiyak Troponin T
CTnI	: Kardiyak Troponin I
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EKG	: ElektroKardiyoGrafı
ĞİS	: Gastro İntestinal Sistem
HFABP	: Heart-type fatty acid binding protein, Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein
İABP	: İnter Aortik Balon Pompası
İMA	: İskemi Modifiye Albumin
KABG	: Koroner Arter Baypas Greftleme
KAM	: Kalp Akciğer Makinesi
KF	: Kreatin Fosfat
KK	: Kros Klemp
KKY	: Konjestif Kalp Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KPB	: Kardiyolo Pulmoner Baypas
LİMA	: Sol İnternal Mamarian Arter
MI	: Miyokardiyal İnfarktüs
MVO2	: Myocardial Volume Oxygen, miyokardiyal oksijen tüketimi
Na	: Sodyum
Na-K/ATPaz	: Sodyum-Potasyum/Adenozintrifosfataz
NO	: Nitrik Oksit
PAF	: Platelet Activating Factor, Platelet aktive edici faktör

PDA : Patent Duktus Arteriozus
SOR : Serbest Oksijen Radikalleri
VF : Ventriküler Fibrilasyon
VSD : Ventriküler Septal Defekt

İZOLE KORONER ARTER BAYPAS CERRAHİSİ YAPILAN HASTALARDA İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN DÜZEYLERİNİN MİYOKARD HASARINI TESPİT İÇİN KULLANIMI VE POSTOPERATİF SÜREÇLE İLİŞKİSİ

ÖZET

Amaç: Kardiyopulmoner baypas (KPB) süresince; anormal perfüzyon kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon (VF), yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner emboli, katekolaminlerin salınımı, aortik kross-klemp (AKK), reperfüzyon hasarına bağlı olarak yapılan tüm kardiyak cerrahi prosedürlerinde değişen derecelerde miyokardiyal hasar gözlenmektedir. Kalp kası hasarını peroperatif belirlemek için pek çok çalışmalar yapılmış ve biyokimyasal olarak birçok belirteç saptanmıştır, miyogloblin ve kardiyak troponinler en çok kullanılan biyobelirteçlerdir. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Heart Type Fatty Acid Binding Protein (HFABP), İskemi Modifiye Albumin (İMA) gibi biyobelirteçlerin de miyokard hasarını oldukça erken dönemde saptadığı belirtilmiştir. Bu çalışmadaki amacımız izole koroner arter baypas cerrahisi yapılan hastalarda İMA düzeylerinin miyokard hasarını tayin için kullanımı ve bu düzeylerin postoperatif sürece etkilerinin belirlenmesidir.

Hastalar ve Yöntem: : Bu prospektif çalışma Temmuz 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde KPB ile elektif koroner arter baypas cerrahisi uygulanan 30 hasta üzerinde yapıldı. Hastalar postoperatif dönemde gelişen komplikasyonlara göre iki gruba ayrıldı. Grup I (Komplikasyon gelişen): Postoperatif dönemde aritmi, peroperatif MI, yüksek doz inotrop kullanımı, uzamış entübasyon ihtiyacı olan hastalar. Grup II (Komplikasyon gelişmeyen): Postoperatif dönemde komplikasyon gelişmeyen. Bütün hastalardan, İMA ve troponin ölçümleri için 7 farklı zamanda arteriyel hattan kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin alınma zamanları; anestezi indüksiyonu öncesi (T1), aortik kross-klemp konulunca (T2), aortik kross-klemp kaldırıldıktan sonra (T3), operasyon sonrası 1. saat (T4), operasyondan 6 saat sonra (T5), operasyondan 12 saat sonra (T6), operasyondan 24 saat sonra (T7) idi. Alınan kan örnekleri, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek -80°C'de saklandı ve bütün örnekler

tamamlandıktan sonra İMA değerleri çalışıldı. Troponin değerleri kan alınca Acil biyokimya laboratuvarında çalışıldı. İMA seviyeleri (İU/ml) standart ELISA kitleri (Cusabio Human İMA Elisa kit, Wuhan Hi-tech Medical Devices Park, P.R.China) kullanılarak hastanemiz Biyokimya anabilim dalınca çalışıldı ve sonuçlar IU/ml olarak hesaplandı. Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler ortalama \pm standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplararası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon T testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon için Spearman korelasyon testi yapıldı. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise Ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Tüm hastaların seri İMA ölçümlerinin karşılaştırılmasında İMA düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur. KK konulmasından sonra alınan kandan ölçülen değerler yükselmeye başlamış ve KK kaldırılmasından hemen sonra alınan örnekte pik değerine ulaşmıştır. 1. saat sonunda düşmeye başlamış ancak 24 saat boyunca bazal seviyelerine inmemiştir. Grup 1 ve 2 İMA ölçümleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Hemorajik komplikasyon gelişen hastaların İMA değerleri arası fark bulunamamıştır. AF gelişen hastaların İMA değerleri arası fark bulunamamıştır. Entübasyonu uzayan hastaların İMA değerleri arası fark bulunamamıştır. Yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleriyle İMA arasında ilişki bulunamamıştır. Reoperasyona alınan hastaların İMA7 ölçümleri arası, yüksek doz inotrop kullanan hastaların İMA 7 ölçümleri arası, peroperatif Mİ hastalarının İMA6 ölçümleri arası, ex olan hastaların İMA2ve7 ölçümleri arası fark saptanmıştır.

Sonuçlar: Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda literatür ile uyumlu olarak İMA değerlerinin postoperatif dönemde troponin I'ya göre daha erken yükseldiği ve daha erken düşmeye başladığı ve iskemi reperfüzyon hasarını gösterdiği görülmüştür. Buna ek olarak yapılan çok az sayıdaki çalışma ile birlikte postoperatif erken dönem sonuçlar ile ilgili kesin kanaate verecek sonuçlar elde edilememiştir. Bunun nedenleri; çalışma grubunun ve değerlendirilen parametrelerin sayısının az oluşudur. Postoperatif erken sonuçlar ile ilişkisinin olup olmadığının kararına varmak için yapılan çalışmalar henüz yetersizdir, daha geniş ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunun kanaatindeyiz.

Anahtar Kelimeler: : İskemi Modifiye Albumin, Koroner Arter Baypas operasyonu, Miyokard hasarı

EVALUATING MYOCARDIAL DAMAGE WITH ISCHEMIA MODIFIED ALBUMIN LEVELS IN ISOLATED CORONARY ARTERY BYPASS SURGERY PATIENTS AND CORRELATION WITH POSTOPERATIVE PERIOD

Abstract:

Objective: During Cardiopulmonary bypass varying degrees of myocardial damage occurs at all types of cardiac surgery procedures depending on; abnormal perfusate composition, persistent ventricular fibrillation, insufficient myocardial perfusion, ventricular distension, ventricular collapse, coronary embolism, aortic cross-clamp, catecholamines and reperfusion damage. Many studies have been made to determine preoperatively myocardial damage and various biomarkers determined. Myoglobin and cardiac troponins are the most widely used biomarkers to determine myocardial damage. Recent studies have shown that biomarkers such as Heart Type Fatty Acid Binding Protein, ischemia Modified Albumin (IMA) detect myocardial damage quite early. The aim of this study is, using the IMA levels of patients who underwent isolated CABG for determination of myocardial injury and to determine the effects of these levels postoperative period.

Patients and methods: This prospective study performed on 30 patient, who underwent elective coronary artery bypass surgery at Ondokuz Mayıs University Faculty of medicine, Cardiovascular Surgery Clinic between July 2013 and January 2014. The patients were divided into two groups according to the developing complications in the postoperative period. Group I (Complications developed): use of high doses inotropic agents, perioperative MI, arrhythmias, prolonged intubation. Group II (without Complications): Patients without those complications in the postoperative period. From all patients, blood samples taken from arterial line in 7 different time for IMA and troponin measurements. Times of blood samples are; prior to the induction of anesthesia (T1), the insertion of the aortic cross-clamp (T2), aortic cross-clamp is removed (T3), 1. hour after the operation (T4), 6 hours after the operation (T5), 12 hours after the operation (T6), 24 hours after the operation (T7). Blood samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 minutes and stored at -80 ° C. After collecting all blood samples IMA values were studied. Troponin values are studied at Emergency laboratory immediately after the blood samples taken. IMA levels were studied by Department

of Biochemistry at the hospital using standard ELISA kits (Cusabio, Human IMA Elisa kit, Wuhan hi-tech Medical Devices Park, P.R.China) and results are given in IU/ml. The data obtained from the study were analyzed by the software SPSS 15.0. Datas were expressed as mean \pm standard deviation, number and percent. In comparisons between groups Mann-Whitney U test, intra-group comparisons Wilcoxon T test were used. For the correlation between data Spearman correlation test was used. The Chi-square test was used for data which obtained from count. Statistical significance level for all tests are considered to be 0.05 $p <$.

Findings: The comparison of serial measurements of all patients IMA levels, there was significant difference between the levels of IMA. The IMA values start to increase with the sample T2 and reached peak values at the sample T3. Began to decrease at sample T4 but it doesn't reached basal levels at the end of 24 hours. There were no significant difference between Group 1 and 2 IMA values. There were no significant difference between IMA levels of hemorrhagic complications occurred patients and others. There were no significant difference between IMA levels of AF developed patients and others. There was no correlation between IMA levels and ICU or hospital stay. There was significant difference between T7 IMA levels of patients who underwent reoperation and patients using high-dose inotropes and the others. There was significant difference between T6 IMA levels of perioperative MI and the other patients levels. There was significant difference between T2, T7 IMA levels of two patients who died during postoperative period and the other patients.

Results: In line with the data obtained from this study in accordance with the literature, postoperative IMA levels rise earlier and started to fall earlier then troponinI levels and showed ischemia-reperfusion damage. In addition, with a few study in literature we can not obtained clear outcomes about early postoperative usage of IMA levels. The reasons for this is the small numbers of evaluated parameters and patient group. For evaluating of correlation between IMA levels and postoperative outcomes the number of studies is not enough. We believe that wider and a number of studies are needed.

Key Words: Ischemia Modified Albumin, Coronary Artery Bypass operation, Myocardial damage

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Açık kalp cerrahisi, özellikle 1950 yılından sonra kalp-akciğer baypasındaki (kalp-akciğer yangeçisi, KPB) gelişmelere paralel olarak hızla yaygınlaşmış ve cerrahi başarı artmıştır. Diğer cerrahilerden farklı olarak açık kalp cerrahisinde sadece cerrah ve tecrübesi değil kalp-akciğer pompası da başarıyı etkileyen etmenlerden birisidir. Ameliyat sahasının kansız ve hareketsiz olmasını sağlayarak optimum koşulların oluşumuna katkı sağlayan pompanın başta korumakla yükümlü olduğu kalp ve diğer organ dizgeleri üzerine yan etkileri de mevcuttur. İdeal bir pompanın kalbin görevini fizyolojik koşullara en yakın düzeyde devam ettirmesi gerekmekte ve aynı zamanda kalbin devre dışı kaldığı dönemde diğer farmakolojik ajanlarla birlikte kalbi en iyi şekilde koruması beklenmektedir. Ancak kalp-akciğer pompasının kullanılmasının kaçınılmaz sonucu olarak kalp kası değişen düzeylerde bu süreçten etkilenmekte ve ameliyat sonrası dönemi etkilemektedir. Bu etkilenmeyi en erken dönemde saptayıp, müdahalede bulunmak, bu cerrahinin sonuçlarını doğrudan etkileyecek ve başarıyı arttıracak bir etmendir.

Kalp-Akciğer Yangeçisi süresince; anormal perfüzyon kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon (VF), yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner tıkanıklık, katekolaminlerin salınımı, aortik kross-klamp (AKK), reperfüzyon hasarına bağlı olarak yapılan tüm kardiyak cerrahi prosedürlerinde değişen derecelerde miyokardiyal hasar gözlenmektedir. Kalp kası hasarını peroperatif belirlemek için pek çok çalışmalar yapılmış ve biyokimyasal olarak birçok belirteç saptanmıştır, miyogloblin ve kardiyak troponinler en çok kullanılan biyobelirteçlerdir (1-3). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Heart Type Fatty Acid Binding Protein (HFABP), İskemi Modifiye Albumin (İMA) gibi biyobelirteçlerin de miyokard hasarını oldukça erken dönemde saptadığı belirtilmiştir (4,5). Bu çalışmadaki amacımız, izole koroner arter baypas cerrahisi yapılan hastalarda İMA düzeylerinin miyokard hasarını tayin için kullanımı ve bu düzeylerin postoperatif sürece etkilerinin belirlenmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 KARDİYOPULMONER BAYPAS

2.1.1 TARİHÇE

Açık kalp cerrahisinde ameliyat sahasının kansız ve hareketsiz olması cerrahinin süresinde ve başarısında önemli bir etmendir. Bu şartların sağlanması için, dolaşımın fizyolojik koşullar kadar durağan olmasa da, sürdürülerek gerekli cerrahi şartların sağlanması için kalp ve akciğerin devre dışı bırakılıp kalp-akciğer makinesi ile dolaşımın sağlanmasına Ekstra-Korporeal Dolaşım, yapılan işleme ise Kalp-Akciğer Yangeçişi denir.

İzole organların perfüzyonuyla ilgilenen fizyologlar bu amaçla kanın oksijenlenmesini sağlayacak bir dizgeye gereksinim duymuşlardır. 1885’de Von Frey Kalp-Akciğer Makinasının (KAM) karakteristik özelliklerini içeren bir cihaz dizayn ederek köpeklerin ekstremitelerini perfüze etmiş ve oksijen tüketimi, karbondioksit ve laktat üretimini ölçmüştür (6). Modern kalp cerrahisi, 1938 yılında R. Gross’un başarılı patent duktus arteriozus (PDA) ligasyonu ile başladı (7). Kalp-Akciğer Yangeçişi ile ilk başarılı kalp cerrahisi ise 18 yaşında geniş atriyal septal defekti (ASD) olan bir hastaya 1953 yılında John Gibbon ve ekibi tarafından yapılmıştır (8).

1954’de Lillehei ve Varco normotermik şartlarda düşük akımlı “Azygos flow principle” “Controlled Cross Circulation”la anne veya babayı kullanarak Ventriküler Septal defekti (VSD) ameliyat ettiler ve 1955’de 8 vaka yayınladılar. Bu, seri halinde modern açık kalp cerrahisinin başlangıcı kabul edildi ve daha sonra Cooley tarafından “Cardio-Pulmonary bypass” olarak tanımlandı. 1955’de Kirklin Akciğer-Kalp makinesi kullanarak VSD ve daha sonra Fallot Tetralojisinde total korreksiyon ameliyatı yaptı (7).

Koroner artere yönelik ilk cerrahi girişim 1958 yılında Longmire tarafından bildirilen endarterektomi yapılan bir hastada arterin parçalanması sonrası internal torasik arter kullanılarak arterin onarılması maksatlı yapılan anastomozdur (9). 1967’de Favalaro ve Efler safen ven kullanmak suretiyle ilk modern Koroner bypass ameliyatını gerçekleştirdiler ve 1971’de 741 vaka yayınladılar (7). 1968’de Green ilk defa olarak Internal Torasik Arter

kullandı. İlk 10 yıllık sonuçlardan sonra Intermedial Torasik Arter kullanımının üstünlüğü kesinleşti ve çok yaygın olarak tercih edildi (7).

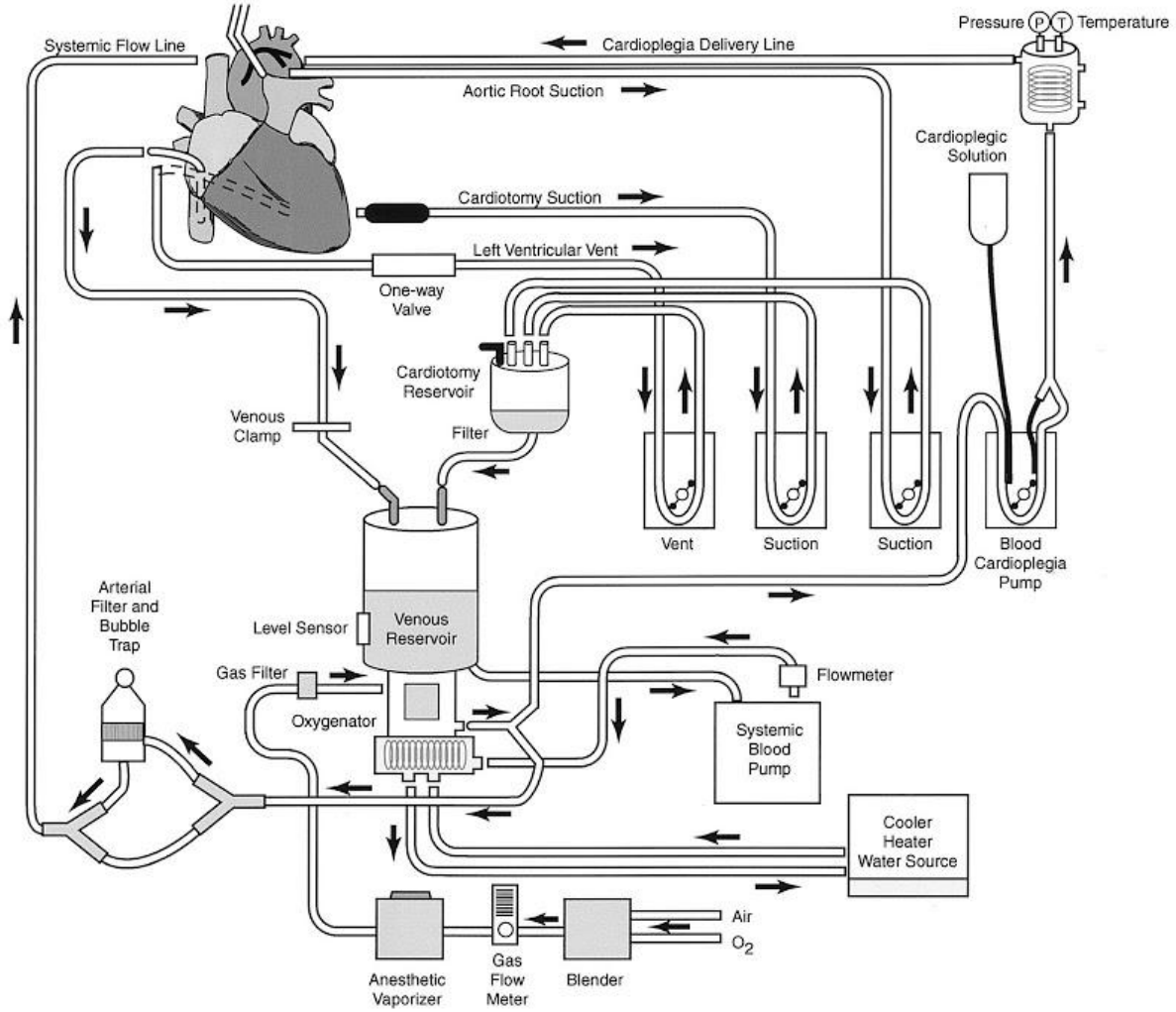
Ülkemizde modern anlamda ilk kalp ameliyatları, 1953 ve 1954 yıllarında, İstanbul'da Dr. Nihat Dorken ve Dr. Fahri Arel, Ankara'da Dr. Orhan Mumin ve Dr. Hilmi Akın öncülüğünde kapalı mitral komissürotomi operasyonları ile başladı. Daha sonraları Dr. Dorken ve Dr. Akın, Kapalı Komissurotomi ve Perikardiektomi ameliyatlarını büyük seriler halinde uyguladılar (7).

Bin dokuz yüz yetmiş dört yılı Şubat ayında, ülkemizdeki ilk koroner yangeçit ameliyatı Dr. Aydın Aytacı tarafından, safen ven kullanılmak suretiyle bir kadın hastada başarıyla uygulandı. Türkiye'de seri halinde ve bol vakayla koroner yangeçit ameliyatlarını yerleştirmek ise Yüksek İhtisas Hastanesi'nde Dr. Kemal Bayazit ve arkadaşları tarafından gerçekleştirildi (7).

2.1.2 KALP-AKCIĞER MAKİNESİ

Kalp-akciğer makinesinin ana iki bileşeni akciğer işlevini üstlenen oksijenatör ve kalbin işlevini üstlenen pompa olmakla birlikte, devreyi tamamlayan diğer unsurlar şunlardır; kanı toplayan venöz kanüller, cerrahi alandaki kanın emilmesini sağlayarak bu kanın yeniden dizgeye kazandırılmasını sağlayan emici dizge (suction), kalbin dekomprese edilmesini sağlayan bir diğer emici dizge (vent), bu komponentlerden gelen kanın toplandığı bir venöz rezervuar, kanın oksijenlenmesini sağlayan bir oksijenatör, kanın ısısını ayarlayan ısı değiştirici (heat exchanger), kalbin pompa görevini üstlenen bir pompa, arteriyel dizgeye karışma olasılığı olan partiküllerin temizlendiği bir filtre, oksijenlenmiş kanı hastanın arteriyel dizgesine ileten arteriyel kanüller ile miyokardın elektriksel aktivitesini durdurmak için gerekli kardiyopleji dizgesinden oluşur.

Resim1. KAM şematik görünüm



2.1.2.1 Pompalar

Ameliyat sırasında kalbin görevini üstlenen pompalarda amaç vena kavalardan yerçekimi ile bir rezervuarda toplanan kanın belirli bir basınç altında ve akış hızında oksijenatöre, oradan da arteryel dizgeye pompalanmasıdır. Açık kalp ameliyatlarında roller pompa ve sentrifugal pompa olmak üzere iki çeşit pompa kullanılmaktadır. Diğer bir çeşit pompa ise ventriküler pompadır ve sıklıkla asist device'lerde tercih edilmektedir (10). Roller pompalar birbirine 180 derecelik açı yapan 2 adet silindirik yapının kanı taşıyan tüplerin üzerine sırayla basınç uygulayarak kana ivme kazandırmasıyla hareket eder (10). Sentrifugal pompalar hızlı dönen koni şeklinde bir çark içerir, bu çark kanı yüksek hızla çevirir ve kan pompanın çıkışına ulaşır. Sentrifugal pompalar tıkanıklık durumunda yüksek geri basınç oluşturmaz, ayrıca tüp basıncından kaynaklı tıkanıklık meydana gelmez (11).

2.1.2.2 Venöz rezervuar

Kan, venöz hattın oksijenatöre geçerken venöz rezervuarda toplanır. Venöz rezervuar polimerik bir malzemelerden üretilmektedir. Bu dizge torba ve sert venöz rezervuar olmak üzere iki temel tipte bulunur. Sert venöz rezervuar daha geniş volüm kapasitesi, volüm ayarlama kolaylığı, venöz hattaki havanın pasif olarak atmosfere vent edilmesi ve nispeten ucuz olması gibi avantajlarının yanı sıra özellikle ani venöz drenaj kesilmesinde içerisindeki volüm eğer az ise meydana gelebilecek hava tıkanması en büyük dezavantajdır. Bunun yanında kan hava karışımının daha çok olması nedeni ile kompleman aktivasyonu yumuşak tipe göre daha fazladır (10). Torba (yumuşak, kollabe olabilen) tipte ise hava tıkanması riski yoktur, kompleman aktivasyonu nispeten azdır, KPB'nin izovolumetrik başlangıcı mümkündür. Ancak volüm ayarlaması daha zor ve venöz hat havasının çıkarılması çok daha zordur (10).

2.1.2.3 Isı değiştirici

Isı değiştirici, açık kalp ameliyatı sırasında vücut ısısının kontrolü yapılmaktadır. Kan 42°C'nin üzerine ısıtılırsa kan proteinleri hasar görür. Bu nedenle de ısı değiştirici içerisinde 1°C ile 42°C arasında su dolaşmaktadır. Yetişkinde soğuma sırasında ısı dakikada 0,7-1,5°C azalır. Isınma sırasında ise dakikada 0,2-0,5°C arasında artar. Bunun nedeni ise kanın hastadan ayrıldığı ve girdiği yerdeki ısı farkından dolayı soğuma genelde ısınmadan hızlı olur (11).

2.1.2.4 Filtreler

Kan filtreleri, partikülleri ve gaz tıkanmalarını engeller. Arteriyel hat filtreleri bubble oksijenatör sisteminde kullanılmalıdır.

2.1.2.5 Kanüller

Kanüller, perfüzyon dizgesi ile hasta arasında bağlantıyı sağlarlar. Perfüzyon devresinde kullanılan kanüller, arteriyel, venöz, antegrad kardiopleji ve retrograde kardioplejiyi kapsar.

2.1.2.6 Kardiyotomi aspiratör dizgesi

İki emici, konneksiyon tüpü, roller pompa, filtre ve rezervuar ünitesi kullanılır, operasyon sahasındaki kanın tekrar dolaşıma katılması sağlanır. Hava-kan teması ve aspirasyon sistemindeki türbulansdan dolayı hemoliz oluşur. Aspirasyon esnasında döküntüler oluşacağından filtre kullanmak zorunludur.

2.1.2.7 Oksijenatörler

Oksijenatörler vücut dışı dolaşım sırasında hastanın akciğerlerinin görevini üstlenen aygıtlar olarak tanımlanırlar. Ancak yalnız oksijen taşınımı değil, karbondioksit, anestetik ajanlar ve gazların da dolaşımdan alınması ve dolaşıma verilmesini sağlarlar. Vücut dışı dolaşım dizgesinin parçaları içinde kanın temas ettiği en geniş yabancı yüzeyi oksijenatörler oluşturmaktadır, bu nedenle de kan elemanlarının en fazla hasara uğradığı bölümdür. Yalnızca Kolobow ve arkadaşları tarafından geliştirilen silikon rubberdan imal edilen gerçek membran oksijenatörde bu direkt temas yoktur. Bu özellik sayesinde 24 saate kadar güvenilir olarak bu oksijenatör kullanılabilir (11).

2.1.2.7 Başlangıç Çözeltisi (Prime Solüsyon)

KPB'a başlamadan önce, sistem kapalı bir devre oluşturacak ve tıkanıtı oluşumuna engelleyecek şekilde, hatları doldurulan sıvıya başlangıç çözeltisi denir. Kristalloid, kolloid veya her ikisinin karışımı şeklinde olabilir ve her merkezde farklı olacak şekilde kimi farmakolojik ajanlar eklenebilir. Prime solüsyonunun neden olduğu hemodilüsyon ve elektrolit değişikliklerine hipotermi, pulsatil olmayan kan akımı, kanın yabancı yüzeylerle teması gibi etmenler de eklenince; gerek ameliyat sırası, gerekse ameliyat sonrası dönemde metabolik, hemodinamik ve pıhtılaşma mekanizmaları üzerinde birtakım değişiklikler oluşmaktadır.

Yeterli akım hızı planlanarak hatlar, venöz rezervuar ve oksijenatör güvenli düzeyde doldurulmalıdır. Erişkin bir hastada kullanılan miktar ortalama 1500-2000 cc arasındadır (12). Oksijen taşınma hızı hematokrit ile doğru, vizkosite ile ters orantılıdır. Hipotermik kardiyopulmoner bypass sırasında hematokrit düzeyinin %25-30 olması istenir. Böylece viskozite azalır ve kapiller dolaşım daha iyi sağlanır.

2.1.3 KALP AKCİĞER MAKİNESİNİN KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN KOMPLİKASYONLAR

Kalp-Akciger Makinesinin kendisine ait karmaşımlara (komplikasyon) 1/1000–1500 oranında rastlanmaktadır (13). Bunlar masif hava tıkanması ve kanamadır. Masif hava tıkanmasının en sık sebebi arteriyel hat içine hava girişidir ve sıklıkla rezervuardaki volümün bitmesi nedeniyle meydana gelir. Kurusz ve Wheeldon hava tıkanması gelişen 458 vakalık çalışmalarında olguların %44'ünde tıkanmanın arteriyel hat kaynaklı olduğunu ve bunların yarısından fazlasının perfüzyonist dikkatsizliği sonucu geliştiğini belirtmişlerdir (14). Kanama ise hematolojik dizgesi etkileyen diğer mekanizmalar haricinde pompa kullanımına bağlı kanın fizyolojik olmayan ve endotel kaplı olmayan yüzeylerle direkt temasından kaynaklanan şekilli eleman hasarından kaynaklanır. Kanama, heparin etkisi, cerrahi kaynaklı, preoperatif medikasyon ya da dilüsyona bağlı azalan pıhtılaşma etmenlerine de bağlı gelişebilir.

2.1.4 KARDİYOPULMONER BAYPASIN ORGAN VE DİZGELER ÜZERİNDEKİ PATOLOJİK SONUÇLARI

2.1.4.1 Kalp

Vücut-dışı dolaşım sonrası görülen morbidite ve mortalite oranlarına bakıldığında bunu belirleyen en önemli etkenin peroperatif meydana gelen miyokard hasarı olduğu söylenebilir. Kalp-Akciğer Yangeçisi süresince; anormal perfüzyon kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner tıkanma, katekolaminlerin salınımı, aortik kross-klemp, reperfüzyon hasarının bunun başlıca nedenleri olduğu tespit edilmiştir. Yapılan çalışmalar göstermiştir ki, KPB sonrası bütün miyokard koruma yöntemlerine rağmen hemen her hastada belli bir derecede miyokard hasarı görülmektedir. Normal ventriküler işlevlere sahip hastaların bunu tolere edebilmesine karşı yetersiz ventriküler işlevlere sahip hastalarda erken ve geç dönemde miyokard hasarına ait bulgular saptanmıştır. Ayrıca, günümüzde hasta popülasyonunun yaş ortalamasının giderek artması ve bu hastalarda koroner arter hastalığı ile birlikte eşlik eden başka hastalıkların görülmesi sebebiyle normal fizyolojiyi anlamak ve miyokard hasarına karşı etkin önleyici stratejiler geliştirmek giderek önemini arttıran bir kavram olarak

karşımıza çıkmaktadır. Kardiyak disfonksiyonda kullanılan iki terim ‘hibernasyon ve stunning’dir. Hibernasyon, uzun süreli azalmış kan akımına bağlı oluşan sol ventrikül işlev bozukluğudur. Eğer hiberne miyokardın oksijen sunum-gereksinim dengesi sağlanabilirse, disfonksiyon geriye dönüşlü olabilir (15). Stunning ise, iskemi olan bölgede perfüzyon sağlanması sonrasında, hücre ölümü olmaksızın miyokard disfonksiyonu olmasıdır.

2.1.4.2 Nörolojik Dizge

KPB süresince en fazla etkilenen organların başında beyin gelir. Koroner arter baypas cerrahisi sonrası görülen inme ve kognitif işlev bozukluklarının en önemli sebeplerinden biri serebral embolizasyon olup, embolizasyonun en önemli nedeni aortanın manipulasyonudur (16). İleri yaş, karotis arter hastalığı ve aortanın ileri derecede kalsifikasyonu açık kalp ameliyatları sırasında nörolojik karmaşım gelişme riskini arttıran başlıca etmenlerdir (17).

KPB sonrası görülen, çeşitli nörolojik ve kognitif testlerde başarısızlıkla kendini gösteren ve nöro-davranışsal disfonksiyon olarak tariflenmiş ve çalışmalarda erken postoperatif dönemde hastaların % 30-61’inde saptanmıştır. Bu durum felç ve fokal nörolojik bulgulardan ayrı tutulmuştur. Postoperatif inme, %1-5 oranında gelişmektedir (18).

2.1.4.3 Akciğerler

KPB’ya bağlı akciğer hasarı mikro atelektaziden erişkin solunumsal distress belirsisine (adult respiratuar distress sendromu; ARDS) kadar değişen bir aralıkta yer alır. Sigara kullanımı, kronik obstüriktif akciğer hastalıkları (KOA), obezite, ileri yaş, konjestif kalp yetmezliği (KKY), preoperatif akciğer grafisinde saptanan kuşkulu infiltrasyon, kitle ve atelektazi, postoperatif dönemde solunum dizgesinde morbidite ve mortaliteye neden olabilecek olası risk etmenleridir (19). Endotele yapışmış olan nötrofiller süperoksid anyonu, hidroksil radikali ve hidrojen peroksid gibi reaktif oksijen metabolitleri üreterek, direkt veya indirekt olarak pulmoner endoteli hasara uğratabilirler (20). Aktive olan nötrofillerin pulmoner damar yatağında sekestrasyonu ve akciğer damarsal geçirgenliğinin artması ile pulmoner interstisyel ödem meydana gelir. Alveoler surfaktanın kompozisyonundaki değişiklikler ile daha az etkili bir alveoler stabilite sonucu atelektaziler gelişir ve KPB sonrası ilk 48 saat içinde etkisini sürdürür. İşlevsel rezidüel volüm ve pulmoner komplians azalır, nefes alış-veriş işi artar, fizyolojik şantlar KPB’nın pulmoner dizgedeki zararlı etkileri ve

alveolo-arteriyel oksijen farkı artar. Sonuçta; komplansta azalma, atelektazilerde artma, solunumda artma, şantlarda artma ve interstisyel ödem tablosunun ortaya çıkardığı postoperatif pulmoner disfonksiyon tablosu gelişir

2.1.4.4 Böbrek

KPB sonrası gelişen renal hasar spektrumu, subklinik hasardan diyaliz gerektiren tanımlanmış böbrek yetmezliğine kadar geniştir. Akut böbrek yetmezliği (ABY) insidansı tanımlanmasına göre değişir ve %1-5 civarındadır (21). Preoperatif renal hastalık, diyabet, bozulmuş sol ventrikül fonksiyonları, ileri yaş gibi komorbid nedenlerin varlığında glomerüller ve tübüler hasar ile sonlanır. Kalp cerrahisi sonrası gelişen böbrek yetmezliği pek çok nedene bağlıdır. Olası etmenler; hastanın kardiyovasküler performansı, Kalp-Akciğer Yangeçışı süresinin uzaması, katekolamin düzeyinin artması, hipotermi, böbrek kanlanmasının azalması ve inflamatuvar mediyatörlerin salınımıdır. Tüm bu etmenler böbrek hipoksisine ve iskemisine neden olmaktadır. Hiposik-iskemik süreçler böbrek tübüler epitelinde doğrudan toksik etki yapmakta, lokal antioksidanların tüketilmesine ve serbest oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Ayrıca; hipoksi vazokonstriktif uyarıya duyarsızlaştırır ve nitrik oksit bağımlı vazodilatasyona neden olur, tüm bunlar böbrek hemodinamisini bozmaktadır (22).

Postoperatif %8-10 hastada 1-2 gün süren geçici oligüri görülür; %1,5 hastada ciddi böbrek yetmezliği gelişebilir ve diyaliz gerekmektedir. Postoperatif yetmezlik, özellikle serum kreatinini 2,5 gr/dl'yi aştığında görülür (23). Bir çalışmada, KPB'da meydana gelen renal hasarın, lökosit aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğu ve lökosit filtrelerinin kullanımıyla riskin azaltılabileceği bildirilmiştir (24).

2.1.4.5 Gastrointestinal Dizge

Kardiyopulmoner baypas sonrası GİS karmaşımları %0.41-2 gibi oldukça düşük düzeylerde olmasına rağmen, mortalite %12-67 gibi yüksek oranlarda bildirilmektedir (25). Açık kalp cerrahisi sonrası görülen gastrointestinal karmaşımlar, gastrik ve duodenal ülser kanamaları, ülser perforasyonu, divertikülit, ileus, mezenter tıkanıtı, iskemik kolit, kolon perforasyonu, pankreatit, ikter, akut kolesistit ve karaciğer nekrozu olarak sıralanabilir. En sık

gözlenen üst GİS kanamasıdır. KPB'da splanknik perfüzyon azalır (26). Mukoza bariyerinin bozulmasıyla bakteriyel translokasyon, sepsis ve multi-organ yetmezliği meydana gelebilir.

Karaciğer enzimleri postoperatif dönemde hafifçe yükselebilir ve olguların %10-20'sinde hafif ikter görülebilir (27). Ancak, sebep karaciğer hasarından çok hemolizdir. Mide veya duodenum ülserleri de daha çok strese bağlıdır. Hastaların 1/3'ünde amilaz yüksekliği olabilir; ancak %1'den az olguda nekrotizan pankreatit meydana gelir. Karaciğerde dramatik enzim yükselmesiyle giden ve mortalitesi yüksek olan bir karmaşım da akut fulminan hepatittir (28). Bu karmaşımların görülmesinde ileri hasta yaşı, uzamış kross-klomp ve KPB süresi, re-operasyonlar, inotropik ajanlar veya intra-aortik balon pompa kullanmayı gerektiren düşük kardiyak output önemli risk etmenleridir. KPB sırasındaki hipotermi ve non-pulsatil akımın neden olduğu bağırsak kan akımındaki azalmanın karmaşımlara neden olduğu bildirilmektedir.

2.1.4.6 Endokrin Dizge

KPB sonrası plazmada vücudun strese cevabı olarak kabul edilen çeşitli hormonların ve vazoaktif maddelerin arttığını biliyoruz. Hipotermi, hemodilüsyon ve nonpulsatil akımın özellikle insülin, renin ve prostoglandinlerin salınımını etkilediği bilinmektedir. Salınan bu maddeler katekolaminlerin deşarjındaki en önemli stimülatörlerdir. Yapılan çalışmalarda katekolamin seviyelerindeki artışta stimülatörler kadar bu hormonların metabolize edilmesinde en önemli organlar olan kalp ve akciğerlerin kısmen ya da tamamen işlev dışı kalmasının da etken olduğu saptanmıştır. Ayrıca hipotermimin bütün enzimatik işlemleri yavaşlattığı bilinmektedir. KPB boyunca hiperglisemiye sıkça rastlanır. Yükselmiş epinefrin seviyeleri sonucu glikojenolizde artma, hipotermiye bağlı anormal insülin cevabı, glukoz transport ve ütilizasyonunda azalma, Vücut-dışı dizge elemanlarınca insülinin bağlanması bundan sorumlu tutulmaktadır. Isınma döneminde insülin cevabı yükselmeye başlar, ancak KPB esnasında oluşan hiperglisemi, baypas sonrası 24 saat daha devam eder. Bu hiperglisemik durum, metabolik asidoz ve nörolojik disfonksiyona yol açabilir. Ameliyat sırası ve sonrası hipergliseminin, infeksiyon, atriyal fibrilasyon, düşük kalp debisi, uzamış mekanik ventilasyon ve serebrovasküler olaylarla ilişkili olduğu ve mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir (29).

KPB sonrası postoperatif ilk saatlerde özellikle tiroid hormonlarının metabolizmasında önemli değişiklikler saptanmıştır. KPB sonrası ilk 24 saatte yapılan ölçümlerde; TT4, TT3 ve sT3 değerlerinde önemli ölçüde azalma saptanmıştır. TSH ve sT4 düzeylerinde değişiklik olmamıştır (30).

2.1.4.7. Hematolojik Dizge

Kardiyopulmoner bypassın karmaşımlarından biri, intraoperatif ve postoperatif kanamadır. Platelet fonksiyon bozukluğu, heparine rağmen koagülasyonun aktivasyonu, pıhtılaşma etmenlerinin inaktivasyonu ve doku tipi plazminojen aktivatörünün kolaylaştırılmış salınımına bağlı hiperfibrinolizis gibi nedenlerle kanama eğilimi ortaya çıkmaktadır (31). KPB boyunca, trombosit sayısında ve işlevlerinde kanama zamanını uzatacak ve homeostazisi bozacak etkiler görülür (32). Ayrıca normal sirkülasyonda bulunmayan jet akım alanları, akımın durağan olduğu alanlar, dik açılanmış akım hatları gibi sayısız akım karakteristikleri de bunda etkindir. Öncelikle trombositlerin akıma karşı dizilimleri değişir. Diskoid yapıları bozulur, agregasyona uğrarlar, sentetik yüzeylere adezyonları artar ve içerdikleri granüllerde bulunan çeşitli maddeleri salarlar. Ayrıca güçlü vazokonstriktör etkisi olan ve trombosit agregasyonuna sebep olan tromboksan A2 (TXA2) sentezi ve salınımını da trombositler gerçekleştirir. Sonuç olarak; hemodilüsyon, adezyon, agregasyon ve destrüksiyon sebebiyle total trombosit sayısında %30-50 oranında bir düşme görülür. Yapılan araştırmalar trombosit sayısındaki bu düşmenin yanında KPB boyunca ve sonrasında trombositlerin işlevinde de değişiklikler olduğunu göstermiştir. Hastanın heparinize edilmesi bunda en büyük etkindir.

Ayrıca, KPB boyunca C5a, C5-9, plazmin, hipotermi, trombosit aktive edici faktör, IL-6, katepsin G, serotonin, epinefrin, eikozanoidler başta olmak üzere birçok sitokin, trombositleri aktive etmenin yanında işlev kaybına da yol açar. KPB'da lökosit sayısında orta derecede bir artış olur. KPB'da total lenfosit sayısı ve alt grupları azalır. KPB ile lenfosit, sitokin ve immünoglobülinlerde oluşan değişiklik ve lökosit fagositozunun azalması postoperatif dönemde infeksiyonlara yatkınlığı artırır (33).

2.2 MİYOKARD METABOLİZMASI ve İSKEMİ REPERFÜZYON HASARI

2.2.1 MİYOKARD METABOLİZMASI

Miyokardın enerji gereksinimi esas olarak aerobik oksidatif fosforilasyon ile gerçekleşir. Glukozun piruvata ve sonrada asetil koenzim A'ya dönüşmesiyle başlar ve oluşan asetil koenzim A mitokondriye girer krebs siklusu sonucu 36 mol ATP üretilir. Oluşan ATP ve kreatinin fosfat miyokardın temel enerji kaynakları olarak kullanılır. Miyokardın metabolizma hızı; kalp hızına, duvar gerilimine, katekolaminlere ve oksijen sunumuna bağlıdır. Miyokard dokusu koroner arterlerdeki oksijenden %75 oranında yararlanır. Miyokard istirahatte bile diğer organlardan daha fazla oksijen tüketmektedir. 100 gr sol ventrikül dokusuna karşılık dakikada yaklaşık 8 ml oksijen kullanmaktadır.

Miyokardın oksijen tüketimi(MVO₂) ise daha çok kalp hızı, atım hacmi ve inotropik durumdan etkilenir. $MVO_2 = \text{Koroner kan akımı} \times (\text{koroner arterdeki } O_2 - \text{koroner sinüsteki } O_2)$ şeklindeki Fick formülüne göre hesaplanmaktadır (34). AKK konulması ile birlikte koroner kan akımının ortadan kalkması oksidatif fosforilasyonun ortadan kalkmasına ve enerji rezervlerinin süratle tükenmesine neden olur.

2.2.2 İSKEMİ VE ANAEROBİK METABOLİZMA

Miyokard iskemisi, miyokarda oksijen sunumu ile tüketimi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. İskemi sonrasında dakikalar içinde aerobik metabolizma durur ve anaerobik metabolizma başlar. Serbest yağ asitlerinde, glukoz, piruvat, asetat, keton cisimcikleri ve aminoasitlerden yüksek enerjili fosfat molekülleri (ATP, KF) sentezlenmeye çalışılır. Yeterli sentez olmadığından ATP ve glikojen depoları süratle boşalır. Laktat, inorganik fosfatlar ve protonlar hücre içi alanda birikirler. Hücre içi azalmış ATP ve asidoz Na-K/ATPaz pompasının fonksiyonunda azalmaya neden olur. Böylece hücre içinde potasyum konsantrasyonu azalırken, Na konsantrasyonu düşer. ATP bağımlı Ca²⁺ transportunda sarkolemma düzeyindeki bozulmaya bağlı olarak hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonu artar. Hücre içi iyon gradientlerinin değişimi ile disritmiler ortaya çıkar. Anaerobik metabolitlerin katkısı

ile hücre içi ozmolarite artışı sarkoplazmik retikulumda şişmeye neden olur. Böylece membran bütünlüğünün bozulması yönündeki patoloji ilerler.

İskemi sonrası erken dönemdeki biyokimyasal değişiklikler hücrede herhangi bir yapısal bozukluğa sebep olmaz. 10-15 dakikalık iskemi süresinin ardından ATP depoları yarıya düşer. 30-40 dakikalık bir normotermik iskemi sonucunda ATP depoları %10 seviyesine düşer ve geri dönüşümsüz hasar oluşmaya başlar. İskemi devam ettikçe (60 dakikayı geçince) mitokondri ve sarkoplazmik retikulum bütünlüklerini kaybeder ve fonksiyonları bozulur. Hücre membranı tamamen geçirgen hale gelir ve sitoliz ile bu tablo noktalanır (34).

2.2.3 REPERFÜZYON HASARI MEKANİZMALARI

Reperfüzyon, iskemiye maruz kalan doku ya da organların yeniden kanlanması ve oksijenlenmesi olayıdır. Reperfüzyon hasarı ise, iskemi periyodunu izleyen yeniden kanlanma döneminde doku ya da organlarda meydana gelen hasar olarak tanımlanır. Hücre içine moleküler oksijenin sunumuyla hızla oluşan serbest oksijen radikal (SOR) türevleri en çok suçlanan etmen olmakla birlikte, reperfüzyon hasarından birçok mekanizma sorumlu tutulmuştur (35).

2.2.3.1 Serbest Radikaller

Serbest radikal, dış orbitalinde tek sayıda elektron bulunan bir atom veya moleküldür. Dış orbitalde iki ile bölünmeyen elektron varlığı, atom veya molekülü reaktif kılar. Canlılığın devamının zorunlu bir parçası olan serbest oksijen radikalleri, sayısız enzimatik reaksiyon ve biyolojik fonksiyon için gereklidir. Ancak reperfüzyon gibi bazı patolojik durumlarda aşırı miktarlarda ortaya çıkarak hücresel hedeflere zararlı etkilerde bulunurlar (36).

2.2.3.1.1 Serbest Radikal Kaynakları

Biyolojik dizgelerde oluşan serbest radikallerin endojen kaynakları oksijen, nitrik oksid (NO), aktive nötrofil, mitokondriyal elektron transport dizgesi, endoplazmik retikulum, peroksizom ve plazma membranıdır (35).

Oksijen: Aerobik organizmalar için serbest radikallerin başlıca kaynağı moleküler oksijendir. Oksijenin redüksiyonu ve aerobik hücrelerin enzimatik oksidasyonu sırasında negatif yüklü bir ara ürün, süperoksit (O²⁻) radikali açığa çıkar. Bu radikalden spontan ya da enzimatik dismutasyonu ile, ikinci bir ara ürün, hidrojen peroksit oluşur. Yine süperoksit radikalinin yer aldığı bir dizi reaksiyon sonucu, özellikle mitokondri içinde bir diğer radikal, hidroksil radikali (.OH) meydana gelir (37).

Aktive Nötrofiller: KPB sırasında kanın yabancı yüzeylerle teması sonucu kompleman dizgesi aktive olmakta bu da nötrofil aktivasyonuna yol açmaktadır. Organizmanın normal savunma mekanizmasında oluşan kompleman ve nötrofil aktivasyonu, CPB esnasında çok şiddetli olmakta ve organizmaya zarar vermektedir. Aktive olan nötrofiller bu şiddetli stimulus sonucu agrege olup mikrosirkülasyonda sekestre olmaktadır. Ayrıca nötrofiller serbest radikal salgılayarak organizmada yaygın kapiller harbiyetine yol açmaktadır. Aktive nötrofillerden salgılanan radikaller kapiller endotel harbiyeti yapmakla birlikte zincirleme mekanizmalarla hem nötrofil aktivasyonunun artırmakta ve hem de serbest radikal oluşumunu artırmaktadır (38).

Nitrik Oksit: Nitrik oksid ve nitrojen dioksid tek sayılı elektron taşırlar, bundan dolayı da serbest radikallerdir. Nitrik oksit kendisi zayıf bir indirgeyici ajan olmasına karşın endojen serbest radikaller ile birleşerek peroksinitrit radikalini meydana getirir. Bu güçlü bir oksidan olup kolaylıkla hidroksil radikalini oluşturabilir (39).

Endoplazmik Retikulum: Endoplazmik retikulum, sitokrom p450 ve sitokrom b5 enzim dizgeleri aracılığı ile yağ asitleri ve ksenobiyotiklerin oksidasyonunu gerçekleştirirken serbest radikalleri oluşturabilir (35).

Peroksizomlar Peroksizomlar, D-aminoasid oksidaz, urat oksidaz, Açıl Koenzim A oksidaz gibi enzimleri içerdiğinden önemli bir hidrojen peroksit kaynağıdır (35).

Plazma Membranları Hücre mebranında siklooksijenaz ve lipooksijenaz enzimleri ile prostaglandin ve lökotrienlerin oluşumu sırasında hidrosi ve peroksi radikalleri açığa çıkabilmektedir (35).

2.2.3.1.2 Serbest Radikallere Bağlı Hücresel Hasar

Reperfüzyon hasarına bağlı oluşan radikallerin etkisi ile, membran hasarı, DNA yıkımı, proteaz aktivasyonu, lipid ve protein peroksidasyonu, takiben apoptozis ve nekrozla sonuçlanan hücre ölümü meydana getirmektedir (40).

Serbest Radikallerin Membran Lipidlerine Etkileri: Reperfüzyon sırasında miyokardiyal dokularda üretilen ROS; proteinler, membran lipidleri ve nükleik asitlerin oksidasyonuna yol açar (40). Lipid peroksidasyonu, ortamda doymamış yağ asitleri, oksijen ve metal katalizörler bulunduğu sürece logaritmik olarak artarken yeni serbest radikallerin oluşumuna neden olmaktadır. Bu nedenle reperfüzyon dönemi, lipid peroksidasyonu için gerekli koşulları sağlanması bakımından çok uygundur. Lipid radikalleri veya malondialdehid gibi peroksidasyon ürünleri aracılığı ile lipid peroksidasyonu, biyolojik membranlarda yaygın hale geldiği zaman hücresel yapı ve fonksiyon hasarları ortaya çıkmaktadır. Yapısal hasarın derecesine göre, plazma membranında akışkanlığın azalması, membran geçirgenliğinin değişmesi, membran potansiyeli azalması, membrana bağlı enzimlerin aktivitesinde azalma gözlenir. Lizozomal ve mitokondrial membranları ilgilendiren ileri derecede lipid peroksidasyonu ile organel içeriğinin hücre içine salınması sonucunda proteoliz hızlanır ve doku hasarını şiddetlenir. Membran geçirgenliğinin bozulması ile protein sentezi için çok önemli olan potasyum ve magnezyum iyonlarının konsantrasyonları değişir ve buna bağlı olarak protein sentezinde inhibisyon gerçekleşir (35).

Serbest Radikallerin Proteinler Üzerine Olan Etkileri: Doymamış ve sülfür-içeren moleküllerin serbest radikallerle reaktivitesi yüksek olduğu için triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metionin, sistein gibi amino asitleri içeren proteinler serbest radikallerden kolaylıkla etkilenirler. Reaktiviteleri için yukardaki amino asitlere bağımlı olan enzimler serbest radikallere maruz kaldıklarında inhibe olur. Prolin, lizin gibi amino asitler ve protein yapısını oluşturan peptid bağları, indirgenmiş oksijen türevlerinden etkilenebilir; örneğin superoksit radikali, hidroksil radikali, hidrojen peroksit açığa çıkarıcı reaksiyon ortamında prolin ve lizin

hidroksilasyonu nonenzimatik olarak oluşabilir. Proteinlerin, serbest radikal harabiyetinden ne derece etkileneceği amino asit kompozisyonlarına bağlıdır. Proteinin hücrel lokalizasyonuna ve radikal toksisite gücüne göre protein harabiyetinin boyutları değişebilir (41). Oksidasyon sonucu proteinlerin sekonder ve tersiyer yapılarında oluşan değişiklikler fonksiyonlarını etkilemektedir. Enzim veya reseptör fonksiyonuna sahip membran proteinleri, özellikle serbest radikallerin modifikasyonlarına duyarlı oldukları için protein oksidasyonu ile önemli hücrel ve membran fonksiyonları bozulmaktadır (35).

Serbest Radikallerin DNA Üzerine Olan Etkileri: ROS, DNA'da farklı mekanizmalar ile; baz ve şekerde lezyonlara, tek ve çift zincir kırıklarına, abazik bölgelere, DNA-protein çapraz bağlanması gibi bir takım modifikasyonlara neden olur. Guanin DNA bileşenleri içerisinde en düşük iyonizasyon potansiyeline sahip bir bileşik olup serbest radikallerin etkilerine açıktır(42).

2.2.3.2. Renin-Anjiotensin-Aldesteron Dizgesi

Renin- anjiotensin- aldesteron dizgesinin ürünü olan angiotensin-II, myositlerde hücre içi kalsiyum düzeylerinde artışa yol açarak, pozitif inotropik etkinin yanısıra diyastolik fonksiyonları bozar ve koroner vazokonstrüksiyona neden olur. Bu etkileriyle miyokardiyal reperfüzyon döneminde gelişen hasara katkıda bulunur (35).

2.2.3.3 Trombositler

İskemi- reperfüzyon döneminde aktive olan trombositler hasarlı bölgeye doğru göç eder ve birikirler. Reperfüzyon döneminde salınan PAF (Platelet-Activating Factor) reperfüzyon hasarında önemli bir rol almaktadır (A3). Trombositler ve trombosit ürünleri olan tromboksan A2 ve serotonin mikrosirkülatuar spazm, mikrovasküler konjesyon, trombozis ve koroner akımda yavaşlama gibi etkileriyle oluşturdukları vasküler disfonksiyonla iskemi-reperfüzyon hasarını ağırlaştırırlar (35).

2.2.3.4. Kontraktür

Miyokardiyal kontraktür, kalp kası hücrelerinin kasılmasına yol açan aktin ve miyozin arasında çapraz bağlanmanın geri dönüşümsüz hale gelmesiyle ortaya çıkar. İskemi-

reperfüzyon döneminde farklı mekanizmalarla gelişen iki ayrı kontraktür tipi gözlenebilir. Bunlar Ca^{++} bağımlı kontraktür ve rigor tipi kontraktürdür (3).

Ca^{++} bağımlı kontraktür: İskemi hücrelerin Ca^{++} düzeylerini dengeleme fonksiyonlarında bozulmaya neden olur. Bu hasar sonucunda hücre dışından ve hücre içi depolarından akımın artışı ile sitoplazmada yükselen Ca^{++} düzeyleri, reperfüzyon döneminde toksik düzeylere çıkabilir.(35) Reperfüzyon sırasında kalsiyum aşırı biçimde hücre içine girmekte ve intrasellüler sıvı dengesini düzenleyen mekanizmalar bozulmaktadır. Kalsiyumun hücre içine geçişi serbest radikallerin oluşumunu tetikleyebilir, sarkolemmaya hasar veren fosfolipazlar aktive olabilir ve mitokondrilerde hasar oluşabilir.

Hipoksik veya anoksik durumdaki miyokarda yeniden oksijen sağlanması, kardiyak enzimlerin aşırı biçimde serbestlenmesine yol açmakta ve kontraktüre neden olabilmektedir. Sitoplazmik Ca^{++} düzeylerinin aşırı yüksekliği miyofibrillerin duyarlılığını azaltarak kontraktür gelişimine yol açar. Bu tip kontraktür genellikle kısa süreli iskemi periyodunu izleyen reperfüzyon döneminde hızla yükselen ATP düzeyleriyle birlikte (43).

Rigor tipi kontraktür: İskemi periyodunun uzaması, hücrelerin reoksijenasyon döneminde yeniden enerji üretim yeteneğini kısıtlar veya ortadan kaldırır. Bu dönemdeki ATP düzeylerinin düşüklüğü rigor tipi kontraktür gelişimini provoke eder. Kontraktürün oluşumu Ca^{++} dan bağımsızdır. Her iki kontraktür tipi de mekanik güçsüzlüğe, doku nekrozuna ve global iskeminin bütün kalbi etkilemesiyle görülen taş kalp sendromuna yol açabilir (35).

2.2.4 İskemi- Reperfüzyon Hasarının Kalp Üzerindeki Etkileri

Kalpde, İskemi-reperfüzyon hasarına bağlı olarak miyokardiyal sersemleme, reperfüzyon aritmileri, miyositlerde nekroz, koroner endotelial ve mikrovasküler disfonksiyon gözlenebilir.

Miyokardiyal sersemleme, kısa iskemi-reperfüzyon periyotlarına bağlı olarak, histolojik olarak geri dönüşsüz hasar olmamasına ve reperfüzyonun tam veya tama yakın bir şekilde sürmesine rağmen kalpte oluşan uzamış mekanik fonksiyon bozukluğu olarak tanımlanır (44). İlk olarak 1975 yılında Heyndrickx ve ark. tarafından tanımlanmıştır (45).

Kısa süreli iskemiye takip eden dönemlerde dahi miyokardiyal sersemleme beklenmedik derecede uzun sürebilir. Örneğin, köpek kalbinde oluşturulan 15 dk'lık iskeminin, 24 saatlik miyokardiyal sersemleme oluşturduğu gözlenmiştir. İskemik periyodu takip eden reperfüzyon dönemi ölümcül aritmilere zemin hazırlayabilir. Oluşan aritmiler genellikle idio-ventrikülerdir ve en fazla ventriküler taşikardi ve fibrilasyon gözlenir (35).

Kalp hücrelerinde nekroz gelişimi iskemi-reperfüzyon döneminde harekete geçen mekanizmaların ortak sonucudur. Bununla birlikte reperfüzyon döneminin ilk dakikalarında gelişen nekrozun başlıca sebebi kalp hücrelerinde gelişen kontraktürdür.

Reperfüzyonun erken dönemlerinde ortaya çıkan koroner endotelial disfonksiyonun, köpek ve kedi kalplerinde yapılan çalışmalarda 4-12 haftaya kadar sürebildiği gösterilmiştir. Reperfüzyonun ilk 2 ila 5 dakikalık bölümünde endotelial disfonksiyonla beraber NO formasyonunun da azalma ve 20 dakikadan sonraki bölümde ise lökosit varlığı gözlenebilir. Sadece iskemi uygulanan kalplerde koroner endotelial disfonksiyon 2 ila 3 saat sürer ve 4-6 saat sonra herhangi bir histolojik bulgu gelişmez (35).

Koroner endotelial disfonksiyon sonucu vazodilatör cevap azalır. Güçlü vazokonstriktör etkileri bulunan endotelin-1 ve SOR oluşumu, koroner vazokonstriksiyona yol açarak kan akımında azalma meydana getirir.

İskemi - reperfüzyon sonrası oluşan endotelial disfonksiyon, trombositlerin yol açtığı mikrovasküler tıkanıklık, ödem ve oksidatif hasar mikrovasküler disfonksiyona yol açar. Mikrovasküler disfonksiyonun olduğu kalp bölgelerinde reperfüzyon döneminde kan akımı kısıtlanır ve hipoperfüze alanlar gözlenir. Ayrıca kalbin yeniden damarlanması ve sol ventrikül serbest duvarında oluşabilen rüptür mikrovasküler disfonksiyon nedeniyle gözlenen olaylardır.

2.3 MİYOKARD HASAR DERECESİNİ BELİRLEYEN BİYOKİMYASAL MADDELER

Kalbin biyolojik belirteçleri kalp hasarlandığı zaman kana salınan maddelerdir.

Bunlar:

Sitozolik belirteçler: Myoglobin, Kreatin kinaz (CK), CK-MB, LDH izoenzimleri

Yapısal ve düzenleyici belirteçler: Kardiyak Troponin T (cTnT), Kardiyak Troponin I (cTnI) , Myozin hafif zincirleri (MLCs), Myozin ağır zincirleri (MHCs),
Yeni biyokimyasal belirteçler: C-Reaktif Protein (CRP), Amiloid Protein A, Fibrinojen ve Fibrin yıkım ürünleri, Yağ asidi bağlayıcı protein

2.3.1 Myoglobin

Myoglobin kaslarda bulunan tek zincirli düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Hasarlı miyokard hücrelerinden dolaşıma salınır. İskeminin başlamasından yarım 1-2 saat sonra kanda tespit edilir. Kalbe spesifik değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunur. AMİ tanısında sınırlı payı vardır ancak duyarlılığı yüksektir ve bu özelliği ile tanının dışlanmasında önemli bir belirteçtir (46).

2.3.2 Kreatinin Kinaz

Kreatinin Kinaz (CK) yüksek enerjili fosfatların ATP'den kreatine transfer eden bir enzimdir. Kreatinin Kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısı ile CK'nın 3 izomeri vardır: CK MM, CK MB, CK BB. Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları daha çok MM formu içermekle birlikte %1-2 oranında MB formu da bulundurur. Kalp kasında ise hem MB hem de MM formu bulunur. CK-MB, miyokard total CK aktivitesinin %20'sini oluşturur (47). Miyokard iskemisi sonrası yaklaşık 2-4. saatte salınmaya başlar, 24. saatte pik yapar ve 36-72. saat sonra normale döner. CK-MB iskelet kası hasarında da artar ancak miyokard hasarındaki kadar karakteristik değildir.

2.3.4 Kardiyak Troponinler

Troponin kompleksleri, kardiyak miyofibril ince filamentlerinin ana düzenleyici proteini olup, aktin-myozin etkileşimini düzenler. Troponin kompleksi içinde üç grup vardır:

Troponin I: Aktine bağlanarak aktin-myozin etkileşimine neden olur.

Troponin T: Troponin kompleksinde tropomiyozine bağlanır.

Troponin C: Troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır.

Fizyolojik rolleri kalsiyum yokluğunda aktin-myozin kompleksinin ATP az aktivitesinin inhibisyonudur. Böylece müsküler kontraksiyonu inhibe ederler.

Troponin I'nın 3 doku izomeri tespit edilmiştir (48).

1. Fast troponin I
2. Slow troponin I
3. Kardiyak troponin I

Troponin I'nın kardiyak ve iskelet formları arasında önemli farklılıklar vardır (49). İskelet kası stimulasyona yanıt verirken veya yanıt geliştirirken cTn I ortaya çıkarmaz (50). Bu yüzden Tn I'nın kalbe spesifitesi, iskelet kası hasarı sırasında oluşan kas yıkımının, miyokard iskemisi sırasında oluşan kas yıkımından ayırmaya yardımcı olur. İskemi başladıktan 3-4 saat sonra plazmada troponin seviyesi artışı izlenmektedir. Bu seviyenin yaklaşık 12-16 saat sonra pik yaptığı ve miyokard iskemisi sonrası 4-9 gün yüksek kalabildiği belirtilmektedir.

2.3.4 İskemi Modifiye Albumin

İnsan serum albumini yaklaşık 40-55 g/l konsantrasyonu ile serumda en fazla bulunan proteindir. Karaciğer parankim hücrelerinde sentezlenen albumin plazma proteinlerinin %52-60'ını oluşturur (51). Plasma onkotik basıncını sağlama, yağ asitleri, aminoasitler, hemin, bilirubin ve bazı ilaçların transportunu sağlamanın yanı sıra antioksidan olma ve psödo enzimatik özellikleride vardır (52). 585 aminoasitlik primer zincir ve 66500 Da ağırlığındadır. 17 disülfid köprüsü ve bir serbest sistein aminoasitinden meydana gelmiştir (53).

Son yıllarda iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. Albumin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler, bu transisyon metallerinin albuminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş bu albumine “iskemi modifiye albumin” adı verilir. Albumin molekülündeki değişiklikler, hasta serumuna bir miktar kobalt eklenerek kolorimetrik olarak ölçülebilir. IMA ölçümü, albuminin kobalt bağlama kapasitesi ölçümü olarak bilinir ve albumine bağlanmamış kobaltın spektrofotometrik olarak ölçülmesini içerir (54).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu prospektif çalışma Temmuz 2013-Ocak 2014 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'nde KPB ile elektif koroner arter baypas cerrahisi uygulanan 30 hasta üzerinde yapıldı. Hastanemiz etik kurulundan alınan onay sonrası bütün hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve yazılı olarak gönüllü onamları alındı.

Hastalar postoperatif dönemde gelişen karmaşımlara göre iki gruba ayrıldı.

Grup I (Karmaşım gelişen): Postoperatif dönemde, aritmi, peroperatif MI, yüksek doz inotrop kullanımı, uzamış entübasyon ihtiyacı olan hastalar.

Grup II (Karmaşım gelişmeyen): Postoperatif dönemde karmaşım gelişmeyen.

Bütün hastalara operasyon öncesinde koroner anjiyografi ve sol ventrikülografi, transtorasik ekokardiyografi yapıldı. Postoperatif, EKG ve ritim izlemleri yapıldı. İlave kapak veya diğer kardiyak cerrahi işlem ve aort cerrahisi uygulanacak hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmaya almama kriterleri;

Reoperasyon yapılacak hastalar,

Pulmoner hastalığı olan,

Hemodiyaliz programında KRY olan,

Hepatik disfonksiyonu olan,

Hematolojik disfonksiyonu olan,

Albumin değeri 3,5 altı veya 5,5 mg/ml üstü olan,

Nörolojik, psikiyatrik hastalığı olan, kooperasyon güçlüğü olan,

Operasyon öncesinde aktif infeksiyonu olan, antibiyotik kullanan, lökositozu olan,

Otoimmün hastalık, steroid ve immün supresif ilaç kullanım öyküsü olan hastalar.

Bütün hastalara operasyon öncesi standart 12 derivasyonlu EKG çekildi, rutin hemogram ve biyokimya tetkikleri, akciğer grafisi, solunum fonksiyon testi yapıldı.

3.2.Hastaların Hazırlanması ve Anestezi Protokolü

Bütün hastalara operasyondan 8 saat önce 5-10 mg diazepam ve 40 mg famotidin oral ve operasyon odasında 2,5-5 mg midazolam IV. yoldan verildi. Antibiyotik profilaksisi için cerrahi insizyon öncesi 1 gr sefazolin sodyum IV. yoldan yapıldı. Hastalar operasyon odasına alındı ve 5 derivasyonlu EKG ile monitörize edildi. Periferik arteriyel oksijen satürasyonu takibi için pulse oksimetre probu takıldı. Uygun periferik damar yolu açıldı. Sistemik arteriyel basınç ve arteriyel kan gazı takibi için radyal artere kanül yerleştirildi. İndüksiyondan önce bütün hastalara standart dozda (15 mg/kg) metilprednizolon IV. yoldan yapıldı. Anestezi indüksiyonunda, fentanil sitrat 5-20 mcg/kg, veküronyum 0,1 mg/kg IV. yoldan uygulandı. Hastalar entübe edildi. Rektal ve nazofarengeal ısı problemleri, Foley idrar sondası ve nazogastrik sonda takıldı. Seldinger tekniği ile genellikle sağ internal juguler vene üç yollu santral venöz kateter takıldı. Anestezi idamesi için, fentanil sitrat 5-10 mcg/kg/saat ve kas gevşetici olarak veküronyum 0.1 mg/kg IV. yoldan uygulandı. İnhaler anestezik olarak sevofluran kullanıldı.

3.3. Cerrahi Prosedür

Bütün hastalar elektif olarak operasyona alındı. Midsternal cilt insizyonu ve mediyan sternotomi yapıldı. Perikard açıldı. LİMA ve safen ven greftleri hazırlandı. Sonra 350 Ü/kg heparin (heparin sülfat, Liquemin®) IV. yapıldı. Heparin yapıldıktan 5 dk sonra ACT ölçümü yapıldı, tüm hastalarda ACT değeri 450 saniye üzerinde idi. Asendan aortadan arteriyel ve sağ atrial aurikuladan sağ atriuma iki aşamalı kanül yerleştirilerek kanülasyon yapıldı. Aort köküne antegrad ve sağ atriyumdan retrograd kardiyopleji kanülü konuldu. KPB'ya girildi. Prime volüm 800 ml Isoleks-S, 300 ml mannitol, 1 gr sefazolin sodyum, 110 mEq/L sodyum bikarbonat, 24 mEq/L magnezyum, 10 mEq/L potasyum, 0.9 mEq/L kalsiyum ve 5000 Ü heparin ile hazırlandı. Pompa non-pulsatil akımla, debi 2,0–2,4 L/dak/m² olacak şekilde ayarlandı. Hastaların vücut ısıları 30-32°C'ye düşürüldü. KPB'da, hematokrit %20–25, ortalama arter basıncı 50–70 mmHg arasında tutuldu. 30 dakikada bir bakılan ACT değerine göre ilave heparin yapılarak ACT 450 saniyenin üzerinde tutuldu. Miyokard korunması, kros-klomp sonrası aort kökünden antegrad ve retrograd olarak verilen 20 ml/kg ve daha sonra her 20 dk'da bir 10 ml/kg potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ile sağlandı. Greft olarak LİMA,

safen ven kullanıldı. Distal anastomozlar tamamlandıktan sonra hastalar ısıtıldı ve kros-klemp açıldı, kalp çalıştırıldıktan sonra proksimal anastomozlar side-klemp altında yapıldı. Pozitif inotrop ihtiyacı olan hastalara adrenalin (0,02-0,15 µg/kg/dk), dopamin (5-15 µg/kg/dk) veya dobutamin (5-15 µg/kg/dk) desteği başlandı. Kardiyak kontraksiyonları yetersiz olan ve hemodinamisi instabil olan hastalara femoral arterden Seldinger yöntemiyle kateter takılarak intraaortik balon pompa (İABP) desteği sağlandı. KPB'dan debi azaltılarak çıkıldı. Hemodinamik stabilite sağlandığında, yapılmış heparin dozunun 1,2 katı dozda protamin sülfat (Protamin 1000®; Roche, İstanbul, Türkiye) ile nötralize edildi. Dekanülasyon sonrasında sternum çelik tellerle yaklaştırıldı, ciltaltı cilt kapatıldı. Operasyon sonrası hastalar yoğun bakım ünitesine alındı.

3.4. Kan Örneklerinin Alınması ve Laboratuvar Analizi

Bütün hastalardan, İMA ve troponin ölçümleri için 7 farklı zamanda arteryel hattan kan örnekleri alındı. Kan örneklerinin alınma zamanları; anestezi induksiyonu öncesi (T1), aortik kross-klemp konulunca (T2), aortik kross-klemp kaldırıldıktan sonra (T3), operasyon sonrası 1. saat (T4), operasyondan 6 saat sonra (T5), operasyondan 12 saat sonra (T6), operasyondan 24 saat sonra (T7) idi. Alınan kan örnekleri, 3000 devirde 10 dakika santrifüj edilerek -80°C'de saklandı ve bütün örnekler tamamlandıktan sonra İMA değerleri çalışıldı. Troponin değerleri kan alınca Acil biyokimya laboratuvarında çalışıldı. İMA seviyeleri (IU/ml) standart ELISA kitleri (Cusabio Human İMA Elisa kit, Wuhan Hi-tech Medical Devices Park, P.R.China) kullanılarak hastanemiz Biyokimya Anabilim Dalı'nca çalışıldı ve sonuçlar IU/ml olarak hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

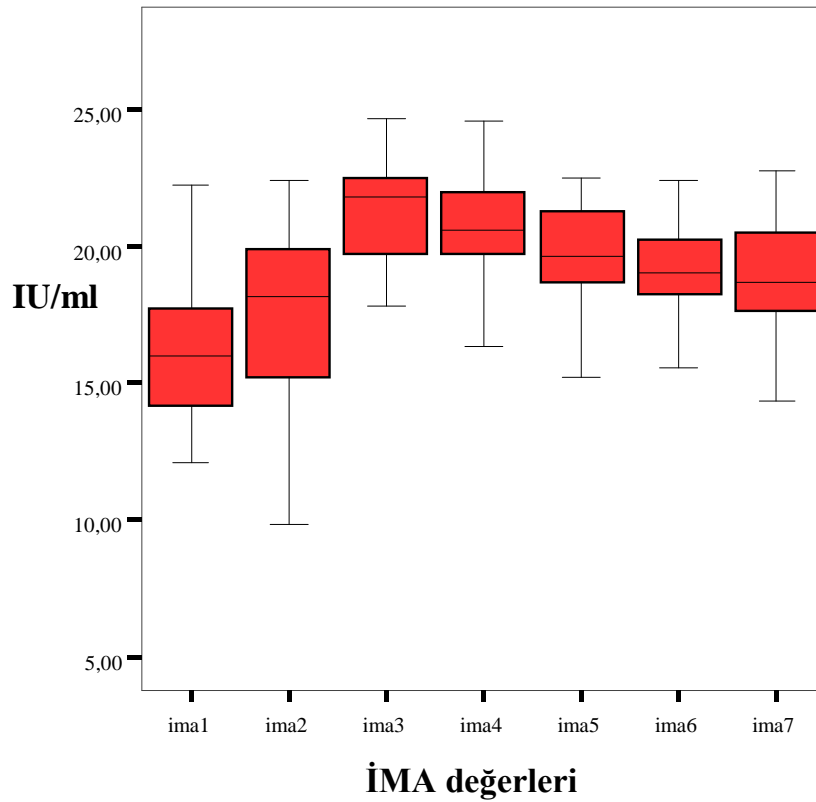
Araştırmadan elde edilen veriler kodlandıktan sonra SPSS 15.0 paket programında bilgisayara aktarılmış ve analiz edilmiştir. Veriler ortalama ± standart sapma, sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Gruplararası karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi, grup içi karşılaştırmalarda Wilcoxon T testi kullanıldı. Veriler arasındaki korelasyon için Spearman korelasyon testi yapıldı. Sayımla elde edilen verilerin karşılaştırmasında ise Ki kare testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi tüm testler için $p < 0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4.BULGULAR

Çalışmaya alınan tüm hastalar, postoperatif yoğun bakım ve servis gözlemlerinde komplilkasyon gelişip gelişmemesine göre verileri toplanmış ve karmaşım gelişenler ve gelişmeyenler iki gruba ayrılmıştır. AKK ve KPB'ın her hastada değişik düzeyde iskemi reperfüzyon hasarına yol açtığı yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir.

Bu çalışmada da grafik 1'de tüm hastaların seri İMA ölçümleri verilmiş olup, İMA düzeyleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmuştur.

Grafik.1: Tüm hastaların seri İMA ölçümleri



İMA1 değeri ile İMA 2, 3, 4, 5, 6, 7 arasındaki farklar için hesaplanan p değerleri sırası ile:0,001/0,000/0,000/0,000/0,001/0,001.

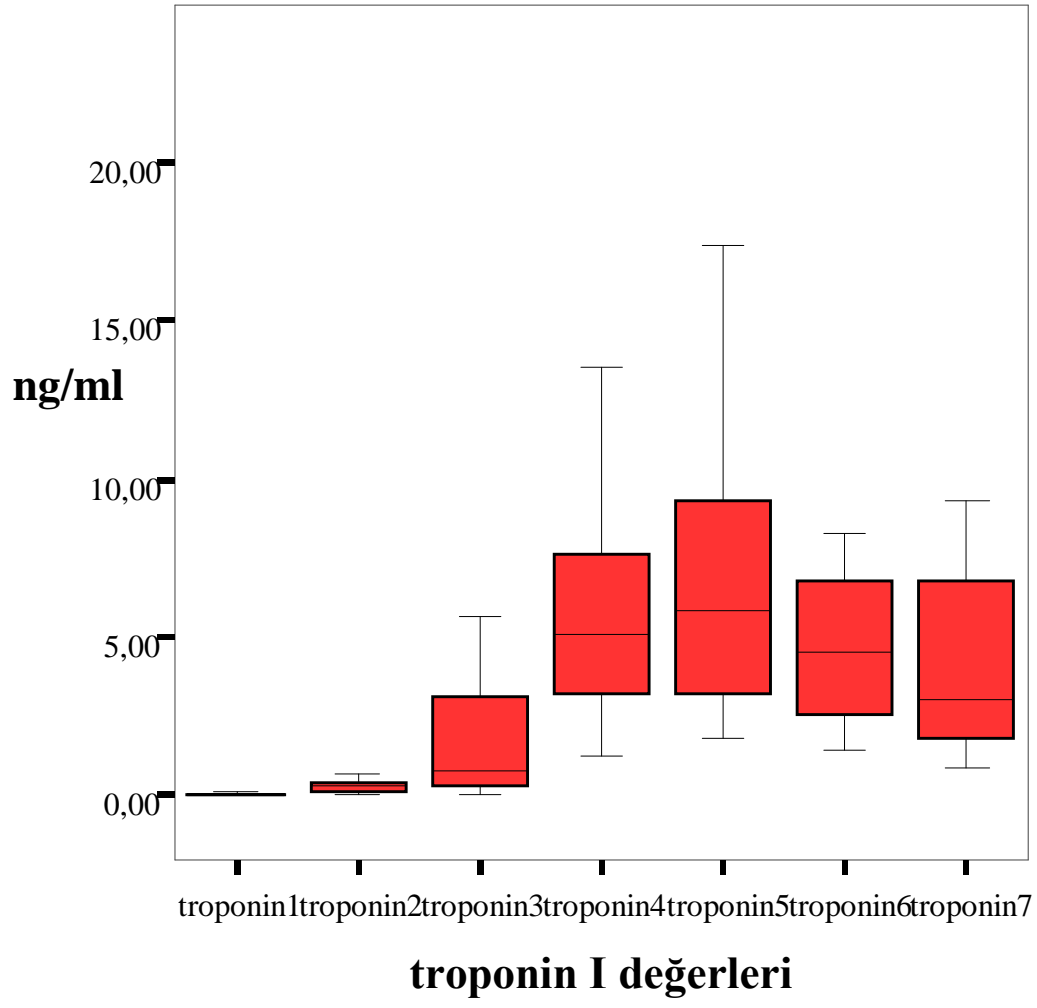
Operasyon esnasında KK konulmasından 2 dakika sonra alınan kandan ölçülen İMA değeri İMA 2'nin İMA 3, 4, 5, 6, 7 değerleri ile yapılan karşılaştırmada p değerleri sırası ile:0,000/0,000/0,021/0,249/0,188.

KK kaldırılmasından hemen sonra alınan kandan ölçülen İMA değeri İMA 3'ün İMA 4, 5, 6, 7 değerleri ile yapılan karşılaştırmada p değerleri sırası ile: 0,096/0,001/0,001/0,000.

KK sonrası 1. saat alınan kandan ölçülen İMA 4 değerinin İMA 5, 6, 7 değerleri ile yapılan karşılaştırmada p değerleri sırası ile: 0,007/0,001/0,001

KK sonrası 6, 12 ve 24. saatlerde alınan İMA 5, 6, 7 değerleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmamıştır (p değerleri 0,005'ten büyük). KK kaldırılmasından hemen sonra İMA değerleri pik seviyeye ulaşmış olup, takip eden değerlerde düşme saptanmış ancak ameliyat öncesi değerlere ulaşmamıştır. Troponin değerleri ise postoperatif 6. saat pik seviyeye ulaşmış ve 24. saat sonunda düşme olmasına rağmen yüksek seviyeler devam etmiştir.

Grafik.2: Tüm hastaların seri troponin I ölçümleri



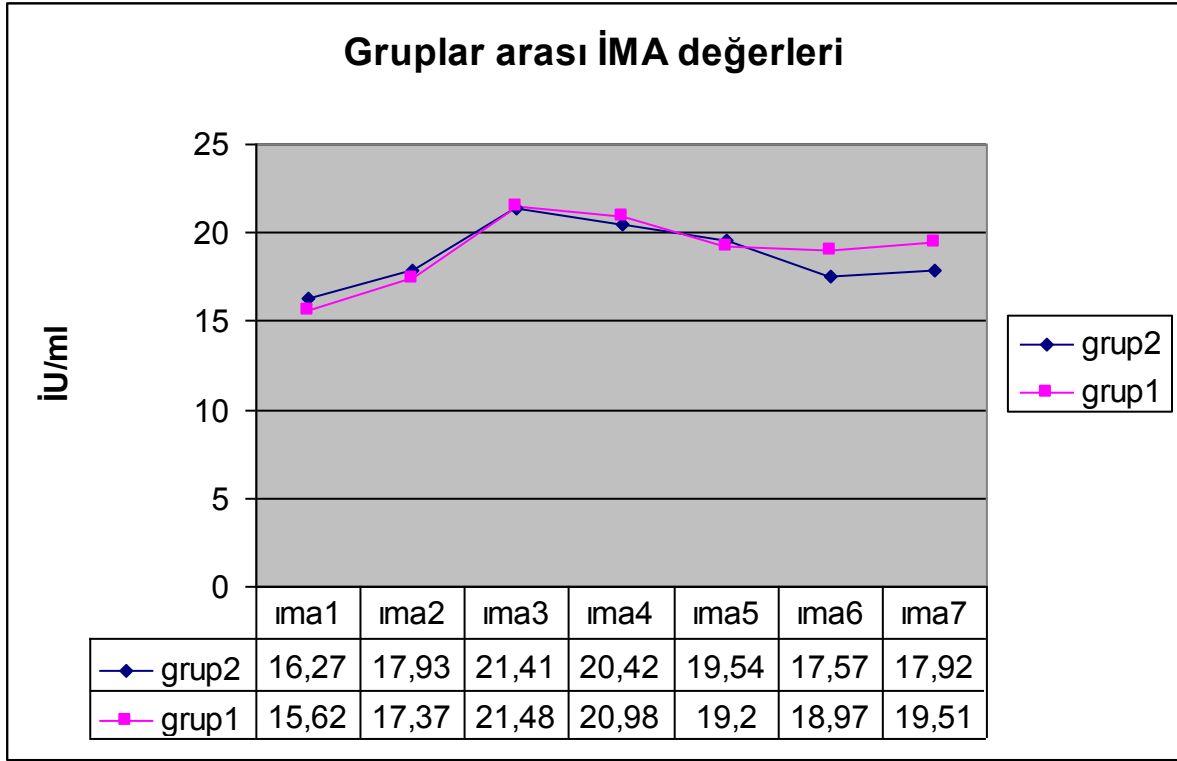
Tablo.1: Grupların demografik ve operasyon bilgileri

Hastaların özellikleri	Grup 1 (karmaşım gelişen)	Grup2 (karmaşım gelişmeyen)	P Değeri
Yaş	67,40+-10,14	62,53+-7,17	0.126
Cinsiyet (E / K)	7 / 8	12 / 3	0.128
Sigara	6	6	1.00
Diabetes mellitus	9	4	0.139
Hipertansiyon	7	7	1.00
Hiperlipidemi	8	8	1.00
KABGdamarsayısı	3,13+-0,63	2,73+-0,45	0.126
KK süresi	68,20+-16,75	63,13+-6,63	0.286
KPB süresi	113,86+-21,45	99,73+-8,54	0,029*
İntraop. fibrilasyon	2	2	1,00

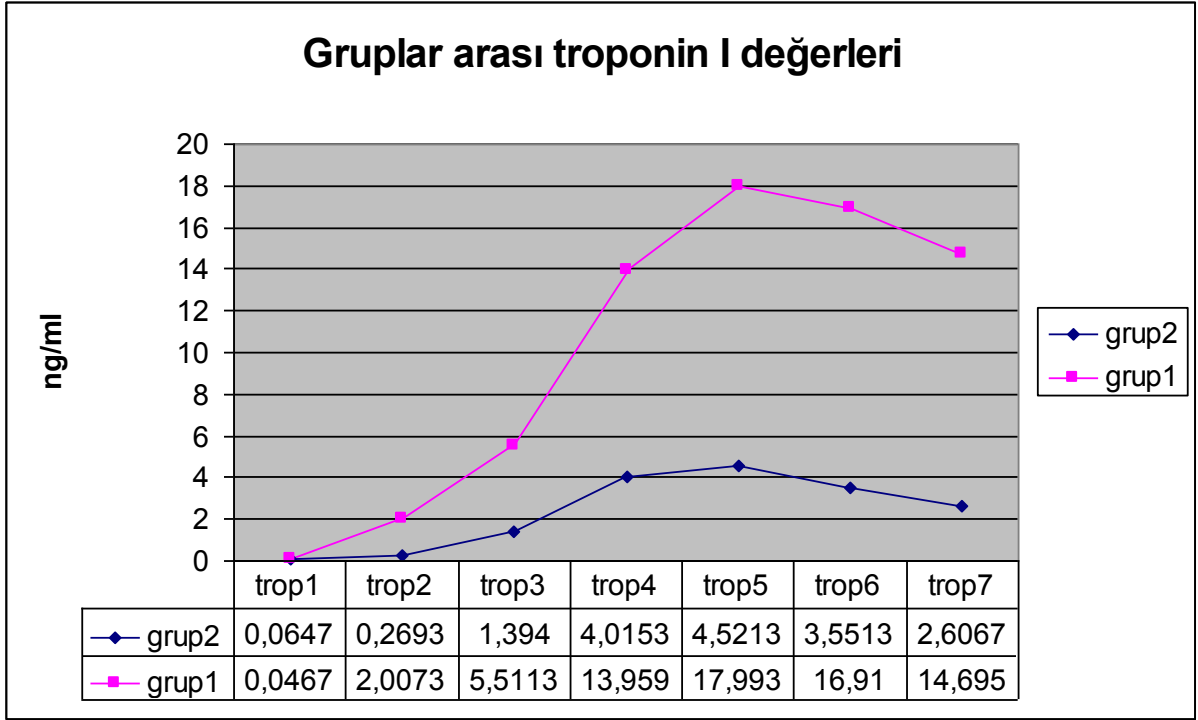
Grupların demografik verilerinde istatistiksel fark saptanmamış olup, Ameliyat verilerinden KPB süresi dışında istatistiksel fark yoktur. KPB süresi karşılaştırmasında p değeri 0,029.

Gruplar arası seri İMA ve troponin I ölçümleri grafikte verilmiştir. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır($p>0,05$)

Grafik.3: Gruplar arası İMA değerleri



Grafik.4: Gruplar arası troponin I değerleri



Gruplar arası troponin I değerleri arasında trop1,2,3 fark yoktur ($p > 0,05$), ancak trop4,5,6,7 arası farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p değerleri sırasıyla 0,004/0,004/0,006/0,002)

Tablo.2: Hastalarda gelişen karmaşımlar

Karmaşım	Sayı	%
Aritmi	12	40,0
Hemoraji	3	19,9
Reoperasyon	2	6,6
Renal	2	6,6
Yüksek doz inotrop	7	23,3
Exitus	2	6,6
Peroperatif MI	2	6,6

Hemorajik karmaşım gelişen hastaların İMA değerleri, gelişmeyen hastalarla karşılaştırılmış ve p değerleri 0,005'ten büyük bulunmuştur. Bu hastalarda troponin I değerlerinde de fark yoktur ($p>0,05$)

Hastaların 24'ü (24/30,%80) ameliyattan inotropik destek olarak en az 5-15 mikrogram/kg/dk dozunda dopamin ile çıkmıştır. Bu hastaların 7 tanesinde ise ek olarak daha yüksek doz dopamin ya da ikinci bir inotropik ajan olarak adrenalin yada dobutamin ihtiyacıda olmuştur. Bu 7 hastanın İMA ölçümleri arasında İMA7 farkı anlamlı olup diğerlerinde $p>0,05$ 'tir (İMA7 $p=0,006$). Bu hastaların troponin I ölçümlerinde ise trop4,5 arası farklar anlamlı olup diğer ölçümlerin p değeri 0,005'ten büyüktür (Trop4,5 p değerleri sırasıyla 0,044/0,015)

Reoperasyona alınan 2 hasta, postop gelişen tamponad nedeni ile opere edilmiştir ve hastaların 1 tanesi postop 4. saat, diğeri 8. saat operasyona alınmıştır. Bu iki hastanın İMA değerleri diğer hastalarla karşılaştırılmış olup İMA7 değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p 0,031$). Bu hastaların İMA ve troponin I ölçümü için değerler KABG sonrası planlanan şekilde alınmaya devam etmiştir. Hastaların troponin I değerleri arasında fark yoktur ($p>0,05$)

AF hastaların 12'sinde gelişmiş olup, hastalara kardiyoversiyon ya da medikal tedavi olarak beta bloker, amiodarone başlanmıştır. Hastalardan sadece bir tanesi hız kontrolü sağlanarak AF ritminde medikal tedavi ile taburcu edildi. Diğer hastalar sinüs ritmine döndürüldü. AF gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı($p>0,05$). Troponin I değerlerinde ise trop1,2,3 ölçümleri arası fark anlamlı değildir ($p>0,005$) ancak trop 4, 5, 6, 7 değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0,012/0,007/0,001/0,000).

Hastaların çekilen EKG'lerinde 2 hastada peroperatif MI tanı kriteri olarak kullanılan q dalgası görülmüştür. Hastalarda yeni dal bloğu saptanmadı. Bu 2 hastanın İMA değerleri diğer hastalarla karşılaştırılınca postoperatif 12. saat ölçülen İMA6 değerleri arası fark istatistiksel olarak anlamlı olup p değeri 0,017'dir. Diğer ölçümlerlerin p değeri 0,05'in üstündedir. Troponin I değerleri arasında trop 1, 2, 3 değerleri farkı anlamlı olmayıp ($p>0,005$) trop 4, 5, 6, 7 değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0,030/0,003/0,002/0,002).

30 hastanın 19'sü 0-16 saat, 4'ü 16-24 saat arası entübe takip edilip geri kalan 7 hastanın entübasyon zamanı 24 saatten uzundur. 24 saatten uzun entübe kalan hastaların İMA değerleri ile diğer hastaların İMA değerleri arasında istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0,05$). Troponin I değerleri arasında trop 1, 2, 3 değerleri farkı anlamlı olmayıp ($p>0,005$) trop 4, 5, 6, 7 değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0,011/0,004/0,002/0,003).

30 hastanın 2 tanesi exitus olmuştur. Exitus olan hastalardan bir tanesi postop 6. gün ani gelişen VF atağı sonrası, diğeri ise postop 20. gün multi organ yetmezliği nedeniyledir. Bu iki hastanın İMA değerleri diğer hastalarla karşılaştırılınca, İMA2 ölçümleri arasında ($p 0,025$) ve İMA7 ölçümleri arasında ($p 0,046$) istatistiksel fark vardır, diğer ölçümler arası farklar anlamlı değildir ($p > 0,05$). Troponin I değerleri arasında trop 1, 2, 3, 4 değerleri farkı anlamlı olmayıp ($p>0,005$) trop 5, 6, 7 değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0,020/0,020/0,020).

İki hastada geçici hemodiyaliz ihtiyacı olup bu hastalardan birtanesi multi organ yetmezliği nedeni ile exitus olan hastadır. Majör nörolojik karmaşım hastalarımızda gözlenmemiştir. Bir tanesi multi organ yetmezliği gelişen hasta olmak üzere 2 hastaya intraoperatif İABP takılmıştır. İki hasta postoperatif yoğun bakım gözleminde komplikasyonsuz olmasına rağmen safen insizyonunda meydana gelen enfektif karmaşım nedeni ile taburcu süresi uzamıştır. İki hastada ise sternum insizyonunda akıntı nedeni ile servis takibi uzamıştır.

Tüm hastaların hastanede kalış süreleri $12,6\pm 9,2$ gün (minimum 6, maksimum 45 gün), yoğun bakımda kalış süreleri ortalama $4,5\pm 3,8$ gün (minimum 2, maksimum 20 gün). Hastaların yoğun bakımda kalış ve hastanede yatış süreleri ile İMA değerleri arasında ilişki bulunamamıştır. ($p>0,05$)

5.TARTIŞMA

Kalp-Akciğer Yangeçişi ve koroner arter baypas süresince; anormal perfüzet kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz miyokard perfüzyonu, inkomplet revaskülarizasyon, kalbin manipülasyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner tıkanıtı, katekolaminlerin salınımı, aortik kross-klemp, reperfüzyon hasarı gibi nedenlerle miyokard hasarı değişik düzeylerde gözlemlenmekte ve bu hasar postoperatif dönemi etkilemektedir. Bu hasarı belirlemek için bu zamana kadar birçok biyobelirteç kullanılmıştır. Myoglobin, kreatin kinaz izoenzimleri ve kardiyak troponinler bu amaç için en sık kullanılmış (51-53). Bu biyobelirteçlerin hasarı belirlemenin yanı sıra postoperatif gelişen karmaşımlar ve uzun dönem takip edilen hastalarda da kullanıldığı birçok çalışma mevcuttur (54,55). Son yıllarda iskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. Albumin yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi tranzisyon metallerinin bağlandığı bölgedir. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler, bu transisyon metallerinin albüminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır. Yapısında değişiklik meydana gelmiş bu albumine “iskemi modifiye albumin” adı verilir. İMA özellikle AKS tanısı için bir çok çalışmada kullanılmış ve diğer kardiyak biyobelirteç ile karşılaştırılmıştır (56-58). İskemi modifiye albumin son yıllarda kardiyak iskemi belirteci olarak akut koroner sendromlarda miyorkardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda Food and Drug Administration (FDA) lisansı almıştır (59,60). Literatürde Kardiyak biyobelirteç olarak kullanımı kadar PTE (Pulmoner trombo-tıkanıtı), diyabet, renal yetmezlik, akut iskemik inme, mesenter iskemisi ve daha birçok hastalıkta araştırılmıştır (61-63). AKS hastalarında rutin kullanılan kardiyak markerlara göre daha hızlı ve hatta troponin ve EKG değişimi olmadan yükselmeye başlayan İMA kardiyak cerrahide çok fazla değerlendirilmemiştir. Kanko ve arkadaşlarının KABG operasyonu yapılan hastalarda İMA'nın prognostik faktör olarak kullanımı ile ilgili yaptıkları bir çalışmada İMA düzeylerinin KK konulmasından sonraki ilk 30 dakikada hızla yükseldiğı ve postoperatif 6 saat içinde düştüğü gözlemlenmiştir. Ancak bu düşüş bazal seviyeye ulaşmamıştır (64). Yine benzer şekilde Gençpınar ve arkadaşlarının Koroner Arter Baypas Operasyonunda İskemi Modifiye Albumin duyarlılığı konusunda yaptıkları çalışmada KPB öncesi ve KPB çıkışındaki İMA ölçümlerinde artış miyokard iskemi maruziyeti ile anlamlı bulunmuş, KPB çıkışı ve 1. saat İMA ölçümleri miyokard reperfüzyon sonucu anlamlı bulunmuş, KPB öncesi ve 1. saat sonrası İMA ölçümleri karşılaştırıldığında iskemi

reperfüzyon sonrası bazal değerlere geldiği tespit edilmiş (65). Bizim yaptığımız çalışmada, preoperatif ölçüm İMA1 ile KK konulmasından hemen sonra başlayarak alınan tüm örneklerde (KK konulunca, KK kaldırılınca, postoperatif 1 ,6, 12, 24. saatler) anlamlı fark tespit edilmiştir. Pik değerine KK kaldırılınca hemen alınan (İMA3) ölçümlerde ulaşmıştır. İMA3 değeri ile postoperatif değerlerin karşılaştırmasında 1. saat değeri arasında fark olmayıp sonraki ölçümlerle arasında anlamlı fark bulunmuştur. İMA düzeyleri postop erken dönemlerde yükselmiş ve bu yükseliş 1. saatten sonra azalmaya başlamış ancak bazal seviyeye 24. saat sonrasında da düşmemiştir. Sbarouni ve arkadaşlarının yaptığı ve postoperatif 4. güne kadar yapılan ölçümlerde de hastaların yükselen İMA değerlerinin bazal değerlere ulaşmadığı bulunmuştur (66).

Literatürde İMA ve KABG sonrası dönem için yapılmış çok az çalışmaya rastlandı, bunlardan prognoza yönelik çalışmalar dahada sınırlıdır. Kanko ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, postoperatif hemodinamik parametreler ile İMA düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (64). Yapılan bir diğer çalışmada ise Nee ve ark. İMA değerleri KABG operasyonu sonrası gelişen Ağır SIRS (Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu) ile ilişkili bulunmuştur, bu fark KPB başlangıcında alınan değerlerde troponin I'ya göre anlamlı bulunmuş (67). Çalışmamızda İMA seri ölçümlerinin postoperatif major karmaşımlarla ve yoğun bakım, hastanede kalış sürelerine etkileri karşılaştırıldı. İMA değerlerinin hastanede ve yoğun bakımda kalış süresine etkisi bulunmamıştır. Reoperasyona alınan 2 hastanın 24. saat İMA ölçümleri (İMA7) kanama olmayan gruba göre anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,031$), bu hastaların troponin I değerleri arası fark yoktur. Bu fark tamponad nedeni ile opere edilen hastaların iskemi süresinin uzamasından kaynaklanabilir. Kardiyak cerrahi sonrası AF, hasta profiline, cerrahinin tipine, aritmi değerlendirme metoduna ve aritmi tanımlamasına göre değişmekle beraber %10 ile %40 oranında karşılaşılan bir komplikasyondur (68,69). Bizim çalışmamızda da AF %40 (12/30) hastada gözlemlendi ve bir tanesi hariç 24 saatten önce elektriki yada medikal kardiyoversiyon ile sinüs ritmine döndü. Bir hasta düşük ventrikül yanıtı AF olarak medikal tedavi ile taburcu edildi. AF gelişen hastalar ile gelişmeyen hastaların İMA değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Troponin I değerlerinde ise trop4,5,6,7 değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur (p değerleri $<0,005$).

Dong ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pompasız KABG operasyonu yapılan hastalarda peroperatif MI için İMA değerleri çalışılmış ve tüm hastalarda preop ve postop

değerler arasında anlamlı fark bulmuşlar ve PMI gelişen grupta postoperatif 3. saat İMA ölçümlerinde anlamlı fark bulmuşlar (70).

Çalışma grubumuzda 2 hasta peroperatif MI olarak değerlendirilmiş (yükselmiş troponin değerleri ve q dalgası) olup bu hastaların 12. saat ölçümleri (İMA6) arasında anlamlı fark bulunmuştur. Postoperatif İMA değerleri her iki çalışmada da belirli bir zamanda istatistiksel olarak PMI için anlamlı olsada bu konuda kısıtlı çalışma olmasına da bağlı olarak birbirini desteklememektedir.

Çalışmamızda 3.saat ölçümü yoktur, ancak Dong ve arkadaşlarının çalışmasında 1.,6., 12. ve 24. saat ölçümleri olup istatistiksel fark saptanmamış, çalışmamız pompalı cerrahi ancak diğer çalışma pompasız cerrahi grubundan oluşmaktadır. Aradaki fark bu etmenlere bağlanabilir.

24 saatten uzun entübe kalan 7 hastanın İMA ölçümleri ile diğer hastaların İMA ölçümleri arası ilişki saptanmamıştır.

Otuz hastanın 2 tanesi ex olmuştur (2/30, %6,6). Ex olan hastalardan bir tanesi postop 6. gün ani gelişen VF atağı sonrası, diğeri ise postop 20. gün multi organ yetmezliği nedeniyledir. Bu iki hastanın İMA değerleri diğer hastalarla karşılaştırılınca, İMA2 ölçümleri arasında (p 0,025) ve İMA7 ölçümleri arasında (p 0,046) istatistiksel fark vardır, diğer ölçümler arası farklar anlamlı değildir (p > 0,05). Troponin I değerleri arasında trop 1, 2, 3, 4 değerleri farkı anlamlı olmayıp (p>0,005) trop 5, 6, 7 değerleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0,020/0,020/0,020). Troponin değerleri arasındaki fark miyokardiyal nekrozu göstermekle birlikte 24. saat İMA ölçümü (İMA7) arasındaki fark iskemik koşulların halen devam ettiğini ve nekrozun dahada ilerleyeceğinin göstergesi olarak kabul edilebilir ve bu sürecin kötü prognoz ile ilişkisini gösterebilir. Yavaş koroner akıma sahip hastalar ile normal koroner akıma sahip hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada ortalama total antioksidan kapasite değeri yavaş koroner akım grubunda kontrol grubundan daha düşük ve İMA ile negatif olarak ilişkili bulunmuş (71). KK konulmasından hemen sonra İMA değerlerinin arasında fark olması ise henüz iskeminin yeni başlamış olması ve organizmanın antioksidan savunma mekanizmasının devrede olduğu düşünülürse, antioksidan kapasitenin düşüklüğü konusunda fikir verebilir.

6.SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen veriler doğrultusunda literatür ile uyumlu olarak İMA değerlerinin postoperatif dönemde troponin I'ya göre daha erken yükseldiği ve daha erken düşmeye başladığı ve iskemi reperfüzyon hasarını gösterdiği görülmüştür.

Buna ek olarak, yapılan çok az sayıdaki çalışma ile birlikte postoperatif erken dönem sonuçlar ile ilgili kesin kanaate vardıracak sonuçlar elde edilememiştir. Bunun nedenleri; çalışma grubunun ve değerlendirilen parametrelerin sayısının az oluşudur. Postoperatif erken sonuçlar ile ilişkisinin olup olmadığının kararına varmak için yapılan çalışmalar henüz yetersizdir, daha geniş ve çok sayıda çalışmaya ihtiyaç olduğunun kanaatindeyiz.

7.KAYNAKLAR

- 1- Moon MH, Song H, Wang YP, Jo KH, Kim CK, Cho KD Changes of cardiac troponin I and operative mortality of coronary artery bypass. Asian Cardiovasc Thorac Ann. 2014 Jan;22(1):40-5.
- 2- Noora J, Ricci C, Hastings D, Hill S, Cybulsky I. Determination of troponin I release after CABG surgery. J Card Surg. 2005 Mar-Apr;20(2):129-35.
- 3- Grobden RB, Nathoe HM, Januzzi JL Jr, van Kimmenade RR. Cardiac Markers Following Cardiac Surgery and Percutaneous Coronary Intervention. Clin Lab Med. 2014 Mar;34(1):99-111.
- 4-Petzold T, Feindt P, Sunderdiek U, Boeken U, Fischer Y, and Gams E. Heart-type fatty acid binding protein (hFABP) in the diagnosis of myocardial damage in coronary artery bypass grafting. Eur J Cardiothorac Surg. 2001;19(6):859-64.
- 5- Jaffe AS. Use of biomarkers in the emergency department and chest pain unit. Cardiol Clin. 2005 Nov;23(4):453-65.
- 6- Zimmer HG. Perfusion of isolated organs and the first heart-lung machine. Can J Cardiol. 2001 Sep;17(9):963-9.
- 7- Aytaç A. Enstitüsü, İÜ Kardiyoloji. Dünyada ve Türkiye’de Kalp Cerrahisi. J Turkish Thorac Cardiovasc Surg. 1991; 1(1): 8-12.
- 8- Hill JD. John H. Gibbon, Jr. Part I. The development of the first successful heart-lung machine. Ann Thorac Surg. 1982 Sep;34(3):337-41.
- 9- Longmire WP Jr, Cannon JA, Kattus AA, Direct-vision coronary endarterectomy for angina pectoris. N Engl J Med. 1958; 20: 993-999
- 10- Büket S, Engin Ç, Uç H, Kardiyopulmoner Baypas In: Paç M, Akçevin A, Aka SA, Büket S, Sarıoğlu T. Kalp ve Damar Cerrahisi, Ankara: MN Medikal ve Nobel;2004,115-51.

11- Çankaya İ. Fosforilkolin kaplı oksijenatör fiberlerine protein adsorbsiyonunun incelenmesi. (Yüksek Lisans Tezi). Ankara, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 2011.

12- Damar E, Aksun M, Girgin S, Göktoğan T, Yılmaz E, Aran G, ve ark. Koroner arter baypas greft ameliyatlarında pompa prime solüsyonu olarak Ringer ve Ringer solüsyonuna eklenmiş %6'lık hidroksietil nişasta (130/0.4-HES) kullanımının hemodinamik, metabolik, renal ve hemostatik etkilerinin karşılaştırılması. J Turkish Thorac Cardiovasc Surg. 2012;20 : 22-31

13- Polanzo DA. Perfusion safety: past, present, and future. J Cardiothorac Vasc Anesth. 1997;11(3): 383–90.

14- Kurusz M, Wheeldon DR. Risk containment during cardiopulmonary baypas. Semin Thorac Cardiovasc surg , 1990; 2(4): 400–9

15- Rahimtoolaa SH, The hibernating myocardium in ischemia and congestive heart failure. Eur Heart J 1993; 14: 22- 6

16- Güden M, Sağbaş E, Sanisoğlu İ, Akpınar B, Yılmaz O. Koroner cerrahisinde tek klemp tekniğinin nörolojik ve kardiyak sonuçlar üzerine etkisi. J Turkish Thorac Cardiovasc Surg. 2001;9:1-3

17- Akpınar B, Güden M, Polat B, Sağbaş E , Sanisoğlu İ, Sönmez B ve ark.,Aortanın İleri Derecede Aterosklerozunda Koroner Arter Cerrahisi. J Turkish Thorac Cardiovasc Surg. 1999;7(3): 217-222.

18- Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD. Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. J Thorac Cardiovasc Surg. 1992 Dec;104(6):1510-7.

- 19- Çağlı K, Yıldız Ü, Demirkıran MS, Uncu H. Evaluation of Preoperative Respiratory System in Open Heart Surgery and Postoperative Lung Complications. <http://www.scopemed.org/fulltextpdf.php?mno=19223>
- 20- Karabay BC, Uçar Hİ, Öç M, Tok M, Öç B, Farsak B, ve ark. Koroner Arter Bypass Cerrahisinde N-Asetilsistein'in Solunum Fonksiyonları Üzerine Etkisi. Türk Girişimsel Kard. Der. 2007;11: 12-16.
- 21- Erdil N, Aydın N, Eroğlu T, Kaynak M, Dönmez K, Erbaş F, ve ark. Koroner Arter Baypas Cerrahisinde Kullanılan Heparin Kaplı Olan ve Olmayan Oksijenatörlerin Böbrek Fonksiyonları Üzerine Olan Etkisinin Karşılaştırılması. Koşuyolu Kalp Dergisi. 2011;14(1):6-11.
- 22- Karadeniz Z, Tuncel Z, Yapıcı N, Kudsioğlu T. Akut Böbrek Hasarının Erken Tanısında Plazma ngal (Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin) Etkinliğinin Off-pump ve On-pump Kalp Cerrahisinde Karşılaştırılması. GKDA Derg, 2013; 19(4):168-174.
23. Durmaz I, Buket S, Atay Y, et al. Cardiac surgery with cardiopulmonary baypas in patients with chronic renal failure. J Thorac Cardiovasc Surg. 1999; 118: 306–15.
24. Tang AT, Alexiou C, HSU J, Sheppard SV, Haw MP, Ohri SK. Leukodepletion reduces renal injury in coronary revascularization: a prospective randomized study. Ann Thorac Surg 2002;74(2): 372–7.
- 25- Sarıtaş A, Uzun A, Çağlı K, Taşdemir O, Sarıtaş Ü. (2001). Koroner arter bypass cerrahisi sonrası gastrointestinal dizge karmaşmaları. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg. 2001;9(4): 205-9.
- 26- Gerçekoğlu H, Korukçu A, Karabulut H, Sokullu O, Soydemir H, Ağar İ, ve ark. Koroner Arter Cerrahisi Uygulanan Olgularda Postoperatif Gastrointestinal Karmaşmaların Değerlendirilmesi. Turkish J Thorac Cardiovasc Surg. 1998;6(1): 001-006.
- 27- Marchant WA, Wright S, Porter JB. Coronary artery baypas graft surgery in a patient with hemoglobine SC disease. Anaesthesia. 2001;56(7): 667–9.

- 28- Krasna MJ, Flancbaum L, Trooskin SZ et al. Gastrointestinal complications after cardiac surgery. *Surgery*.1988; 104:773.
- 29- Gümüş F, Erkalp K, Kayalar N, Alagöl, A. Yaşlı hasta nüfusunda kalp cerrahisi ve anestezi yaklaşımı. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 2013;21(1): 250-255.
- 30- Keçeligil HT, Kolbakır F, Adam B, Arıkan A, Erk MK. Thyroid hormone alterations during and after cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Surg*. 1996 Oct; 4(5): 617-22.
- 31-Ünlü Y, Ateş A, Koçak H, Ceviz M, Becit N, ve ark. Vücut-dışı dolaşımın ve farklı priming solüsyonlarının hemostaz üzerine etkileri. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg*. 1998; 6.4: 310-317.
- 32- Khuri SF, Valeri CR, Loscalzo J, et al. Heparin causes platelet dysfunction and induces fibrinolysis before cardiopulmonary baypas. *Ann Thorac Surg*. 1995;60: 1008-14.
- 33- Yüksel A. Koroner Baypas cerrahisi yapılan, düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda sistemik inflamatuvar sitokin düzeyleri ve postoperatif seyir üzerindeki etkileri. (Uzmanlık tezi), Samsun, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2011
- 34- Akgün S. Erişkin Kalp Cerrahisinde Miyokard Koruması. In: Duran E. Kalp ve Damar Cerrahisi, İstanbul, Çapa Tıp kitapevi:2004; 1091-107
- 35- Akkoç H, Miyokardiyal İskemi Reperfüzyon Hasarı. *Dicle tıp dergisi*.2008;3: 211-15
- 36- Yavaş ID, Zengin M, Kaklıkaya İ, Uzun Z, Ören A, Eşlin MC, ve ark. Serbest Oksijen Radikal Temizleyici Olarak Aprotinin'in Rolü (Deneysel Çalışma). *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 1994;3(2): 208-15.
- 37-Erden M. Serbest radikaller. *Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi*, 1992, 12.3: 201-07.
- 38- Hamulu AR, Büket S, Alayunt A, Özbaran M, Bayındır O, Mutaf I, Durmaz İ. Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Oksijen Serbest Radikali Oluşumu Üzerine Etkileri. *GKD Cer. Derg*.1994;2:95-100

- 39- Konukoğlu D, Aile Serbest radikaller ve önemleri, Hek Derg, 1997; 1(4): 197-
- 40- Şahna E, Deniz E, Aksulu HE, Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı ve melatonin Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6: 163-8
- 41- Kavas G, Serbest Radikaller Ve Organizma Üzerine Etkileri, Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science 1989;9(1):1-8
- 42- Yokuş B, Çakır DÜ, İnvivo Oksidatif DNA Hasarı Biyomarkeri;8-Hydroxy-2'-deoxyguanosine, Türkiye Klinikleri Journal of Medical Science 2002;22(5):535-43
- 43-- Loucks EB, Symersky P, Qayumi AK. Platelet-activating factor antagonism: a new concept in the management of regional myocardial ischemia-reperfusion injury, J Invest Surg. 1997 Nov-Dec;10(6):321-38.
- 44-- Fang Y, Hu J. Toll-like receptor and its roles in myocardial ischemic/reperfusion injury Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research 2011 Apr;17(4):RA100-9.
- 45- Heyndrickx GR, Millard RW, McRitchie RJ, Maroko PR, Vatner SF. Regional myocardial functional and electrophysiological alterations after brief coronary artery occlusion in conscious dogs. J Clin Invest, 1975; 56: 978-985
- 46-İltimür K, Miyokard hasarını belirlemede kullanılan biyobelirteçler, Türk Kardiyoloji Seminerleri Ağustos 2009;325-48
47. Urdal P, Urdal K, Stromme JH., Cytoplasmic creatine kinase isoenzymes quantitated in tissue specimens obtained at surgery. Clin Chem 1983;29:310-3.
48. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS., Biochemical markers of myocardial injury Is MB creatine kinase the choice for the 1990s?, Circulation 1993; 88:750-63.
49. Cummins P, Perry V., Troponin I from human skeletal and cardiac muscles. Biochem. J. 1978;171:251-9.

50. Adams IIIJE, Bodor GS, Davilla-Roman VG, Delmez JA, Apple FS, Ladenson JH et al., Cardiac troponin I: a marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993;88:101-6.

51- X1- Zhou T, Lu S, Liu X, Zhang Y, Xu F. Review of the rational use and adverse reactions to human serum albumin in the People's Republic of China. *Patient Preference Adherence*. 2013 Nov 28;7:1207-1212.

52- Kragh-Hansen U1, Chuang VT, Otagiri M. Practical aspects of the ligand-binding and enzymatic properties of human serum albumin. *Biol Pharm Bull*. 2002 Jun;25(6):695-704.

53. Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. Crystal structure of human serum albumin at 2.5Å resolution. *Protein Eng* 1999;12:439-46.

54. Ozdem S, Cete Y, Donmez L, Basarici I, Baktir A, Akbas H et al. Sağlıklı Yetişkinlerde ve Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Serum İskemi Modifiye Albumin (IMA) Düzeyleri. *Turk J Emerg Med* 2005;5:169-74.

55- Moon MH, Song H, Wang YP, Jo KH, Kim CK, Cho KD. Changes of cardiac troponin I and operative mortality of coronary artery bypass. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2014 Jan;22(1):40-5.

52- Peivandi AA, Dahm M, Opfermann UT, Peetz D, Doerr F, Loos A, Oelert H. Comparison of cardiac troponin I versus T and creatine kinase MB after coronary artery bypass grafting in patients with and without perioperative myocardial infarction. *Herz*. 2004 Nov;29(7):658-64.

53- Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, Seth S, Ramakrishnan L, Kalaivani M et al. Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2008 May;135(5):1110-9, 1119.e1-10.

- 54- Søråas CL, Friis C, Engebretsen KV, Sandvik L, Kjeldsen SE, Tønnessen T. Troponin T is a better predictor than creatine kinase-MB of long-term mortality after coronary artery bypass graft surgery. *Am Heart J.* 2012 Nov;164(5):779-85. doi: 10.1016/j.ahj.2012.05.027.
- 55- Domanski MJ, Mahaffey K, Hasselblad V, Brener SJ, Smith PK, Hillis G et al. Association of myocardial enzyme elevation and survival following coronary artery bypass graft surgery. *JAMA.* 2011 Feb 9;305(6):585-91.
- 56- Ozdem, S, Cete, Y, Donmez, L. Sağlıklı Yetişkinlerde ve Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Serum İskemi Modifiye Albumin (IMA) Düzeyleri. *Turk J Emerg Med.* 2005;5:169-74.
- 57- Çevik E, Yılmaz BK, Acar YA, Haklıgör A, Çınar O. Bazı Erken Kardiyak Belirteçlerin (Miyogloblin, İMA ve Copeptin) Tanısal Performansının STYME Hastalarında Değerlendirilmesi. *Türkiye Acil Tıp Dergisi - Tr J Emerg Med* 2013;13(3):127-132
- 58- Toker A, Aribas A, Yerlikaya FH, Tasyurek E, Akbuğa K. Serum and saliva levels of ischemia-modified albumin in patients with acute myocardial infarction. *J Clin Lab Anal.* 2013 Mar;27(2):99-104.
- 59- Pollack CV, Peacock WF, Summers RW, Fesmire FM, Holroyd BR, Kirk JD. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med.* 2003;10: 555– 556.
- 60- Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S, Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann. Clin. Biochem.* 2003;40: 156–160.
- 61- Han K, Jia N, Yang L, Min LQ. Correlation between ischemia-modified albumin and lipid levels in patients with acute cerebrovascular disease. *Mol Med Rep.* 2012 Sep;6(3):621-4.
- 62- Ma SG, Jin Y, Hu W, Bai F, Xu W, Yu WN. Evaluation of ischemia-modified albumin and C-reactive protein in type 2 diabetics with and without ketosis. *Biomark Insights.* 2012;7:19-26.

- 63- Dundar ZD, Cander B, Gul M, Karabulut KU, Girisgin S. Serum ischemia-modified albumin levels in an experimental acute mesenteric ischemia model. *Acad Emerg Med*. 2010 Nov;17(11):1233-8.
- 64- Kanko M, Yavuz S, Duman C, Hosten T, Oner E, Berki T. Ischemia-modified albumin use as a prognostic factor in coronary bypass surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2012 Jan 5;7:3. doi: 10.1186/1749-8090-7-3.
- 65- Gençpınar T, Albayrak G, akgöl E, Metin SK, uğurlu ŞB, Hazan E. Ischemia Modified Albumin Sensitivity of Coronary Artery Bypass Operation. *Türkiye Klinikleri Cardiovascular Sciences*. 2013; 25(1): 1-7.
- 66- Sbarouni E, Georgiadou P, Panagiotakos D, Alivizatos PA, Voudris V. Increased ischaemia modified albumin following coronary artery bypass grafting. *Biomarkers*. 2009 Feb;14(1):38-42.
- 67- Nee L, Giorgi R, Garibaldi V, Bruzzese L, Blayac D, Fromonot J et al. Ischemia-modified albumin and adenosine plasma concentrations are associated with severe systemic inflammatory response syndrome after cardiopulmonary bypass. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):747-55
- 68-Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, et al. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996;94:390-7.
- 69- Gu WJ, Wei CY, Huang DQ, Yin RX. Meta-analysis of randomized controlled trials on the efficacy of thoracic epidural anesthesia in preventing atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012 Aug 19;12:67.
- 70- X20- Dong SY, Wang XJ, Xiao F, Wang J, Li YF, Li Y. Detection of perioperative myocardial infarction with ischemia-modified albumin. *Asian Cardiovasc Thorac Ann*. 2012 Jun;20(3):252-6.

71- Koç F, Erdem S, Altunkaş F, Ozbek K, Gül EE, Kurban S et al. Ischemia-modified albumin and total antioxidant status in patients with slow coronary flow: a pilot observational study. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011 Nov;11(7):582-7.