

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

165301

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN  
HASTALARDA GLUKOZ – İNSULİN – POTASYUM  
SOLÜSYONUNUN POSTİSKEMİK KONTRAKTİL  
FONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan**

Dr. Zümrüt Tuba DEMİRÖZÜ

**UZMANLIK TEZİ**

Olarak Hazırlanmıştır

**ANKARA**

**2005**

**T.C.**  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
**TIP FAKÜLTESİ**  
**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİ UYGULANAN  
HASTALARDA GLUKOZ – İNSULİN – POTASYUM  
SOLÜSYONUNUN POSTİSKEMİK KONTRAKTİL  
FONKSİYON ÜZERİNE ETKİSİ**

**Hazırlayan**

Dr. Zümrüt Tuba DEMİRÖZÜ

**UZMANLIK TEZİ**

Olarak Hazırlanmıştır

**TEZ DANIŞMANI**

Prof. Dr. Rıza DOĞAN

**ANKARA**

**2005**

## TEŞEKKÜR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında ihtisasa başladığım ilk günden bugüne kadar yetişmemde bilgisini, emeğini ve engin tecrübelerini esirgemeyen ve bundan sonraki çalışma hayatımda da destek olacaklarına inandığım tüm hocalarıma ve her zaman manevi destekleriyle yanımda olan aileme, beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, Endokrinoloji A.B.D'dan Prof.Dr.Tomris Erbař'a, Biyoistatistik A.B.D'dan Prof.Dr.Ergun Karaađaođlu'na, Kardiyoloji A.B.D'dan Doç.Dr.Kudret Aytemir'e teőekkürlerimi sunarım.

Dr. Zümrüt Tuba Demirözü



## ÖZET

**(Demirözü ZT, Koroner Arter Bypass Cerrahisi Uygulanan Hastalarda Glukoz-İnsülin-Potasyum Solüsyonun Postiskemik Kontraktıl Fonksiyon Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2005)**Çalışmaya elektif koroner bypass cerrahisi uygulanan 20 hasta alınmış, 10 hasta Grup-1(Kontrol grubu), 10 hasta Grup-2(Çalışma grubu) olarak değerlendirilmiştir.Kontrol grubundaki hastalara anestezi induksiyonu ile birlikte serum fizyolojik solüsyonu verilirken, çalışma grubuna GİK (Glukoz-İnsülin-Potasyum) solüsyonu verilmiştir. Preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemlerde biyokimyasal parametreler (CK-MB, myoglobin, Troponin-T) ve hemodinamik parametrelere (CO, CI, SVI) bakılmış, postoperatif 5.günde EKO ile kontraktıl fonksiyonlar kontrol edilmiştir. Çalışma ve kontrol grubu arasında myokard hasarını gösteren CK-MB, Troponin-T düzeyleri açısından istatıksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Gruplar arasında sadece aort klempı kaldırıldıktan 15 dakika sonraki myoglobin değerleri farkı istatıksel olarak anlamlı (Grup-1'de  $63,017 \pm 71,342$ ; Grup-2'de  $14,030 \pm 6,707$  ;  $p=0,008$ ) bulunmuştur. Hemodinamik parametrelerden CO ve CI açısından gruplar arası anlamlı farkın olmadığı görülmüştür. SVI değerlerinden ise sadece postoperatif 1.saatteki değerinin istatıksel olarak anlamlı ( Grup-1'de ortalama  $29,420 \pm 9,093$  ; Grup-2'de ise  $39,500 \pm 10,585$  ml/m<sup>2</sup> ;  $p=0,037$ ) farklılık gösterdiği görülmüştür. Hastanede kalış süresi açısından kontrol ve çalışma grubu arasında istatıksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. (Grup-1'de ortalama 9,40 gün ; Grup-2'de ise 6,80 gün ;  $p=0,002$ ). Bu çalışmada iyi seçilmiş hastaların sol ventrikül fonksiyonlarının korunduğu tesbit edilmiş, elektif olgularda GİK solüsyonunun çok gerekli olmadığı gözlenmiş, literatür bilgileri ışığında yüksek riskli vakalarda GİK solüsyonunun myokardı korumak amacıyla ek bir koruma metodu olarak kullanılabileceği düşünülmüştür. GİK solüsyonu bu tür hastalarda hazırlama ve uygulama kolaylığı, komplikasyonlarının nadir oluşu ve maliyetinin düşük oluşu açısından tercih edilebilir.

**Anahtar:**GİK, myokard koruması, iskemi-reperfüzyon, CABG.

## ABSTRACT

(Demirozu ZT, The effects of GIK solution on the postischemic contractile function for the CABG patients, Hacetepe University Faculty of Medicine, Thesis in Cardiovascular Surgery, Ankara 2005). The purpose of this study was to determine the effects of GIK solution on the postischemic contractile function for the CABG patients. During the study period, 20 patients were eligible for the study, all of whom were enrolled in the study and completed the protocol, with 10 in each group. Group-1 which was our control group received SF with the induction of anesthesia. Group-2 which was our study group received GIK solution. Both groups were compared with preoperative, peroperative and postoperative biochemical (CK-MB, Tn-T and myoglobin), hemodynamic (CO, CI and SVI) data. The postoperative ECHO was done on the 5<sup>th</sup> day just to be sure about the contractile functions. There was no statistically difference between cardiac enzymes except myoglobin value. The difference between the myoglobin values was found to be statistically significant at the 15<sup>th</sup> minute when we release the aortic clamp. (Group-1  $63,017 \pm 71,342$ ; Group-2  $14,030 \pm 6,707$ ;  $p=0,008$ ). Beyond the hemodynamic parameters only SVI value at postoperative 1<sup>st</sup> hour was found to be significant. (Group-1  $29,420 \pm 9,093 \text{ml/m}^2$ ; Group-2  $39,560 \pm 10,585 \text{ml/m}^2$ ;  $p=0,037$ ). No relation was found between CO and CI. The length of hospital stay between two groups showing statistically significant difference. (Group-1 9,40 days; Group-2 6,80 days;  $p=0,002$ ). This study shows that the usage of GIK solution has not an additional effect on myocardial protection in the selected patients who underwent elective CABG operations. GIK solution may not be needed for elective CABG operations. In high risk cases GIK solution can be preferred for easy preparing, infusing with a few side effects, cheaply which will effect the total hospital cost and medical expense.

**Keywords:**GIK, myocardial protection, ischemia-reperfusion, CABG.

## İÇİNDEKİLER

### Sayfa

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER .....	vi
KISALTMALAR.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	x
TABLolar DİZİNİ.....	xi
GRAFİKLER DİZİNİ.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	1
2.1. Stunned ve Hiberne Myokard .....	5
2.2 İskemi-Reperfüzyon Hasarı .....	6
2.3. Myokardın Kardiopulmoner Bypass Öncesi Korunması.....	8
2.4. Myokardın Kardiopulmoner Bypass Sırasında Korunması .....	9
2.4.1 Hipotermi .....	10
2.4.2. Kalbin Durdurulması (fibrilasyon, iskemik ve farmakolojik arrest) .....	12
2.4.2.1.Ventriküler Fibrilasyon.....	12
2.4.2.2.İskemik Arrest.....	13
2.4.2.3.Farmakolojik Arrest.....	13
2.4.2.4.İskemik Hazırlayıcı (Preconditioning) Ajanlar.....	17
2.4.2.5. Na <sup>+</sup> / H <sup>+</sup> Exchange İnhibitörleri .....	17
2.4.2.6.Ca <sup>++</sup> Kanal Blokörleri .....	17
2.4.2.7.Antioksidanlar.....	18
2.4.2.8.Nitrik Oksit .....	19
2.4.2.9.β1-Blokör kardiyoplejisi .....	19
2.4.2.10.Glutamat-Aspartat Solüsyonu.....	20
2.4.2.11.Glukoz-İnsulin-Potasyum Solüsyonu .....	20
3. BİREYLER VE YÖNTEM .....	25

3.1. Bireyler .....	25
3.2. GIK Solüsyonu Verilme Tekniği .....	26
3.3. Anestezi Protokolü.....	26
3.4. Cerrahi Teknik .....	27
3.5.Enzim ve Troponin –T Ölçümleri.....	28
3.6. Hemodinamik Ölçümler .....	29
3.7.Myokard Kontraktilitesinin Ölçümü.....	30
3.8.Ventilatörden Ayrılma Süresi .....	30
3.9.Hastaneden Taburcu Edilme Süresi.....	30
3.10.İnotropik Destek .....	30
3.11. IABP Desteği .....	30
3.12. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	32
5. TARTIŞMA .....	47
6. SONUÇLAR.....	59
KAYNAKLAR .....	62

## KISALTMALAR

ACT	Aktive Pıhtılaşma Zamanı
ADP	Adenozin Difosfat
AKZ	Aort Klemp Zamanı
AMP	Adenozin Monofosfat
ATP	Adenozin Trifosfat
CBP	Kardiyo Pulmoner Bypass Zamanı
C3a	Kompleman 3a
C5a	Kompleman 5a
CD11a	Kompleman 11a
CD18	Kompleman 18
CI	Kardiyak İndeks
CK-MB	Kreatin Kinaz Myokard Bandı
CO	Kardiyak Output
CVP	Santral Venöz Basınç
DIC	Yaygın Damariçi Pıhtılaşma
DIGAMI	Diabetes Mellitus Acute Myocardial Infarction Group Study
ECLA	Estudios Cardilogicas Latino America
EDRF	Endotele Bağlı Genişletici Faktör
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
FADH2	Flavin Dehidrogenaz
GH	Büyüme Hormonu
GİK	Glukoz- İnsulin- Potasyum
GTP	Guanin Trifosfat
HR	Nabız
IABP	İntraaortik Balon Pompası
ICAM-1	İntrasellüler Adezyon Molekülü-1
IGF-1	İnsüline Benzeyen Büyüme Hormonu 1
IGFBP-1	İnsüline Benzeyen Büyüme Hormonunun Bağlayıcı Proteini 1



IL-1	İnterlökin-1
IL-6	İnterlökin-6
IL-8	İnterlökin-8
LAD	Sol Anterior İnen Koroner Arter
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LIMA	Sol İnternal Mammarian Arter
LVSWI	Sol Ventrikül Atım Hacmi İndeksi
MAP	Ortalama Kan Basıncı
MPAP	Ortalama Pulmoner Arter Basıncı
MYO	Myoglobin
NO	Nitrik Oksit
PCWP	Pulmoner Kapiller Kama Basıncı
PDH	Piruvat Dehidrogenaz
PTCA	Perkütan Translüminal Koroner Anjiyoplasti
PVR	Pulmoner Damar Rezistansı
RVSWI	Sağ Ventrikül Atım Hacmi İndeksi
SF	Serum Fizyolojik
SVI	Atım Hacmi İndeksi
SVR	Sistemik Damar Rezistansı
TCA	Trikarboksiklik Asit
Tn-T	Troponin –T
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
YGB	Yoğun Bakım Ünitesi

**ŞEKİLLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa</b>
<b>Şekil-1.</b> Myokardial glukoz metabolizması.....	3
<b>Şekil-2.</b> Krebs siklusu.....	3
<b>Şekil-3.</b> Embden-Myerhoff Yolu.....	4
<b>Şekil-4.</b> Serbest Oksijen Radikalleri.....	6
<b>Şekil-5.</b> Kardiyopulmoner bypass'a enflamatuvar yanıt .....	8

**TABLolar DİZİNİ**

	<b>Sayfa</b>
<b>Tablo-4.1.</b> Hastalardan Elde Edilen Verilerin Tablo ve Grafiklerine Ait Açıklamalar.....	31
<b>Tablo-4.2.</b> Grup 1 ve Grup 2 Hasta Profilleri ve Kardiyak Risk Faktörleri.....	32
<b>Tablo-4.3.</b> Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Grup 1 (Kontrol Grubu) ve Grup 2 (Çalışma Grubu) Açısından Dağılımı .....	33
<b>Tablo-4.4.</b> Hastaların Hemodinamik Parametrelerinin Grup 1 (Kontrol Grubu) ve Grup 2 (Çalışma Grubu) Açısından Dağılımı .....	40
<b>Tablo-4.5.</b> Hastaların Diğer Parametrelerinin Grup 1 (Kontrol Grubu) ve Grup 2 (Çalışma Grubu) Açısından Dağılımı .....	45

**GRAFİKLER DİZİNİ**

	<b>Sayfa</b>
<b>Grafik-4.1.</b> Hastaların CK-MB Düzeyleri .....	35
<b>Grafik-4.2.</b> Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Farklı Dönemlerdeki CK-MB Grafiği .....	35
<b>Grafik-4.3.</b> Hastaların Myoglobin (MYO) Değerleri .....	37
<b>Grafik-4.4.</b> Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Farklı Dönemlerdeki Myoglobin (MYO) Değerlerinin Grafiği.....	37
<b>Grafik-4.5.</b> Hastaların Troponin-T Değerleri .....	39
<b>Grafik-4.6.</b> Hastaların Kardiyak Output (CO) Değerleri.....	41
<b>Grafik-4.7.</b> Hastaların Kardiyak İndeks (CI) Değerleri.....	42
<b>Grafik-4.8.</b> Hastaların Stroke Volume İndeks (SVI) Değerleri.....	43
<b>Grafik-4.9.</b> Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Farklı Dönemlerdeki SVI Grafiği .....	43

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kalp cerrahisinde operasyon sırasında oluşan myokard hasarı mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olup ameliyatın teknik başarısını gölgeleyebilmektedir. Yetersiz cerrahi düzeltme ve yetersiz myokard korunması kardiyak operasyonlar sonrası görülen mortalitenin en önemli iki nedenidir. Myokard hasarı postoperatif geç dönemde myokardial fibrozis gelişimi ile kendini göstermektedir. Myokard korunması preoperatif, operatif ve postoperatif dönemlerde uygulanması ve uyulması gerekli bazı kurallar sayesinde günümüzde başarıyla yapılmaktadır. Burada hatırlanması gereken en önemli konu myokard hasarının myokarda sağlanan enerji (supply) ile myokardın ihtiyacı olan enerji (demand) arasındaki hassas dengenin her dönemde korunması ile önlenebileceğidir. Bu denge bozulursa myokard hasarı kaçınılmaz bir sonuç olarak karşımıza çıkabilmektedir.

Bu çalışmada, koroner arter bypass operasyonu yapılacak hastalara Glukoz-İnsülin-Potasyum (GIK) solusyonu verilerek, GIK solusyonunun post-iskemik kontraktıl fonksiyon üzerindeki etkisinin, kardiopulmoner bypass öncesi ve postoperatif dönemde radial arterden alınan kan örneklerinden Troponin-T, CK ve CK-MB enzim değerlerinin takibi ve hemodinamik parametrelerin ölçümü yapılarak etkisinin araştırılması amaç edinilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Teknik açıdan başarılı kalp ameliyatlarını takiben görülen morbidite ve mortalitenin en başta gelen sebebi intra-operatif myokardial hasardır. Postmortem çalışmalarda, intra-operatif dönemde kaybedilen hastaların %90'ında sol veya sağ ventrikül subendokardında en ağırdan başlamak üzere makroskopik, daha hafif olmak üzere mikroskopik ve histo-kimyasal myokardial nekroz tesbit edilmiştir. Valvüleri ve konjenital kardiyak patolojisi olan hastalarda ventrikül duvarı bütünü ile etkilenebilmektedir. Nekroz, revaskülarizasyon sırasında açık greftlerle beslenen myokard bölgelerinde bile oluşabilmektedir (1).

Kardiyak operasyonlar başlangıçta çarpan kalp üzerinde yapılmıştır. Bu tip operasyonlarda başarı sadece kullanılan tekniğe değil, aynı zamanda ameliyatın

süresi, bypass yapılan damar sayısı, damarların arteriosklerozdan etkilenme derecesi ve operasyon sırasında cerrahın myokard hasarını azaltabilmek için yaptığı uygulamalarda bağlıdır. Kardiopulmoner bypass ve elektif kardiyak arrest yöntemlerinin uygulanması cerrahlara kansız bir ortamda ve süre olarak daha rahat operasyon yapma imkanı tanımıştır, ancak gerek bu süre içerisinde gerekse operasyon öncesi ve sonrası dönemde myokardın yeterli korumasının sağlanması başarıya giden anahtardır (2).

İskemi miyokardiumda hızlı bir metabolik ve ultrastrüktürel bozulmaya yol açar. Yüksek enerjili fosfat depoları hızlı bir şekilde boşalır ve ATP depolarının yaklaşık %50'si 10 dakika içinde kaybedilir. Sonraki 1-2 dakika içinde ise myokard kontraktilesinde azalma ortaya çıkar. Normotermik iskemide ise 30 ile 40 dakika içinde geri dönülmez myokardial hasar oluşur (3).

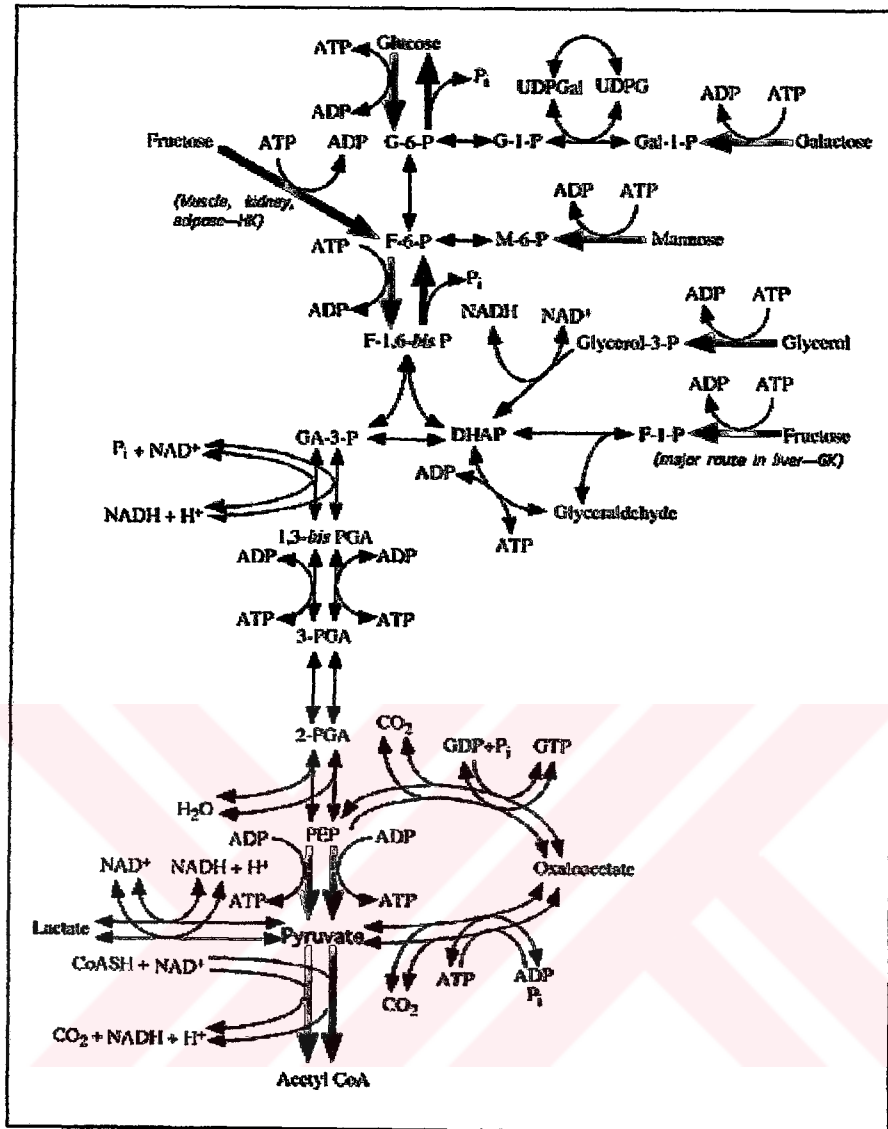
Histolojik çalışmalarda infarktüstten 4 saat sonra miyokardiumda koagülasyon nekrozu, ödem ve nötrofilik infiltrasyon görüldüğü, myositlerin parçalandığı ve fibrositlerin proliferasyon olduğu, 7 gün içinde fibrin birikiminin başladığı bildirilmiştir(1,2).

Özellikle ventrikül hipertrofisi veya koroner arter hastalığı olan olgularda subendokardın iskemiye olan duyarlılığı artmaktadır. Myokarda oksijen sunumu ve ihtiyacı arasında bir dengesizlik meydana geldiği zaman oluşan miyokard iskemisi anaerobik metabolizmanın başlamasına neden olmaktadır. Anaerobik metabolizmanın son ürünleri hızlı bir asidoz gelişimine, myokardial fonksiyon bozukluğu ve myosit nekrozuna neden olmaktadır(4).

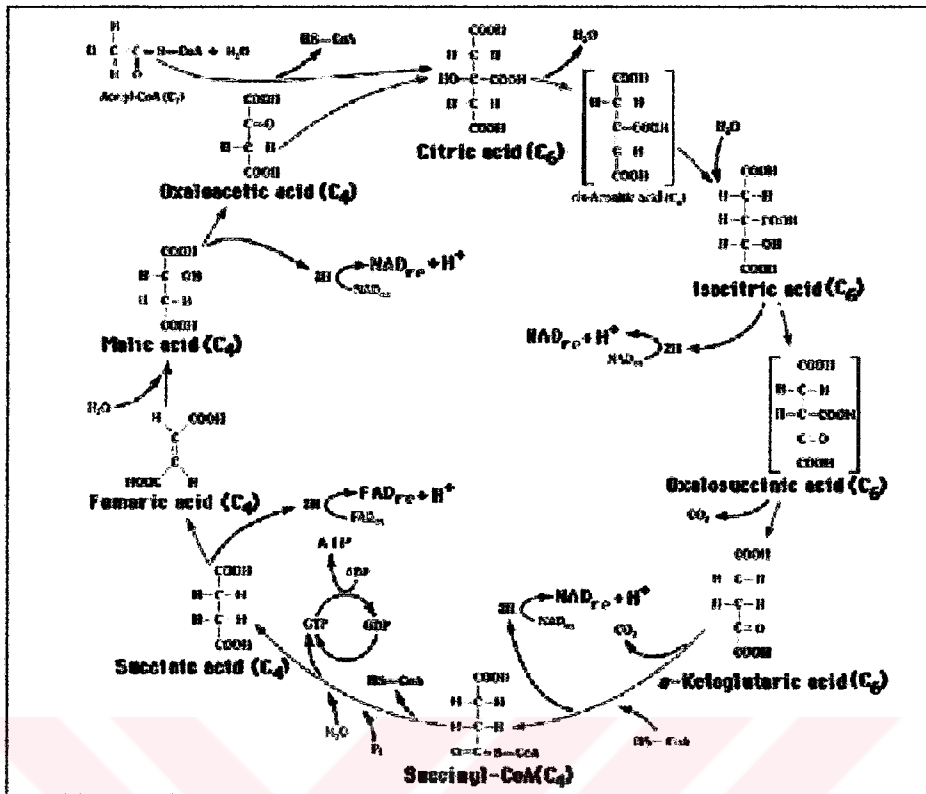
Aerobik glukoz metabolizması sırasında, glukoz ilk önce pirüvata, sonrasında ise asetil koenzim A'ya (asetilCoA) dönüştürülmektedir (Şekil-1).

Mitokondriler içerisine asetil-CoA Krebs siklusu yolu ile son ürünler olan su ve karbondioksite dönüşür (Şekil-2).

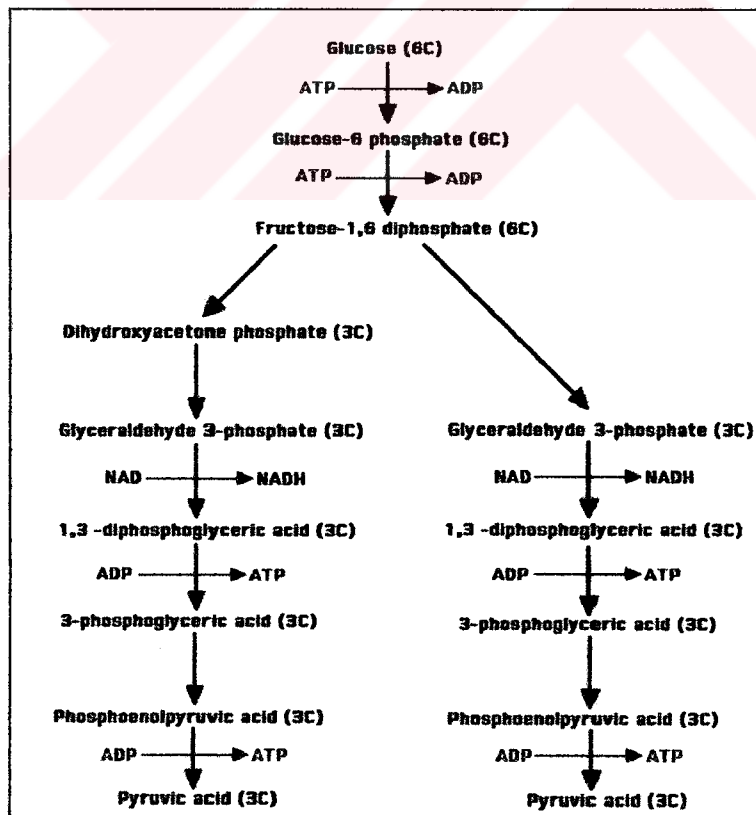
Glukozun bu aerobik yolla oksidasyonu sonucu her molekül glukoz için 36 molekül ATP (adenozin trifosfat) oluşur. Anaerobik metabolizma sırasında ise glukoz laktata dönüşür. Glukolizin sonunda elde edilen net enerji her molekül glukoz başına 2 ATP'dir(5).



**Şekil-1.** Myokardial glukoz metabolizması



Şekil-2. Krebs siklusu



Şekil-3. Embden-Myerhoff yolu



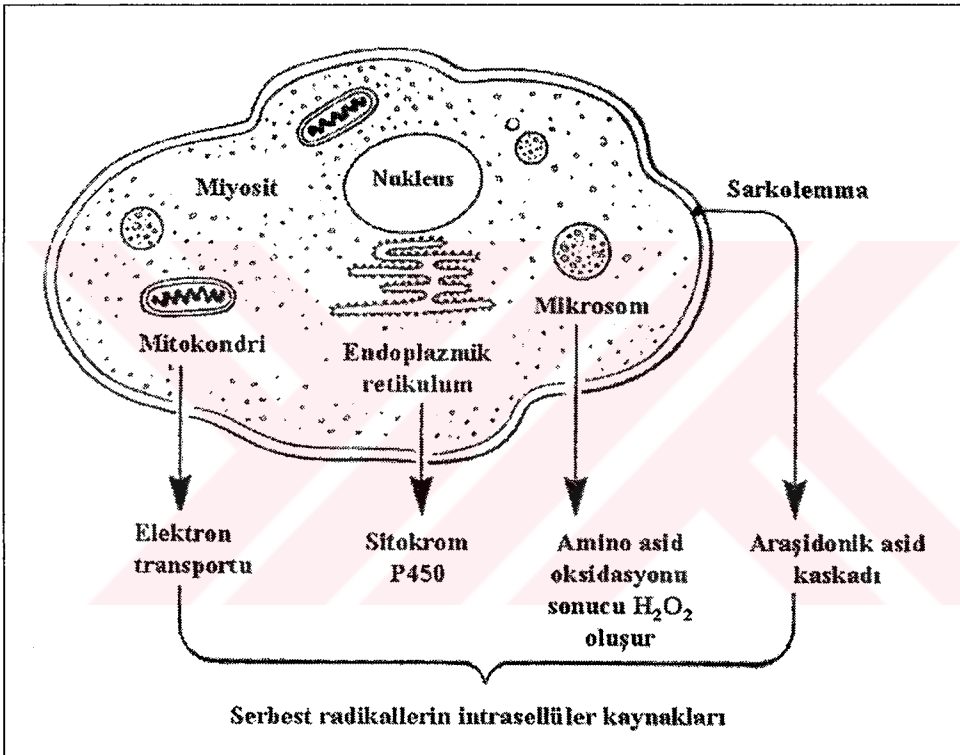
## 2.1.Stunned ve Hiberne Myokard

Stunning, myokardda kısa süreli ciddi bir iskemi sonrası myokardial nekroz olmaksızın uzamış fakat geçici post-iskemik ventrikül disfonksiyonudur. Diğer bir deyişle kontraktıl aktivitenin çok yavaş geri döndüğü uzamış fonksiyon bozukluğudur.Braunwald ve Kloner (4) myokardial stunning'ı hücrenel nekroza neden olmayan, iskemi-reperfüzyon hasarının ardından meydana gelen ve tamamen geçici olan myokardial fonksiyon bozukluğu olarak tanımlamışlardır.Stunned myokardium azalmış kontraktılite ve sistolik /diastolik fonksiyon bozukluğu ile karakterizedir. Bunun normale dönmesi için geçen süre iskemi süresi ile doğru orantılı ve genelde iskemi süresinden daha uzundur.Stunned myokardium koroner kan akımındaki artışa ve inotropik stimulasýona oldukça hassas olup myokard fonksiyonlarını arttırmak yolu ile cevap verir.Stunned myokardda yüksek enerjili fosfat düzeyleri azalmış,hücre içi kalsiyum miktarı artmış, serbest oksijen radikalleri artmış, mikrodolaşım bozulmuştur.Stuned myokardda inotropik ajanlar daha fazla hasara yol açarlar (6,7,8). Eğer myositler kalıcı hasar oluşmadan önce reperfüze edilirse, subsellüler organlar ve myositler eski fonksiyonlarını tekrar kazanmaya başlarlar ve hücrenel iyileşme mümkün olur. Myositlerdeki ATP'nin adenozin nukleotid olarak tekrar sentezlenebilmesi için birkaç gün geçmesi gerekmektedir.Bu safhada kontraktıl fonksiyondan sorumlu olan proteinlerin sitozoldeki seviyeleri hala düşük düzeydedir. Myokardın genel olarak iyileşmesi ve fonksiyonlarının düzelmesi 1 veya 2 hafta içinde gerçekleşir (9).

Stunned myokardiumun daha hafif ve kronik şekline ise hiberne myokard denilmektedir. Myokardial hibernasyon, myokard perfüzyonunun kronik olarak azalması ancak dokunun viabilitesini sağlayacak kadar yeterli olması sonucu gelişen ısrarlı sol ventrikül disfonksiyonudur. Hibernasyonda sitozoldeki kalsiyum seviyeleri düşüktür, kalsiyum seviyesinin düşük olması kontraksiyon fonksiyonunu etkiler, myokardiyal kan akımının azalması myokardın oksijene olan ihtiyacını artırır. Myokard oksijene duyarlı hale gelir. Kronik hipokontraktıl olan bu durum hibernasyon olarak tanımlanmıştır.(10,11).Hiberne myokard gelişmesi için iskeminin aylar-yıllar sürmesi gerekmektedir.Ventrikül fonksiyonları kan akımı yeniden sağlanıncaya kadar bozulmuştur.Bu klinik durumda bölgesel duvar hareket bozukluğu revaskülarizasyonu takiben hemen normale döner (9).

## 2.2. İskemi-Reperfüzyon Hasarı

Reperfüzyon hasarı anormal myokardial oksidatif metabolizma ile karakterizedir. Cerrahi sırasında iskemiye bağlı oluşan yapısal değişikliklere ek olarak, reperfüzyon sırasında sitotoksik serbest oksijen radikalleri oluşmaktadır. Serbest oksijen radikalleri (Şekil 4) reperfüzyon hasarının patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır.



Şekil-4. Serbest oksijen radikallerinin hücre içi kaynakları

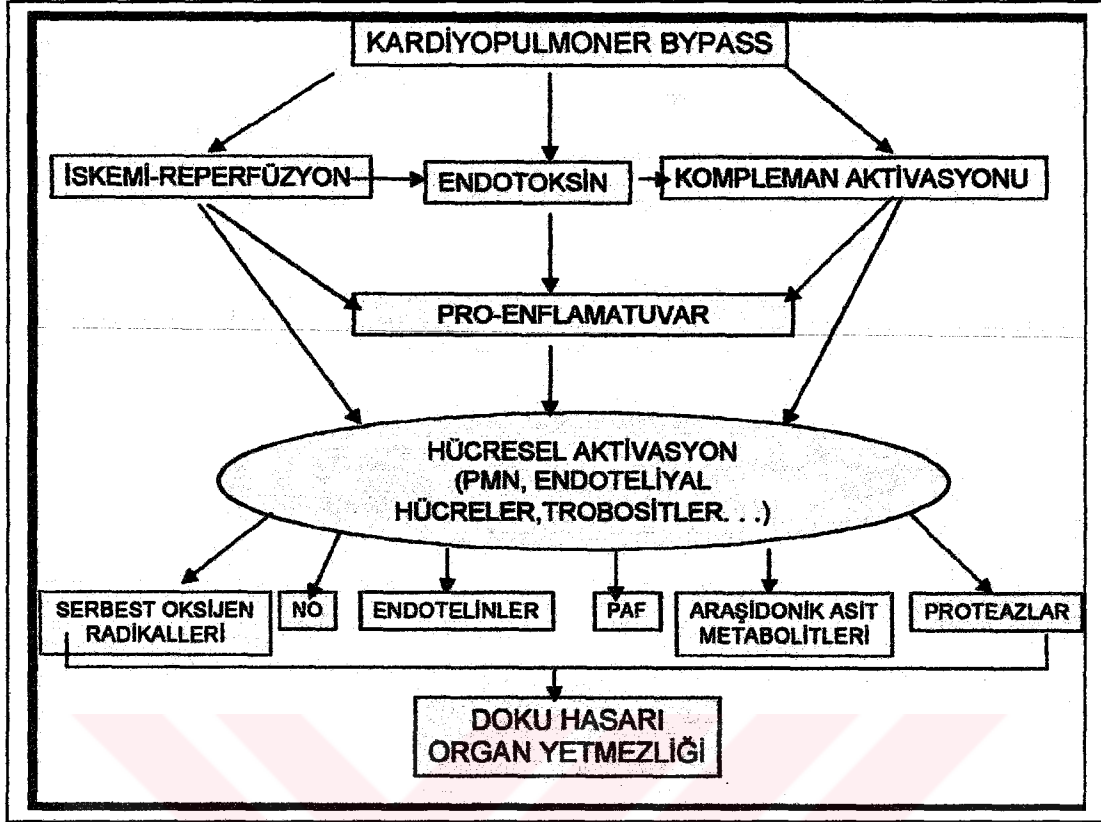
Bu radikaller sarkolemmal fosfolipidleri oksidize ederek hücre membranlarının bütünlüğünün bozulmasına neden olmaktadır. Das ve arkadaşları (12) domuzlarda yaptığı çalışmalarda kardiyopleji ve iskemi sonrasında, serbest radikal hasarını azaltan enzimlerden süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz ve katalaz aktivitelerinde önemli derecelerde azalmalar saptamışlardır. Aktive olmuş nötrofil ve lökositler, sitotoksik maddelerin ve serbest oksijen radikallerinin diğer kaynaklarıdır. Reperfüzyon sonrasında görülen lökosit ve

trombosit toplanması serbest radikallerin oluşturduğu reperfüzyon hasarına önemli katkıda bulunmaktadır. Serbest oksijen radikalleri subsellüler organellere hasar vererek, hücrelerin membranlarının stabilitesini etkilerler ve hücrelerden Na, K<sup>+</sup> gibi önemli maddelerin kaybına neden olurlar. İntrasellüler kalsiyum seviyeleri artar, kalsiyumun mitokondriler içine girmesiyle insolubl kalsiyum-fosfat kristalleri oluşur. ATP'ye bağımlı Na-K<sup>+</sup> pompası etkilenir. Hücrenin sıvı volüm regülasyonu bozulur, hücre içine su girişi sonucu, hücre şişer ve en son olarak hücre membranı yırtılır(9). İskemi-reperfüzyon sırasında oluşan metabolik değişikliklere karşı myokard hücrelerinin kompleks adaptasyon mekanizması sayesinde myositler kısa süreli düşük konsantrasyonlardaki oksijene rağmen hücresel fonksiyonlarını sürdürebilirler(13).

İnsan endotel hücresi hipoksiye maruz kalınca değişim göstermektedir. Bu değişiklik 'endotel hücre aktivasyonu' olarak adlandırılmaktadır (Şekil-5). Hücre aktivasyonu iki tipe ayrılabilir. Birinci tip, iskemik dokuya ani kan sunumunu takiben saniyeler ve dakikalar içinde, reaktif oksijen ve kompleman yapıları ile lökosit-endotel hücre ilişkisini ve koagülasyonu artıran, daha önce yapılmış ve endotelde depo edilmiş olan proteinlerin kısa süreli etki gösterecek şekilde aktive edilmesi ile gerçekleşir. İkinci tip, TNF, sitokinlerden IL-1, IL-6, IL-8, komplemanlardan C3a, C5a, serbest oksijen radikalleri, trombin, adezyon molekülleri CD11a, CD18, P-selektin ve ICAM-1 gibi uyaranlara karşı endotel hücresi içinde birkaç günde transkripsiyonel aktivasyon başlar ve birkaç saat içinde endotel hücre yüzeyinde ortaya çıkan proteinlere dönüşüm tamamlanır. Her iki durumda da lökositler ve koagülasyon aktive edilir (9).

Endotelyal disfonksiyon, mikrovasküler dolaşım bozuklukları ve iskemi-reperfüzyon sırasında nötrofillerin inflamatuvar yanıtı ile oluşur. Son yıllarda NO ve adenzin kardiopulmoner bypass sırasındaki inflamatuvar yanıtı azaltmak ve iskemi-reperfüzyon hasarını minimum düzeyde tutmak amacıyla kullanılmaya başlanmıştır(14).

Myokardın iskemik hasardan korunmasına operasyon öncesi dönemden itibaren başlanmalıdır. Myokard korunması preoperatif, operatif ve postoperatif dönemleri kapsamalıdır.



Şekil-5. Kardiyopulmoner Bypass'a enflamatuvar cevap

PAF: Plateleti Aktive Eden Faktör

### 2.3. Myokardın Kardiyopulmoner Bypass Öncesi Korunması

Kardiyopulmoner bypass öncesi oluşan subendokardiyal iskemi postoperatif myokardiyal performansı etkileyen ve ciddi olmadığında tanınması güç olan önemli bir durumdur. Hipotansiyon, hipertansiyon, taşikardi, bradikardi ve düşük kardiak debi kardiyopulmoner bypass öncesi miyokardiyal disfonksiyona yol açan önemli nedenlerdendir.

Hipotansiyon özellikle otheregülatuar kapasitesini kaybetmiş kalplerde subendokardiyal kan akımının azalmasına ve iskemiye yol açmaktadır. Aynı şekilde hipertansiyon kalbin oksijene olan ihtiyacını artırmakta ve miyokardiyal oksijen sunu/ihtiyaç dengesini bozmaktadır.

Taşikardi koroner arterlerin diastolik dolma sürelerini kısaltarak iskemiye neden olmaktadır. Kardiyopulmoner bypass öncesi düşük kardiak debide olan olgular için intraaortik balon pompası kullanımı ile myokardın sunu/ihtiyaç enerji dengesinin

sağlanması postoperatif myokard fonksiyonlarının yeterli olması için gerekli olan bir diğer durumdur.(15).

#### **2.4. Myokardın Kardiopulmoner Bypass Sırasında Korunması**

Kardiopulmoner bypass sırasında miyokard teorik olarak hasar görme riski taşımaktadır.Özellikle uzamış vücut dışı dolaşım küçük partikül embolileri subendokardiyal mikrodolaşımı bozmaktadır.Buna rağmen yapılan çalışmalarda yeterli koroner perfüzyon sağlandığı zaman 3 saate kadar uzamış vücut dışı dolaşımın ventrikül performansı ve myokard metabolizması üzerinde aşırı zararlı bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (16). Ancak konunun başından beri üzerinde ısrarla durulan sunu/ihtiyaç dengesizliğinin vücut dışı dolaşım sırasında da oluşması ve buna karşı gerekli önlemlerin alınmaması myokard hasarına yol açan en önemli unsurdur. Araştırmacılar vücut dışı dolaşım sırasında sunu/ihtiyaç dengesini etkileyen faktörler hakkında bilgi sahibi oldukça daha iyi myokard korunması için önemli adımlar atılmakta ve bu konuda çalışmalar sürekli devam etmektedir.Bu dengeyi etkilediği bilinen faktörler arasında en önemlileri ventrikülün fibrilasyonu, distansiyonu ve kollapsı, yetersiz myokard perfüzyonu, koronerlere partikül veya hava embolisi, aşırı inotropik destek, uzamış kardiopulmoner bypass ve aortik klemp süresi sayılabilir.Bu faktörler bir araya geldiğinde myokardiyal hasar oranıda geometrik olarak artmaktadır.

Gerek vücut dışı dolaşım yöntemi ile gerek bu yöntem kullanılmadan kalp üzerinde operasyon yapabilmek için bazı teknikler kullanılmaktadır.Bunlar arasında hipotermi, çarpan kalp( beating heart), fibrile kalpte bypass, farmakolojik kardiyak arrest sayılabilir.

### 2.4.1.Hipotermi

Hipotermi günümüzde hemen hemen tüm kardiyak cerrahlar tarafından rutin olarak metabolik ihtiyaçların azaltılması için kullanılmaktadır.Hipotermiyi uygulayan cerrah buna ek olarak çarpan kalp,fibrile kalp veya arrest olmuş kalp gibi diğer teknikleri de kullanarak operasyonu tamamlamaktadır.

Hipotermimin yararları ilk olarak Bigelov (17) tarafından ortaya konmuştur.Bigelov yaptığı çalışmalarda 25-28°C arasındaki orta dereceli (moderate) hipotermimin kalbi belli oranda iskemik hasardan koruduğunu göstermiştir. Daha sonra hipotermi gerek dıştan soğutma, gerekse vücut dışı dolaşım ile birlikte kullanılmaya başlanmıştır. Brown-Harrison 1958 yılında ısı değiştirici (heat exchanger) cihazı kullanıma sunduktan sonra hipotermimin vücut dışı dolaşım ile birlikte kullanılması yaygınlaşmıştır (1).

Hipotermimin gerek myokard gerekse diğer organlar üzerindeki yararlı etkilerini şu şekilde özetleyebiliriz(18):

1. Kalbin ve tüm vücudun metabolik ihtiyaçlarını azalır,
2. Metabolizma yavaşlar,
3. Oksijen tüketimi azalır(MVO<sub>2</sub> azalır).
4. Perfüzyon sürati ısı ile orantılı olarak azaltılabilir.Hipotermik arrest sırasında en önemli ısınma kaynağı, bronkial kan akımı ve non-koroner kollateral dolaşım ile sistemik perfüzyonun kalbe dönüşüdür,
5. Isı derinliği ve ısıtma hızı kolayca kontrol edilebilir,
6. Serebral korunma sağlar,
7. Vital organ koruması sağlar,
8. Hücre içi metabolik ve enzimatik reaksiyon hızı azalır,
9. Yüksek enerjili fosfat (ATP)depoları korunmuş olur,
10. Reperfüzyon hasarını azaltır,
11. Membran stabilizasyonunu sağlar.Böylece hücre bütünlüğünü korunmuş olur,
12. Apoptozisi önler.

Myokard hipotermisi 3 yolla sağlanmaktadır.Bunlar genel vücut hipotermisi, soğuk kardiyoplejik solüsyonlarla koroner perfüzyon yapılarak sağlanan hipotermi ve topikal olarak myokarda uygulanan hipotermidir(18).



Genel vücut hipotermisi eksternal veya internal olarak sağlanabilir. Eksternal hipotermi vücuda dışarıdan soğuk uygulanarak (ısıtıcı-soğutucu blanketler, buz torbaları, soğuk hava dolaştırılması, vs.) yapılır.

Bazı cerrahlar myokardın farklı bölgelerine yerleştirilen ısı problemleri ile myokardın ısısını ölçerek kardiyopleji verme aralıklarını ayarlamakta ve myokardı belli bir ısının ( $10^{\circ}\text{C}$ ) altında tutmaktadırlar(19).

Myokarda topikal olarak eksternal hipotermi uygulanması bazı zararlı etkilerinin ve sınırlı yararının gösterilmesine rağmen günümüzde çoğu kardiyak cerrahın halen vazgeçmediği bir myokardiyal koruma şeklidir. Bu uygulama perikardiyal kavite ve kalp üzerine erimiş buz (ice slush) konularak yapılabilir. Bu arada kalbin diafragmatik yüzü bazı cerrahlara göre epikardiyal yerleştirilen ve ısı geçişini azaltan bir izolatör ile sarılmalı frenik sinirin hasar görmesi engellenmelidir. Topikal myokardiyal hipotermimin en önemli zararlı etkileri frenik sinir hasarı ve subepikardiyal nekrozdur(20). Ayrıca hipertrofik ventriküllerde istenen üniform ısı düşmesi elde edilemeyebilir. Ayrıca soğuk uygulanan bölgelerde deri ve sinir nekrozları görülebilir. Bunun yanında eksternal hipotermi bazı konjenital kalp anomalileri hasta grubu için riskli olabilmektedir. Koroner arterleri pulmoner arterden çıkan hastalarda ventrikül iskemisi olduğundan eksternal soğutma zararlı olabilir. Sol ventrikül çıkım yolu darlığı bulunan olgularda kardiyak debinin düşmesi sonucunda aort basıncı azalır ve subendokardiyal iskemi oluşur(18,21).

İnternal hipotermi vücut dışı dolaşım hatlarına ısı değiştirici cihazlar eklenerek sağlanır. Amaç vücuda perfüze edilen kanın soğutulmasıdır. Bu yöntemle hipotermimin derinliğini ayarlamak çok kolaydır.

İnternal hipotermi derinliğine göre 3 grupta uygulanmaktadır(18).

1. Hafif hipotermi:  $28-32^{\circ}\text{C}$  arasında uygulanan hipotermi
2. Moderate (orta dereceli) hipotermi:  $20-28^{\circ}\text{C}$  arasında uygulanan hipotermi
3. Derin hipotermi:  $20^{\circ}\text{C}$  altında uygulanan hipotermi

Lichtentein ve Ashe(22) kross-klomp süresince normotermik perfüzyonun başarılı olabileceği fikrini öne atmışlardır. Bununla birlikte,  $37^{\circ}\text{C}$  derecede myokard oksijen ihtiyacının artması nedeniyle normotermik myokardiyal hasar oluşumunu

engellemek için kan kardiyoplejisinin devamlı olarak verilmesi gerekmektedir. Bu da cerrahi sahanın sürekli kan ile dolmasına ve olumsuz cerrahi şartlara yol açmaktadır. Normotermik kan kardiyoplejisi verilen grupta perioperatif myokardial infarktüs görülme oranı ve postoperatif intra-aortik balon ihtiyacı azalmıştır(22). Emory grubunun yaptığı bir başka çalışmada, normotermik kan kardiyoplejisinin myokardı korumada faydalı olduğu görülmüş, postoperatif nörolojik komplikasyonların görülme oranında artma olduğu saptanmıştır(23).

Hipoterminin yararlı etkileri yanında birçok zararlı etkisi de vardır. Bunları sıralayacak olursak(18) :

1. CO<sub>2</sub>'nin çözünürlüğünü artırır,
2. PCO<sub>2</sub>'in düşmesine yol açar,
3. Alkaloz oluşturur,
4. Oksihemoglobin eğrisi sola kayar,
5. Kanın viskozitesi artar, dolaşım yavaşlar,
6. Hiperglisemi oluşur,
7. Pulmoner komplikasyon oranları artar,
8. Hemoraji ve DIC (yaygın damar içi pıhtılaşması) riski artar.

#### **2.4.2. Kalbin Durdurulması (fibrilasyon, iskemik ve farmakolojik arrest)**

Kardiyak operasyonlar kalp durduğu ve kansız bir ortam sağlandığı takdirde çok kolay yapılabilir. Ancak bu süre içinde myokardın fonksiyonlarının korunması, kalp tekrar çalıştırıldığında tüm fonksiyonları geri kazanması açısından çok önemlidir.

##### **2.4.2.1. Ventriküler Fibrilasyon**

Geçmişte birçok kardiyak cerrah ventriküler fibrilasyon ve sürekli koroner perfüzyon yöntemini kullanarak operasyonlarını gerçekleştirmişlerdir. Böylece sessiz bir operasyon sahası sağladıklarını ve bu arada kalbin oksijensiz kalmadığını düşünmüşlerdir. Ancak yapılan çalışmalar vücut dışı dolaşım sırasında fibrile olan kalplerde bazı subendokardiyal iskemik değişikliklerin olduğunu ve fibrilasyonun sanıldığı kadar güvenli olmadığı göstermiştir. Vücut dışı dolaşım sırasında oluşan



ventrikul fibrilasyonu hem subendokardiyal kan akımını azalmasına hem de myokardın oksijen kullanımının artmasına yol açar (4,16,24).

Özellikle hipertrofik ventriküllerde bu etki daha da artmış olarak cerrahın karşısına çıkar. Buckberg'in (25) yaptığı çalışmalarda 1 saat süre ile elektriksel olarak fibrile edilen kalplerde kabul edilemez düzeylerde myokardiyal iskemik hasar olduğu gözlemlenmiştir. Günümüzde açık kalp ameliyatları sırasında elektriksel stimülasyon ve ventrikül fibrilasyonu pek kullanılmamaktadır. Fibrilasyon için kalbe fibrilatör adı verilen bir aletle 0.1-15 voltluk elektrik akımı sürekli olarak verilir. İşlem tamamlandıktan sonra fibrilatör kapatılır ve gerekirse kalp defibrile edilerek çalıştırılır. Günümüzde normotermik şartlarda yapılan fibrilasyon hiç kullanılmamaktadır. Bazı cerrahlar kısa süreli operasyonlarda 30-32<sup>0</sup>C'deki hipotermi altında fibrilasyonu halen uygulamaktadırlar (26). Akins, kardiyak hipotermi ve ventriküler fibrilasyonla yaptığı koroner arter bypass operasyonlarında mükemmel sonuçlar bildirmiştir(27).

#### **2.4.2.2. İskemik Arrest**

Vücut dışı dolaşım sırasında iskemik arrest, arteriyel hattın proksimalinden aortanın klempe edilmesiyle sağlanabilir. İşlem son derece basittir. Kalp durur ve kansız bir ortam sağlanmış olur. Bu yöntem 1970'li yıllara kadar yaygın bir şekilde kabul görmüştü. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar normotermik iskemik arrest uygulanan kalplerde önemli derecede hasar oluşturduğunu göstermişlerdir(28). 1972 yılında Cooley'in(29) myokardiyal ATP'nin %50 oranında kaybı sonucu oluşan ve kalpte geri dönüşümsüz bir sertlik ile karakterize masif subendokardiyal nekrozun görüldüğü 'stone heart'ı tarif etmesi iskemik arrest kullanımının sonu olmuştur.

#### **2.4.2.3. Farmakolojik Arrest**

Kardiyak operasyonların gerçekleşmesi için hipotermi yanında koroner perfüzyon ile farmakolojik arrest yöntemi kullanılmaktadır. Böylece kalp güvenli bir şekilde durdurulmakta, iskeminin kalp üzerindeki zararlı etkileri önlenmektedir. Koronerler yolu ile verilen ve farmakolojik maddeler içeren eriyiklerle yapılan bu uygulamaya kardiyopleji adı verilmektedir. Farmakolojik eriyikler sadece kristaloid sıvı ile birlikte verilirse buna kristaloid kardiyopleji, birçok üstünlüğü nedeniyle kan

ile birlikte verilirse buna da kan kardiyoplejisi ismi verilmektedir. Soğuk kardiyoplejik solusyonlar aort klemplendiği sıra myokardı korumak için tüm kardiyak cerrahlar tarafından kabul görmüş ve uygulanmakta olan eriyiklerdir. Günümüzdeki tartışma bunların kompozisyonları, ısı, veriliş yolları ve veriliş süreleri ile ilgilidir. Kardiyoplejik solusyonunun kalbe zarar vermemesi için bazı özellikleri olmalıdır (30,31).

Bu özellikleri şu şekilde sıralayabiliriz:

1. Solüsyon hızlı diastolik arrest oluşturmalıdır,
2. Hipotermik olmalıdır,
3. Metabolizma için gerekli substratlar içermelidir,
4. Hafif alkali olmalıdır,
5. Membran stabilitesini koruyucu özellikleri olmalıdır,
6. Myokardial ödemi engellemelidir.

Kalbin hızlı diastolik arrestin sağlanması ilk olarak 1955 yılında Melrose ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (32). Bunun yanında magnezyum, prokain ve hipokalsemik solüsyonlarda bu amaçla denenmişlerdir. Günümüzde bu amaçla kullanılan tek ajan potasyumdur. Magnezyumla oluşturulan arrest yavaş olduğu için magnezyum ilave ajan olarak kardiyoplejik solusyonlara eklenmektedir. Magnezyum özellikle reperfüzyon hasarını önlemede kalsiyumun hücre içine geçişini geciktirdiği, ayrıca ATP üretimi ile hücrel enzim sistemlerinin ko-faktörü olduğu için kardiyoplejik solusyonlarla birlikte verilmektedir. Böylece hücrel metabolizma yavaşlatılırken aerobik ve anaerobik enerji üretiminin devamı için oksijen, glukoz, glutamat, aspartat gibi substratların eklenmesi daha iyi miyokardiyal koruma sağlamaktadır. Hafif alkali pH için bikarbonat kullanılmaktadır. Membran stabilizasyonu için steroidler, prokain, kalsiyum antagonistleri kullanılmaktadır. Myokardiyal ödemi engellemek için hafif hiperosmolar kardiyoplejik solusyonlar tercih edilmelidir. Bunun için albumin ve mannitol gibi onkotik ajanlarda kardiyoplejik solüsyonlara eklenmelidir.

Kalbin potasyumla durdurularak, diastolik arrestin sağlanması ilk olarak 1955 yılında Melrose ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(32). Melrose metabolik ihtiyacı azaltmak, cerrahi sahanın görüntüsünü iyileştirmek ve cerrahi işlemin

uygulanışını kolaylaştırmak için kalbi diastolde elektif olarak durdurmuştur. Bu amaçla kardiyoplejik solüsyon aortaya krosklemp konmasını takiben aort kökünden verilmiştir.Ancak başlangıçda 240 milimole yaklaşan yüksek potasyum konsantrasyonlarının kullanımı ciddi kardiyak hasara yol açmıştır.Daha sonraki yıllarda Melrose ve arkadaşları myokardiyal hasara neden olması dolayısıyla kardiyoplejinin kullanılmasını bırakmışlardır.Diğer araştırmacılar ise hiperkalemik solüsyonların myokardiumda fokal inflamasyonlara neden olduğunu göstermiştir(33). Gay ve arkadaşları tarafından kardiyoplejik solusyonlardaki potasyum konsantrasyonunun azaltılması ile birçok problem ortadan kaldırılmıştır(34).

Bretschneider yaptığı çalışmalarda 1980'in sonlarında düşük konsantrasyonda potasyum içeren kristaloid solüsyonları hipotermi ile birlikte kullanılmıştır(30). Böylece cerrahlar için intermitant aortik krossklemp oranla kalbe çok daha az zarar veren elektif farmakolojik kardiyak arrest yöntemine geçilmiştir(30).

Multidoz kristaloid kardiyoplejinin 1976 yılında yaygın olarak kullanılmaya başlamasının ardından 1977 yılında soğuk kan kardiyoplejisinin kullanıma sunulması ile myokard koruması daha da geliştirilmiştir(31). Özellikle 1980'lerden itibaren kalp cerrahları yoğun bir şekilde kan kardiyoplejisi kullanılmaya başlamışlardır.Yapılan deneysel çalışmalarda hipotermi ile metabolizma yavaşlatılmış olsa bile enerji üretiminin devam etmesi gerekliliği gösterilmiştir.Bunun üzerine myokarda arrest sırasında oksijen ve substratlar verilerek enerji üretiminin sağlanması amaçlanmıştır (30,35). Kan dokuya oksijen ve diğer substratların verilmesi için en kolay yoldur.Ayrıca kan tüm solusyonlar içinde en fizyolojik olandır.Kan kardiyoplejisi ile kalp oksijenlenirken arrest olmakta, ATP depoları korunmakta ve arrest sırasında oksijen ve ATP ihtiyacı karşılanırken yıkım ürünleri ortamdaki uzaklaştırılmaktadır.Daha sonraki araştırmalar sonucunda, kan kardiyoplejisinin aorta klempli iken aerobik myokardiyal metabolizmayı artırdığı,anaerobik laktat yapımını azaltığı ve ATP depolarını koruduğunu gösterilmiştir.Bunun yanında kan kardiyoplejisi cerrahi sonrasında kalbin sistolik ve diastolik fonksiyonlarının daha çabuk normale dönmesinide sağlamaktadır.

Kan kardiyoplejisinin kristaloid kardiyoplejiye olan üstünlüklerini şu şekilde sıralıyabiliriz:

1. Myokarda sunulan oksijen miktarı ve oksijen taşıma kapasitesi artmıştır,
2. Myokardı aşırı hemodilusyondan korur,
3. Kan proteinleri sayesinde iyi bir tamponlayıcıdır,
4. İskemi-Reperfüzyon hasarını önler,
5. Mikrodolaşım düzeyinde iyi perfüzyon sağlar,
6. Serbest oksijen radikallerini ortamdaki uzaklaştırır,
7. Yüksek enerjili fosfat düzeyinin korunmasını sağlar,
8. Myokardın mekanik fonksiyonlarının korunmasını sağlar.

Daha etkili kardiyoplejik solüsyonların geliştirilmesi için yapılan araştırmalar neticesinde 1990'lı yılların başında hipotermi oluşturduğu zararlı etkilerden korunmak için Toronto Üniversitesi'nden Lichtenstein ve Salerno tarafından gerçekleştirilen hiperkalemik solüsyonlarla hipotermi kullanılmadan kalbin durdurulması sıcak kalp cerrahisini (normotermik ve tepid kardiyopleji) gündeme getirmiştir(35,36). Sıcak kalp cerrahisindeki temel prensip iskemik hasarı önlemek için arrest hale getirilmiş kalbin kan ile devamlı bir şekilde perfüze edilmesidir. Fakat kalbin bu devamlı perfüzyonu operatif sahada görüşü bozmakta ve cerrahi tekniğin başarı şansının düşmesine neden olmaktadır. Ayrıca hipotermi yararlı etkileri de bu yöntemle gözardı edilmektedir. Lichtenstein ve ark.(36) ilk olgularında normotermik kan kardiyoplejisini aort kökünden antegrad olarak vermiştir. Daha sonra Salerno ve arkadaşları ise normotermik kan kardiyoplejisini koroner sinus yoluyla retrograd yoldan vermeye başlamışlardır (35).

Kardiyoplejinin bileşimi, ısısı ve veriliş yolunda kaydedilen yeni gelişmeler yüksek riskli hastalarda kardiyak operasyonların daha güvenli bir şekilde yapılmasını sağlamıştır.

#### 2.4.2.4. İskemik Hazırlayıcı (Preconditioning) Ajanlar (37)

1. Adenozin
2. Antioksidanlar (vit E, A, C, N-Asetilsistein )
3. Glutasyon Peroksidaz
4. Cu/Zn –Süperoksitdismutaz
5. Mg-Süperoksitdismutaz
6. Ca Kanal Blokörleri ( Verapamil , Diltiazem )
7. Fosfolipaz A2 İnhibitörleri (Manoalide, Mepacrine, Klorpromazin, KoenzimQ10)
8. Protein Fosfataz İnhibitörleri (Fostriecin, Vanadate, Cantharidine)
9. Fosfodiesteraz İnhibitörleri (Pentoksifilin)
10. 5HT-Reseptör Antagonistleri (Mianserine, Ketanserine, Yohimbine, Cinanserine)
11. K-ATP Kanal Açıcıları (Diazoxide).

#### 2.4.2.5. Na<sup>+</sup>/ H<sup>+</sup> Exchange İnhibitörleri

İskemi sırasında biriken protonlar, reperfüzyon sırasında Na<sup>+</sup> iyonları ile değişerek atılmaktadır. İskemi sırasında oluşan enerji açlığı sebebiyle oluşan Na<sup>+</sup> fazlalığıyla Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> pompası yeterli oranda başa çıkamaz. Bu fazla, hücre içi ters modda çalışan sodyum/kalsiyum değiştiricisi tarafından hücrelerden atılır. Bu ise Ca<sup>++</sup> iyonlarını hücre içine çekerek iskemi/reperfüzyon hasarından sorumlu, tehlikeli bir kalsiyum fazlalığına yol açar. Yakın zamanlı çalışmalar Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değiştiricilerinin hücre içi Na<sup>+</sup>, Ca<sup>++</sup> ve pH dengesinin sağlanmasında anahtar rolü olduğunu ve iskemi-reperfüzyonun miyokard hasarına katkıda bulunduğunu göstermiştir. İnsanlarda Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> değiştirici inhibisyonun potansiyel koruyucu etkisini değerlendiren bir çalışmada izole bypass cerrahisi geçiren hastalarda , yüksek doz Cariporide'in riski önemli ölçüde azaltığı saptanmıştır (38,39).

#### 2.4.2.6. Ca<sup>++</sup> Kanal Blokörleri

Deneysel çalışmalarda verapamil, diltiazem ve nifedifin gibi kalsiyum kanal blokerlerinin normotermik iskemi, kristalloid kardiopleji ve kan kardioplejisine eklendiği hallerde pompa sonrasında miyokardiyal fonksiyon ve metabolizmayı

koruduğu gösterilmiştir. Bu ajanlar kardiyoplejik arrest sırasında kalsiyumun hücre içine girişini ve ATP'nin hidrolizini engellemektedir. Aynı zamanda koroner vasodilatasyona da neden olarak kardiyoplejinin daha iyi dağılımını sağlamaktadır(40).

Kalsiyum kanal blokerlerinin dezavantajları, kardiyak fonksiyonları deprese etmesi ve kalp ileti sisteminde blok oluşturabilmesidir. Yapılan çalışmalarda diltiazem içeren kardiyoplejinin kullanıldığı olgularda perioperatif iskemik hasarın azaldığı, normal myokardiyal metabolizmanın daha çabuk geri döndüğü, postoperatif taşikardi ve hipertansiyonun daha az sıklıkla görüldüğü saptanmıştır(41).

Bu nedenle kalsiyum kanal blokerleri ile zenginleştirilmiş kardiyopleji preoperatif sol ventrikül fonksiyonları iyi olan ve postoperatif hipertansiyon, taşikardi, koroner spazm ya da iskemi olasılığı yüksek hastalarda faydalı, bozuk ventrikül fonksiyonu olan hastalarda kullanılmasının uygun olmadığı belirtilmektedir (40,41).

#### **2.4.2.7. Antioksidanlar**

Kardiyak cerrahi sırasında oluşan serbest radikaller hücre membranlarında lipid peroksidasyonuna neden olurlar. Açık kalp cerrahisi sırasında serbest radikallerin salınımı ilk olarak krosklempin kaldırılmasından sonra oluşur. İkinci salınım fazı ise lipid peroksidasyonu sonucu oluşan maddelerin dolaşıma salınmasıdır. Bu durum protamin verilmesinden hemen sonra kompleman tarafından aktive olmuş nötrofiller nedeniyle meydana gelir.

Antioksidan ajanların yararlı etkilerini gösterebilmek amacıyla bir çok klinik ve deneysel çalışma yapılmıştır. Suda eriyen askorbik asid ve yağda eriyen alfa tokoferol gibi antioksidanların serbest radikallere bağlı hasarı azalttığı deneysel olarak saptanmıştır(42). Bölgesel myokardiyal iskeminin oluşturulduğu köpeklerde bu iki ajanın enfarkt alanını azalttığı da gösterilmiştir.

Vit E (alfa tokoferol) ve sitozolik antioksidan enzim olan glutatyon peroksidaz serbest radikal hasarını önleyen önemli endojen inhibitörlerdir. Vit E alan hastalarda serbest radikal hasarının azaldığı gösterilmiştir (43).



#### 2.4.2.8.Nitrik Oksit

Koroner endotel hücrelerinin, reperfüzyon hasarı ve iskeminin patogeneğinde önemli rolleri vardır. Endotelial hücreler metabolik olarak aktif hücrelerdir ve daha önceleri EDRF (endothelium derived relaxing factor) olarak bilinen, günümüzde ise nitrik oksit (NO) olarak kabul edilen potent bir vazodilatör bir madde salgırlar. NO'nun vazodilatör özelliklerine ek olarak, trombosit agregasyonunu önleyici, nötröfil tutunmasını azaltıcı ve antioksidan etkileride mevcuttur(9,44).

NO endotelial hücrelerin membranında ' L-arginine'inden 'NO sentetaz' enzimi yardımıyla sentez edilir.İskemi sırasında L-arginin seviyeleri düşmekte ve buna bağılı NO düzeyindeki düşme ise iskemik hasarın daha da artmasına neden olmaktadır.NO'nun negatif inotropik etkisi nedeniyle L-argininin ve diğere NO donörlerinden protein yapıdaki moleküller; süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, oksihemoglobin, oksimiyoglobin, protein yapıda olmayan bileşikler;selenosistein, selenomethionin, ebselen, askorbik asit, tokoferollerin iskemik hasarı azaltmadaki rolleri tartışmalıdır.NO'nin düzenleyici ve koruyucu etkilerinin yanında zararlı etkileri de mevcuttur.Bunlar sırasıyla antioksidanları tüketmesi, enzim inhibisyonları, DNA hasarları, lipid peroksidasyonu, diğere toksik etkenlere duyarlılığın arttırmasıdır(45). Bu nedenle NO donerlerinin kardiyoplejik solüsyonlara ilave olarak kullanılması konusu günümüzde halen çözümlenmiş değildir ve ileri klinik çalışmaları gerektirmektedir.

#### 2.4.2.9.β1-Blokör kardiyoplejisi

Çoğu Beta-blokörün uzamış negatif inotropik etkisi olsa da ultra-kısa etkili ve kardioselektif olan Esmolol 'ün, birkaç dakikalık yarı ömrü vardır ve infüzyonun kesilmesinden hemen sonra etkisi ortadan kalkar.Klinik çalışmlar Esmolol'ün koroner bypass yapılırken iskemiden kaçınmak amacıyla normotermik perfüzyon, sırasında myokardiyal kontraksiyonu minimale indirebilmek amacıyla kardiyoplejik additif olarak kullanılabileceğini göstermiştir(46). Khandoudi ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu teknik ile elektif koroner bypass hastalarda kristalloid veya kan kardiyoplejisine eşit hatta daha iyi koruma sağlandığı belirtilmektedir (47).

#### **2.4.2.10.Glutamat-Aspartat Solüsyonu**

Amino asitlerden aspartat ve glutamat iskemik kalp cerrahisi sonrası kalbin oksidatif metabolizması için önemlidir (48).Aspartat ve glutamat mitokondride ATP yapımını stimüle eder ve miyokardın enerji gereksinimini karşılayarak, endotel fonksiyonlarının ve kontraktıl fonksiyonların korunmasına katkıda bulunabilir.

Wallace ve arkadaşları glutamat ve aspartat ile zenginleştirilmiş sıcak kan kardioplejisi kullanarak elektif koroner bypass uyguladıkları hastalarda postoperatif sol ventrikül fonksiyonlarını incelemişler ve glutamat-aspartat ile zenginleştirilmiş kardioplejilerin pompa çıkışında sol ventrikül sistolik fonksiyonlar üzerinde olumlu etkileri olduğunu vurgulamışlardır(49).

Rozenkranz, glutamat-aspartat ve sıcak kan kardioplejisinin sadece soğuk kan ve glutamatlı sıcak kan kardioplejisine oranla myokardiyal oksijen miktarını ve ventrikül performansını belirgin düzeyde artırdığını belirtmiştir (50).

#### **2.4.2.11.Glukoz-İnsulin-Potasyum Solusyonu**

##### **Myokard karbohidrat metabolizması**

Kalp kanda bulunan her enerji kaynağını kullanır. Enerji kaynaklarının en önemlileri serbest yağ asidi, glukoz, laktat ve piruvat olup daha az oranda asetat, keton cisimleri ve aminoasitler kullanılır(5).

Glukoz hücreye girdikten sonra sitozolde glikoliz ile pirüvata dönüştürülür. Bu aşamadan sonra aerobik koşullarda piruvat dehidrogenaz (PDH) piruvatı asetil-CoA'ya dönüştürür. Asetil-CoA, karnitin açıl-CoA transferaz ile daha sonra mitokondri içine taşınır ve burada Krebs döngüsünde temel substrat olarak işleme girer. Krebs döngüsüyle, asetil-CoA'nın oksidasyonundan; NADH, FADH<sub>2</sub>, GTP, su ve CO<sub>2</sub> açığa çıkar.Oksidasyon süreci elektron transport zincirine elektron sağlar, bu şekilde elektron transferiyle hidrojen ion pompaları çalışır.İç mitokondriyal membranda hidrojen iyon konsantrasyonunun artışı ATPaz'ları ATP üretme yönünde tetikler.Yağ asitleri de hücre içine alındıktan sonra β-oksidasyonla asetil-CoA'ya parçalanır, buradan asetil-coA mitokondriye geçerek oksidatif fosforilasyonda rol alır. Anaerobik koşullarda glikoliz sırasında oluşan piruvat, laktat dehidrogenaz (LDH) ile laktata dönüştürülür(5)(Şekil- 2).



Dolayısıyla myokarddan artmış laktat salınımı, kalbin yetersiz oksijenasyonu ile çalıştığı bir göstergesidir. Glukoz myokard hücrelerinin içine aktif transport ile taşınır. Hücre içine girebilmesi için %60 mg gibi bir eşik değerinin üzerinde olması gereklidir. Genellikle myokard aerobik metabolizmaya bağımlıdır ve iskelet kaslarında olduğu gibi oksijen metabolizmasının son ürünleri myokard için zararlıdır. Myokardın oksidatif metabolizmasında açlık halinde enerji ihtiyacını karşılamak üzere kullanılan madde serbest yağ asitleri, yemeklerden sonra glukoz ve eksersiz sırasında laktat ve serbest yağ asitleridir(5,51). Myokard karbohidrat metabolizmasının ilk kısmı glikolitik yol veya Embden-Mayerhof yolu(Şekil-3) olarak bilinen ekstrasitoplazmik, hücre sitoplazmasında meydana gelen anaerobik metabolizmadır. Daha sonra mitokondrilerde trikarboksilik asit (TCA) siklusunu yolu (Şekil-2) ile bir molekül glukozdan 36 molekül ATP elde edilir. Bu ikinci kısımda aerobik metabolizmadır.

Anoksi sırasında ilk lezyon sitokrom-A'nın oksidasyonunda meydana gelir. Elektron transportu gecikir ve ATP'nin oksidatif fosforilasyon yolu ile ortaya çıkması mümkün olmaz. Anaerobik glikoliz hızı 15-20 kat artabilmektedir. Flavin ve nikotin koenzimleri mitokondrilerde birikir ve trikarboksilik asit siklusunu mümkün olmaz(5).

Myokarda anaerobik bir durumda ise substratların dengesi değişir ve serbest yağ asitlerinin okside olmamış ürünleri lokal olarak birikir. Ağır iskemi ve enfarktüsün erken fazlarında, bu okside olmamış ürünler plazma katekolaminlerini etkileyerek yağ dokusu depolarından serbest yağ asidinin salınımını artırır. Eş zamanlı olarak pankreası  $\beta$ -hücrelerinden insülin salınımını inhibe ederek, miyokarda glukoz alımını önlerler. İskemi sırasında mitokondrilerdeki lipidlerin  $\beta$ -oksidasyonu önlenir ve hücre içi açilkarnitin ve açil-CoA birikir. Açilkarnitin sarkoplazmik retikulumun  $Ca^{+}$  pompasını inhibe eder, böylece hücre içinde  $Ca^{+}$  birikmesi olur. Serbest yağ asitlerinin aritmogenik etkisi geç fark edilmiştir. Serbest yağ asitleri dokudaki c-AMP'yi artırır ve  $Ca^{+}$  bağımlı reperfüzyon aritmileri gözlenir.

Serbest yağ asitlerindeki artış anormal  $K^{+}$  kanallarının açılmasını sağlayarak diğer bir yoldan aritmiye sebep olur(2).

Kardiyoplejik solüsyonların substratlarla zenginleştirilmesi prensibi; reperfüzyon başında aerobik metabolizmanın daha iyi başlatılması, enerji üretimi sırasında tükenen ara ürünlerin yerine konulmasına dayanmaktadır(52,53).

GİK (Glukoz-İnsulin-Potasyum) solüsyonu kullanımı ilk kez Sodi-Pallares tarafından 1962'de tanımlanmıştır(54). Sodi-Pallares ve ekibinin akut myokard enfarktüsü geçiren hastalarda glukoz-insulin-potasyum solüsyonu kullanmaları sonucunda EKG'de minimal değişimler gözlemlenmişler, solüsyonu uyguladıkları hastalarda enfarktüs bölgelerindeki kardiyak fiberlerin yapılarının korunduğunu ve ventriküler aksiyon potansiyellerini koruduğunu tespit etmişlerdir. Bu sebeple bu solüsyona 'Polarize Eden Ajan' ismini vermişlerdir.

İnsulin, serum  $K^+$  konstrasyonunu karaciğer, iskelet ve kalp kasına  $K^+$  alımını artırarak düşürür. İnsuline bağlı hipokalemi olduğunda, intrasellüler  $K^+$  birikmesiyle birlikte hücre membranında hiperpolarizasyon görülür. İnsulin, hücre membranından glukoz transportunu hızlandırır. Böylece hücre içine glukoz ve potasyum girişinin artmasını sağlar. Oksidatif fosforilasyon gerçekleşir ve ADP'den yüksek enerjili ATP oluşur(55,56).

Bütün organlar içinde kalp katyonlara en duyarlı organdır. Potasyumun kalp üzerindeki etkisi  $K^+$ 'un verilme yolu ve dozuna bağlıdır. Ağız yoluyla alınan potasyum genellikle karaciğerde birikir. İntraarteriyel olarak verilen potasyumun, arterin etrafındaki kas dokularında biriktiği, venöz yoldan verilen potasyumun ise direkt olarak kalbi etkilediği görülmüştür(57).

Potasyum, kardiyak arest sırasında transmembran potasyum gradientini azaltarak hücreyi depolarize eder. Kardiyoplejinin içine konan potasyum elektomekanik aresti hızlandırarak myokardın oksijen ihtiyacını azaltır(58).

Myokard iskemisinde ve aritmisinde glukoz ve serbest yağ asidinin eskiden beri etkisi bilinmektedir. Myokard genellikle aerobik metabolizmaya bağımlıdır ve iskelet kaslarında olduğu gibi oksijen metabolizmasının son ürünleri myokard için zararlıdır. Myokardın oksidatif metabolizmasında açlık halinde enerji ihtiyacını karşılamak üzere kullanılan madde serbest yağ asitleri, yemeklerden sonra glukoz, egzersiz sırasında ise laktat ve serbest yağ asitleridir. Myokard anaerobik bir durumda ise substratların dengesi değişir ve serbest yağ asitlerinin okside olmamış ürünleri birikir. Ağır iskemi ve enfarktüsün erken fazlarında bu okside olmamış

ürünler plazma katekolaminlerini etkileyerek yağ dokusu depolarından serbest yağ asidinin salınımını artırırılar.Eş zamanlı olarak pankreasın  $\beta$  hücrelerinden insülin salınımını inhibe ederek, myokarda glukoz alımını önlerler. Böylece myokardial hücre ölümü iskemiye bağlı aritmiler gelişebilmektedir(59). GIK solusyonu alan hastalarda serum serbest yağ asidi düzeyinin düştüğü gösterilmiştir(60).

Acil girişimsel tekniklerin kullanılmaya başlaması ile birlikte PTCA, stent, tromboliz ve koroner arter bypass cerrahisinde GIK solusyonuna karşı tekrar bir ilgi olmuştur.

### **Glukoz-İnsülin-Potasyum Solusyonunu Etkileri**

1. İnfüzyon sıvısının içindeki insülin, glikojen sentezi ve glikolitik yolun kullanılmasında artışa neden olmaktadır.İnsülin ayrıca fosfofruktokinazın ATP veya oluşan asidoz tarafından inhibisyonunu kısmen önleyerek glikolitik yoldan enerji üretimini artırmaktadır (61,62).
2. İntravenöz yolla verilen sıvıdaki glukoz ve insülinin her ikisi de plazma serbest yağ asidi seviyesini düşürmektedir.Oral veya intravenöz yolla verilen 50 gr dozundaki glukozun serum serbest yağ asidi seviyesi süratle ve minimal düzeye indirdiği tesbit edilmiştir(2,63).İntravenöz veya subkütan yolla verilen düşük dozlardaki insulinde aynı etkiyi göstermektedir.İnsülin ayrıca lipoprotein lipaz inhibitörü etkisi ile lipolizi azaltmaktadır(56,57).
3. Glukoz-İnsülin-Potasyum infüzyonu membran ATPaz'ın aktivitesine bağımlı olan Na-K pompasını daha etkili hale getirmekte, potasyum hücre içine girmekte ve membran potansiyelini stabil hale gelmektedir(60,61,63). Glukoz ve insülin ; propranolol, kinidin,prokainamid, lidokain gibi myokardan potasyum kaybını engellemektedir.Bu durum herbirinin antiaritmik etkisiyle ilgili olarak kabul edilmektedir.Ayrıca insülin ve potasyum glukozun hücre içine daha kolay girmesini sağlamaktadır (64,65).
4. Glukoz-İnsülin-Potasyum solüsyonu verilen hastalarda membran potansiyelindeki artışın hemodinamik açıdan pozitif inotropik destek yönünde etki ettiği gösterilmiştir(63,66,67).
5. Soğuk  $K^+$  kardioplejisine ek olarak verildiğinde myokard hasarının belirgin ölçüde azaldığı, myokard enerji depolarını arttırdığı görülmüştür(68).

6. Glukoz-İnsulin-Potasyum solüsyonu infüzyonunun purkinje liflerinde otomatisiteyi azalttığı, geç diastolik threshold'u artırdığı, ventrikül fibrilasyon oluşma riskini azalttığı bildirilmiştir (54).
7. Glukoz-İnsulin-Potasyum solüsyonunun mannitole benzer bir etki mekanizması ile hücrelerin ödeminin azalmasına neden olduğu ve intrasellüler kalsiyumu artırarak myokardiyal kontraktiliteyi güçlendirdiği belirtilmektedir(2).



### 3-BİREYLER VE YÖNTEM

#### 3.1. Bireyler:

Çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında, Mayıs 2004-Şubat 2005 tarihleri arasında elektif koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalardan 20'si alınmıştır. Hastalar kontrol ve çalışma grubu olmak üzere 10'ar kişilik iki gruba ayrılmıştır. Her iki grup, EF (ejeksiyon fraksiyonu)'u %50'in üstündeki hastalardan oluşturulmuştur.

Çalışma, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 21/10/2004 tarihli, LUT 04/14 kayıt numaralı proje önerisi olarak etik kurul toplantısında değerlendirilmiş, tıbbi etik açıdan uygun bulunmuştur.

Çalışma dışı kalma kriterleri; ek kardiyak patoloji (kapak hastalığı, sol ventrikül anevrizması, konjenital anomali), ek kardiyak işlem gereksinimi (endarterektomi, anevrizma plikasyonu), intrinsek akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği ve geçirilmiş kardiyak cerrahi olarak tesbit edildi. Bu çalışmaya diabetes mellituslu olan hastalar, kronik böbrek yetmezliği olan hastalar (kreatin seviyesi 2mg/ml'den yüksek olanlar), akut böbrek yetmezliği olan hastalar ( idrar çıkışı 20ml/saat'den az olanlar), hiperkalemisi olan hastalar (serum K seviyesi 5.5mEq/L'den yüksek olanlar), hepatik yetmezliğe ait bulgular bulunan (total bilirubin 2.5mg/ml'den fazla , aspartat ve alanin aminotransferaz seviyesi 100 IU'den fazla) hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Post-operatif dönemde hastalar hastanede kalış süreleri, inotropik desteğe olan ihtiyaçları, ventilatörde kalış süreleri bakımından, post-operatif dönemdeki biyokimyasal ve hemodinamik parametreleri ve ejeksiyon fraksiyonları açısından ve bu dönemde gelişebilecek komplikasyonlar açısından takip edilmişlerdir.

Gruplar arasında standardizasyonu sağlamak amacıyla hastalarda yaş, cinsiyet, koroner lezyonlar gibi preoperatif ve CPB zamanı, kross klemp zamanı, yapılan anastomoz sayısı gibi peroperatif değerlerin birbirine yakın olmasına dikkat edilmiştir.

### 3.2. GIK Solüsyonu Verilme Tekniği

1. Grupdaki hastalar kontrol grubu olarak kabul edildi, anestezi induksiyonundan sonra sağ internal juguler venden Swan-Ganz Termodilasyon Kateteri\* yerleştirildi. Operasyon sırasında alacakları mayiye ek olarak Swan-Ganz kateterinden 1ml/kg/saat olacak şekilde SF(Serum Fizyolojik) (Eczacıbaşı/İstanbul) infüzyonuna başlandı. Aortaya kross klemp konduğunda infüzyon kesilmiştir. Aortadan klemp kaldırıldığında infüzyona devam edilmiştir. İnfüzyon post-op 12 saat boyunca hastanın Swan-Ganz kateterinden verilmiştir.

2. Grupdaki hastalar çalışma grubu olarak kabul edildi, anestezi induksiyonundan sonra sağ internal juguler venden Swan-Ganz Termodilasyon Kateteri\* yerleştirildi. Anestezi induksiyonu ile birlikte operasyon sırasında Swan-Ganz kateterinden 1ml/kg/saat olacak şekilde GIK solüsyonu infüzyonuna başlandı. Aortaya kross klemp konduğunda infüzyon kesilmiştir. Aorta klemp kaldırıldığında infüzyona yeniden başlanmıştır, post-op 12 saat boyunca hastanın Swan-Ganz kateterinden vermeye devam edilmiştir.

#### *GIK solüsyonunun içeriği*

- 10% Dekstroz 500ml (Eczacıbaşı/Baxter İstanbul).
  - 12 IU (Actrapid HM, Novo Nordisk Danimarka).
  - 20mmol K<sup>+</sup>(Potasyum Klorür 10ML I.V Biosel, İstanbul).
- 500 ml 10% Dekstroz içine hazırlanmıştır.

### 3.3. Anestezi Protokolü

Hastalar operasyondan önceki gece ve operasyondan bir saat önce oral 10 mg diazepam (Deva Holding ilaç Grubu, Türkiye) ile premedike edildi.

Operasyon masasına alınmayı takiben, EKG (Hellige, Sevomed) ve palsoksimetre (Vital Tech. Max.500) ile monitorize edilen hastalara perferik bir venden 16-18 G intravenöz kanül (Venflon 2 Viggio Spectamed 1455-5 Sweden) yerleştirildi ve %0.9 izotonik sodyum klorür infüzyonuna başlandı. Diazepam 5mg/intravenöz verilmesini takiben hastalara lokal anestezi ile radial arter kateteri\*\* takıldı ve invazif kan basıncı monitorizyonuna başlandı. Tüm hastalarda anestezi

\* Ohmeda Medical Device Division, Ohmeda WI, USA

\*\* Arterial Cannula Viggio Spectamed 4440-4, Sweden

indüksiyonu etomidate (Hypnomidate, Janssen,Belgium) 0.3mg/kg ve fentanyl (Janssen, Belgium) 5 mikrogr/kg verilerek gerçekleştirildi. Endotrakeal entübasyon için yeterli kas gevşekliği vekuronyum bromid (Norcuron- Organon, Netherlands) 0.1 mg/kg idi. Anestezi idamesinde, Sevofluran (Abbott,USA) (inspirasyon konsantrasyonu< 2.4%) %50-50 oranında azotprotoksit ve oksijen ile uygulandı.Ekstrakorporeal sirkülasyon sırasında %1-2 konsantrasyonda sevofluran ve oksijenaratörden oksijen uygulanmasına devam edildi.Bu dönemde hastalara 5 mikrogr/kg fentanyl ve kas gevşetici uygulandı.

### 3.4. Cerrahi Teknik

Bütün hastalara anestezi indüksiyonundan sonra sağ internal juguler venden Swan-Ganz Termodilüsyon Kateteri yerleştirildi. Median sternotomi sol internal mamarian arter (LIMA) pedikülü ile çıkarıldı, eş zamanlı olarak vena safena magna hazırlandı. Perikard açıldı ve askıya alındı. Bütün hastalarda kanülasyondan önce heparin 300U/kg olacak şekilde cerrah tarafından direkt olarak sağ atriuma verildi.Antikoagulasyon, aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT:Activated Clotting Time<sup>\*\*\*</sup>) ile takip edildi.ACT 400 saniyeyi aşınca, asendan aortadan yapılan arterial kanülasyon ve sağ atrium aurikulasından yapılan iki basamaklı (two stage) venöz kanülasyon ile kardiopulmoner bypass'a (CPB) girildi.CPB sırasında ACT 400 saniyenin altında ise gereken ek heparin miktarı, heparin doz takip çizelgesine göre hesaplanarak dolaşıma ilave edildi. CPB'den sonra heparin, protamin sülfat 3mg/kg verilerek antogonize edildi.Bütün hastalar 'roller' pompa<sup>1</sup> ve membran oksijeneratör<sup>2</sup> kullanıldı. Tüm hastalarda Htc değeri %24'ün altına düşünce pompaya kan ilavesi yapıldı.

Kardiyopleji için aort köküne Y kanül yerleştirildi, vent işlemi de buradan yapıldı.Tüm hastalar 28°C'ye kadar soğutuldu, 'Soğuk Kan Kardiyopleji'si\*' antegrad yoldan 10ml/Kg'dan uygulandı. LIMA-LAD anastomozu sırasında hastalar ısıtılmaya başlandı ve orofarengeal ısı 37°C olana kadar ısıtılma işlevine devam

\*\*\* Hemachron 801 System, International Techidyne Corp.Edison, U.S.A

<sup>1</sup> Sarns Inc., Ann Arbor,U.S.A

<sup>2</sup> Dideco 708 Simplex III, Dideco, Mirandola (MO),Italy

\*20mmol K<sup>+</sup>, ¼ Kan, ¼ Plegisol, Abott Laboratories,North Chicago, IL, ABD



edildi. Proksimal anastomozlar LAD-LİMA anastomosunu takiben kross klemp kaldırıldıktan sonra yapıldı.

### 3.5.Enzim ve Troponin –T Ölçümleri

Kan örnekleri her grupta radial arter kateterinden sırasıyla

Anestezi indüksiyonu sırasında

Aort klemp konduktan 15 dakika sonra

Aort klemp kaldırıldıktan 15 dakika sonra

Postoperatif 1, 6,12. saatlerde Dio-Tube<sup>3</sup> biyokimya tüpü ile 10cc kan alındı ve kan 10 dakika süreyle 4000 devir/dk da santüföje edilerek plazmasına ayrıldı. CK(Kreatinin Fosfokinaz), CK-MB (Kreatinin Kinaz Miyokard Bandı), Myoglobin, Troponin-T seviyeleri, immunoassay yöntemiyle; CK için Hitachi Modulator<sup>4</sup>, CK-MB ve Tn-T için Elecsys-2010<sup>5</sup> cihazları kullanıldı.

**Kreatinin Fosfokinaz (CK):** Kaslarda çok miktarda bulunan ve ADP'ye fosfokreatininden fosfor molekülü taşıyarak ATP sentezleyen bir enzimdir.Myokardiyal hasardan sonra 24. saatte maksimuma ulaşp 72.saatten sonra normal değerlerine iner. Çalışmamızda referans değer:30-170 U/L dir.

**CK-MB:** Myositlere spesifiktir.Herhangi bir myokard hasarı olduğunda, hasarlanan myositlerden salınan bu intrasellüler proteinlerin kantitatif düzeyleri ölçülerek saptanabilmektedir. Myokardiyal hasar oluştuğu hallerde 2-4. saatte maksimuma ulaşp 48.saatte normale iner.Referans değer:0.0-5.0 ng/ml

**Troponin Kompleksi (C,I,T):**Troponin I, tropomyosinle birlikte aktin-myosin etkileşimini inhibe bir proteindir. Kardiyak ve iskelet kasları bu proteinin değişik isoformlarını içerirler. Kardiyak troponin I; yaklaşık 23000 dalton ağırlığında olup, kalbe spesifik olarak 20.pozisyonda 'serine' aminoasiti içerir. Buradaki serine, siklik AMP bağımlı protein kinazlar için bir substrattır ve fosforile olduğunda Troponin-C'nin kalsiyum affinitesini azaltır.

Troponin C, 4 adet kalsiyum bağlayıcı amino asit serisine sahip ve bu sayede kalsiyum bağlayarak kontraksiyonu tetikleyen bir proteindir. Troponin-T diğer iki

<sup>3</sup> Diomed, Silikon , Türkiye

<sup>4</sup> Hitachi Modulator, Tokyo , Japonya

<sup>5</sup> Elecsys-2010, Tokyo , Japonya



troponin arasındaki en büyük proteindir ve ince flamanları birbirine tutturarak regülatuar 'yapıştırıcı' olarak bilinmektedir. Referans değeri: 0.0-0.1 ng/ml.

**Myoglobin (MYO):** Myoglobin kalp ve iskelet kasında bulunan bir hemoproteindir. Hem bir oksijen deposu olarak hem de kas hücresi içinde oksijen transport hızını arttıran bir oksijen taşıyıcısı olarak fonksiyon gösterir. Myoglobin protein veya globin kısmı böylece iki değerli demirin sadece çok az okside olarak oksijenin geri dönüşümlü bağlanmasını sağlayan hemoglobin için özel bir mikro ortam hazırlar. Referans değeri: 0-72 ng/ml'dir.

Referans değeri aralıklarının üzerindeki, CK, CK-MB, MYO ve Tn-T değerleri miyokard hasarı açısından önemli kabul edildi.

### 3.6. Hemodinamik Ölçümler

Tüm hastalarda;

CBP öncesi,

CBP sonrası,

Postoperatif 24. saatlerde hemodinamik parametreler Ohmeda Medical'da<sup>6</sup> digital olarak elde edilip, sonuçlar karşılaştırılmıştır.

#### ***Ölçülen Hemodinamik Parametreler***

**CI:** Kardiyak indeks, normal değeri 2.5-4 L/dak/m<sup>2</sup>.

**CO:** Kardiyak output, normal değeri 4-8 L/dak.

**CVP:** Santral Venöz Basınç, normal değeri 2-6 mmHg.

**HR :** Nabız, normal değeri 65-80.

**LVSWI:** Sol ventrikül atım hacmi indeksi, normal değeri 40-75 gXm/m<sup>2</sup>.

**MAP:** Ortalama kan basıncı, normal değeri 85-110 mmHg.

**MPAP:** Ortalama pulmoner arter basıncı, normal değeri 10-20 mmHg.

**PCWP:** Pulmoner kapiller kama basıncı, normal değeri 4-12 mmHg.

**PVR:** Pulmoner damar rezistansı, normal değeri 150-250 (dyneXsn)/cm<sup>-5</sup>.

**RVSWI:** Sağ ventrikül atım hacmi indeksi, normal değeri 4-8 gXm/m<sup>2</sup>.

**SVI:** Atım hacmi indeksi, normal değeri 30-60 ml/m<sup>2</sup>.

**SVR:** Sistemik damar rezistansı, normal değeri 900-1400 (dyneXsn)/cm<sup>-5</sup>.

<sup>6</sup> : Ohmeda Medical Device Division , Ohmeda WI, USA

### 3.7. Myokard Kontraktilitesinin Ölçümü

Tüm hastalara pre-op ve post-op 5.günde EKO<sup>7</sup> yapılmıştır. EF (ejeksiyon fraksiyon)ları ölçülerek ameliyat sonrasında ventrikül kasılma fonksiyonların etkilenip etkilenmediğine bakılmıştır.

### 3.8. Ventilatörden Ayrılma Süresi

Tüm hastalar, ventilatörden ayrılma süresi (saat ) açısından karşılaştırıldı.

### 3.9. Hastaneden Taburcu Edilme Süresi

Tüm hastalar, hastaneden taburcu edilme süresi (gün) açısından karşılaştırıldı.

### 3.10. İnotropik Destek

Tüm hastalar, ameliyat sonrası sonrası hastaneden taburcu edilinceye kadar pozitif inotropik destek açısından karşılaştırıldı.

### 3.11. IABP Desteği

Tüm hastalar, IABP desteğine ihtiyaç olup olmadıkları açısından değerlendirildi.

### 3.12. İstatistiksel Analiz

Hacettepe Üniversitesi Biyoistatistik Anabilim Dalı tarafından yapılmıştır. Araştırma sonrasında elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak, SPSS 11,5 paket (software) programı (Statistical Package for Social Science – Version 11,5) çerçevesi dahilinde gerekli analizler yapılmıştır. Araştırma kapsamında 20 hastaya ulaşılması ve kontrol ve çalışma gruplarına 10 hasta düşmesi nedeniyle, denek sayısının az olmasından hareketle parametrik olmayan istatistiksel analiz kullanılmıştır. İki grup olduğundan gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığın olup olmadığını analiz etmek için parametrik olmayan bir test olan “Mann-Whitney U Testi” uygulanmıştır. Analiz sonuçlarının değerlendirilmesinde güvenilirlik sınırı % 95 (yani yanlışma payı %5) olarak kabul edilmiştir.

---

<sup>7</sup> : Hitaschi Echo, Tokyo, Japonya

**Tablo-4.1.** Hastalardan elde edilen verilerin tablo ve grafiklerine ait açıklamalar

CO1:	Preoperatif Kardiyak- Output; Anestezi induksiyonu sırasındaki ölçüm değeri; L/dk.
CO2:	Postoperatif Kardiyak-Output; Ameliyattan sonra 1. saatteki ölçüm değeri; L/dk.
CO3:	Postoperatif Kardiyak-Output; Ameliyattan sonra 24. saatteki ölçüm değeri; L/dk.
CI1:	Preoperatif Kardiyak İndeks; Anestezi induksiyonu sırasındaki ölçüm değeri; L/dk/m <sup>2</sup>
CI2:	Postoperatif Kardiyak İndeks; Ameliyattan sonra 1. saatteki ölçüm değeri; ; L/dk/m <sup>2</sup>
CI3:	Postoperatif Kardiyak İndeks; Ameliyattan sonra 24. saatteki ölçüm değeri; ; L/dk/m <sup>2</sup>
SVI1:	Preoperatif Stroke Volume İndeks; Anestezi induksiyonu sırasındaki ölçüm değeri; ml/m <sup>2</sup>
SVI2:	Postoperatif Stroke Volume İndeks; Ameliyattan sonra 1. saatteki ölçüm değeri; ml/m <sup>2</sup>
SVI3 :	Postoperatif Stroke Volume İndeks; Ameliyattan sonra 24. saatteki ölçüm değeri; ml/m <sup>2</sup>
CK_MB1:	Preoperatif Kreatinin Kinaz Myokard Bandı; Anestezi induksiyonu sırasındaki ölçüm değeri; ng/ml
CK_MB2:	Peroperatif Kreatinin Kinaz Myokard Bandı; Aort klemp konduktan 15 dakika sonraki ölçüm değeri; ng/ml
CK_MB3:	Peroperatif Kreatinin Kinaz Myokard Bandı; Aort klemp kaldırıldıktan 15 dakika sonraki ölçüm değeri; ng/ml
CK_MB4 :	Postoperatif Kreatinin Kinaz Myokard Bandı; Ameliyattan sonra 1. saatteki ölçüm değeri; ng/ml
CK_MB5:	Postoperatif Kreatinin Kinaz Myokard Bandı; Ameliyattan sonra 6. saatteki ölçüm değeri; ng/ml
CK_MB6:	Postoperatif Kreatinin Kinaz Myokard Bandı; Ameliyattan sonra 12. saatteki ölçüm değeri; ng/ml
MYO1:	Preoperatif Myogloblin; Anestezi induksiyonu sırasındaki ölçüm değeri; ng/ml
MYO2 :	Peroperatif Myogloblin; Aort klemp konduktan 15 dakika sonraki ölçüm değeri; ng/ml
MYO3:	Peroperatif Myogloblin; Aort klemp kaldırıldıktan 15 dakika sonraki ölçüm değeri; ng/ml
MYO4:	Postoperatif Myogloblin; Ameliyattan sonra 1. saatteki ölçüm değeri; ng/ml
MYO5:	Postoperatif Myogloblin; Ameliyattan sonra 6. saatteki ölçüm değeri; ng/ml
MYO6:	Postoperatif Myogloblin; Ameliyattan sonra 12. saatteki ölçüm değeri; ng/ml
TROP1:	Preoperatif Troponin-T; Anestezi induksiyonu sırasındaki ölçüm değeri; ng/ml
TROP2:	Peroperatif Troponin-T; Aort klemp konduktan 15 dakika sonraki ölçüm değeri; ng/ml
TROP3:	Peroperatif Troponin-T; Aort klemp kaldırıldıktan 15 dakika sonraki ölçüm değeri; ng/ml
TROP4:	Postoperatif Troponin-T; Ameliyattan sonra 1. saatteki ölçüm değeri; ng/ml
TROP5:	Postoperatif Troponin-T; Ameliyattan sonra 6. saatteki ölçüm değeri; ng/ml
TROP6:	Postoperatif Troponin-T; Ameliyattan sonra 12. saatteki ölçüm değeri; ng/ml
CPB :	Kardiyopulmoner Bypass Zamanı; dk.
AKZ:	Aort klemp Zamanı; dk.
GREFT:	Greft Sayısı
PREOP EF:	Preoperatif ejeksiyon fraksiyonu; %
POSTOP EF:	Postopratif ejeksiyon fraksiyonu ; %
ENTUBASYON:	Orotakeal entübasyon süresi ; saat
TOTAL DRENAJ:	Postoperatif kanama; ml
YGB KALIŞ SÜRESİ:	Yoğun bakımda kalış süresi; gün
HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ:	Hastanede kalış süresi; gün
İNOTROPİK DESTEK:	İnotropik ilaçlara olan ihtiyaç

#### 4-BULGULAR

Araştırmaya alınan hastaların 17 tanesi erkek, 3 tanesi kadın hastadır. Grup 1 (kontrol grubu) hastalardan 3 tanesi (%30) kadın, 7 tanesi (%70) erkektir. Grup 2 (çalışma grubu) ise tamamı erkek hastalardan oluşmaktadır.

**Tablo-4.2.** Grup 1 ve Grup 2 Hasta Profilleri ve Kardiyak Risk Faktörleri<sup>a</sup>

Karakteristik Özellikleri	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=10)	p değeri
Yaş	59,2 ± 12,1	62,7 ± 11,3	>0,05
E/K	7 / 3	10 / 0	>0,05
MI	0 (0)	0 (0)	—
Preop IABP	0 (0)	0 (0)	—
DM	0 (0)	0 (0)	—
KOAH	0 (0)	2 (20)	>0,05
Preop EF (%)	65 ± 4,29	59,2 ± 7	>0,05
Preop PTCA	3 (30)	2 (20)	>0,05

a: mean ± standard deviasyon veya n (%)

p< 0.05

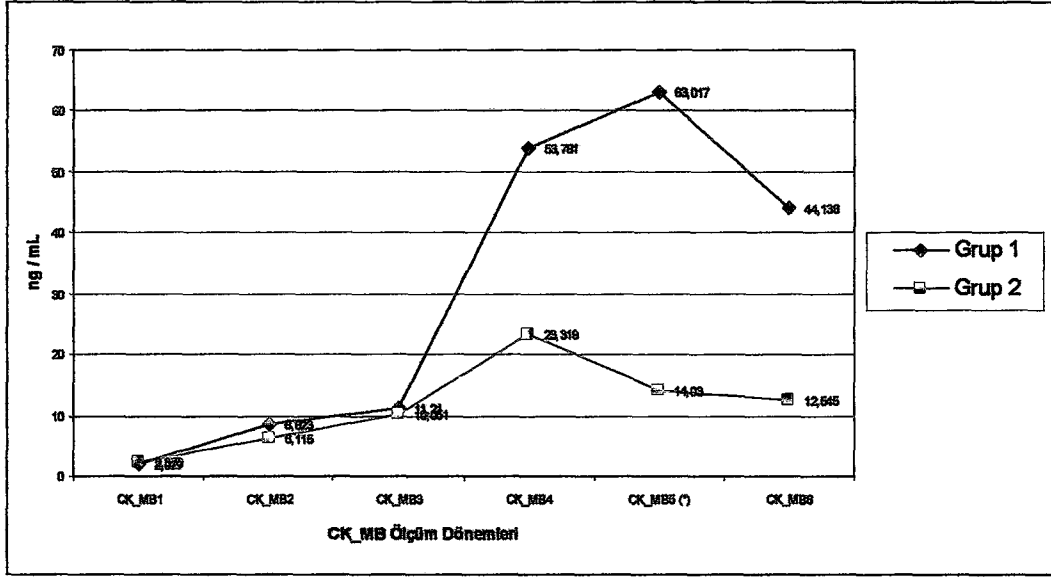
Tablo-4.2 çalışmaya alınan hastaların hasta profillerini ve kardiyak risk faktörlerini göstermektedir. Grup 1 ve grup 2 arasında ortalama yaş, preop PTCA yapılması ve preop EF değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Çalışma dışı kalma kriterlerinin seçiciliği sebebiyle preop MI geçiren, IABP ihtiyacı olan ve DM'li olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

**Tablo-4.3.** Hastaların Biyokimya Parametrelerinin Grup 1 (Kontrol Grubu) ve Grup 2 (Çalışma Grubu) Açısından Dağılımı

Biyokimyasal Parametreler	Grup	n	Art. Ort.	St. Sapma	Mann-Whitney U	p																																																																																																																																																																																								
CK_MB1 (ng/ml)	1	10	2,027	0,683	36,0	0,290																																																																																																																																																																																								
	2	10	2,375	0,876			CK_MB2 (ng/ml)	1	10	8,623	11,852	49,5	0,970	2	10	6,115	4,035	CK_MB3 (ng/ml)	1	10	11,210	6,386	44,0	0,650	2	10	10,051	6,096	CK_MB4 (ng/ml)	1	10	53,781	51,049	30,0	0,131	2	10	23,319	12,500	CK_MB5 (ng/ml)	1	10	63,017	71,342	15,0	<b>0,008*</b>	2	10	14,030	6,707	CK_MB6 (ng/ml)	1	10	44,136	46,383	28,0	0,096	2	10	12,545	6,719	MYO1 (ng/ml)	1	10	104,884	47,983	33,0	0,199	2	10	85,708	30,536	MYO2 (ng/ml)	1	10	291,440	132,379	27,0	0,082	2	10	171,260	119,567	MYO3 (ng/ml)	1	10	397,958	191,890	16,0	<b>0,013*</b>	2	10	194,880	100,116	MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199	2	10	348,130	211,653	MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2
CK_MB2 (ng/ml)	1	10	8,623	11,852	49,5	0,970																																																																																																																																																																																								
	2	10	6,115	4,035			CK_MB3 (ng/ml)	1	10	11,210	6,386	44,0	0,650	2	10	10,051	6,096	CK_MB4 (ng/ml)	1	10	53,781	51,049	30,0	0,131	2	10	23,319	12,500	CK_MB5 (ng/ml)	1	10	63,017	71,342	15,0	<b>0,008*</b>	2	10	14,030	6,707	CK_MB6 (ng/ml)	1	10	44,136	46,383	28,0	0,096	2	10	12,545	6,719	MYO1 (ng/ml)	1	10	104,884	47,983	33,0	0,199	2	10	85,708	30,536	MYO2 (ng/ml)	1	10	291,440	132,379	27,0	0,082	2	10	171,260	119,567	MYO3 (ng/ml)	1	10	397,958	191,890	16,0	<b>0,013*</b>	2	10	194,880	100,116	MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199	2	10	348,130	211,653	MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387								
CK_MB3 (ng/ml)	1	10	11,210	6,386	44,0	0,650																																																																																																																																																																																								
	2	10	10,051	6,096			CK_MB4 (ng/ml)	1	10	53,781	51,049	30,0	0,131	2	10	23,319	12,500	CK_MB5 (ng/ml)	1	10	63,017	71,342	15,0	<b>0,008*</b>	2	10	14,030	6,707	CK_MB6 (ng/ml)	1	10	44,136	46,383	28,0	0,096	2	10	12,545	6,719	MYO1 (ng/ml)	1	10	104,884	47,983	33,0	0,199	2	10	85,708	30,536	MYO2 (ng/ml)	1	10	291,440	132,379	27,0	0,082	2	10	171,260	119,567	MYO3 (ng/ml)	1	10	397,958	191,890	16,0	<b>0,013*</b>	2	10	194,880	100,116	MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199	2	10	348,130	211,653	MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																			
CK_MB4 (ng/ml)	1	10	53,781	51,049	30,0	0,131																																																																																																																																																																																								
	2	10	23,319	12,500			CK_MB5 (ng/ml)	1	10	63,017	71,342	15,0	<b>0,008*</b>	2	10	14,030	6,707	CK_MB6 (ng/ml)	1	10	44,136	46,383	28,0	0,096	2	10	12,545	6,719	MYO1 (ng/ml)	1	10	104,884	47,983	33,0	0,199	2	10	85,708	30,536	MYO2 (ng/ml)	1	10	291,440	132,379	27,0	0,082	2	10	171,260	119,567	MYO3 (ng/ml)	1	10	397,958	191,890	16,0	<b>0,013*</b>	2	10	194,880	100,116	MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199	2	10	348,130	211,653	MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																														
CK_MB5 (ng/ml)	1	10	63,017	71,342	15,0	<b>0,008*</b>																																																																																																																																																																																								
	2	10	14,030	6,707			CK_MB6 (ng/ml)	1	10	44,136	46,383	28,0	0,096	2	10	12,545	6,719	MYO1 (ng/ml)	1	10	104,884	47,983	33,0	0,199	2	10	85,708	30,536	MYO2 (ng/ml)	1	10	291,440	132,379	27,0	0,082	2	10	171,260	119,567	MYO3 (ng/ml)	1	10	397,958	191,890	16,0	<b>0,013*</b>	2	10	194,880	100,116	MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199	2	10	348,130	211,653	MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																									
CK_MB6 (ng/ml)	1	10	44,136	46,383	28,0	0,096																																																																																																																																																																																								
	2	10	12,545	6,719			MYO1 (ng/ml)	1	10	104,884	47,983	33,0	0,199	2	10	85,708	30,536	MYO2 (ng/ml)	1	10	291,440	132,379	27,0	0,082	2	10	171,260	119,567	MYO3 (ng/ml)	1	10	397,958	191,890	16,0	<b>0,013*</b>	2	10	194,880	100,116	MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199	2	10	348,130	211,653	MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																				
MYO1 (ng/ml)	1	10	104,884	47,983	33,0	0,199																																																																																																																																																																																								
	2	10	85,708	30,536			MYO2 (ng/ml)	1	10	291,440	132,379	27,0	0,082	2	10	171,260	119,567	MYO3 (ng/ml)	1	10	397,958	191,890	16,0	<b>0,013*</b>	2	10	194,880	100,116	MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199	2	10	348,130	211,653	MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																															
MYO2 (ng/ml)	1	10	291,440	132,379	27,0	0,082																																																																																																																																																																																								
	2	10	171,260	119,567			MYO3 (ng/ml)	1	10	397,958	191,890	16,0	<b>0,013*</b>	2	10	194,880	100,116	MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199	2	10	348,130	211,653	MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																										
MYO3 (ng/ml)	1	10	397,958	191,890	16,0	<b>0,013*</b>																																																																																																																																																																																								
	2	10	194,880	100,116			MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199	2	10	348,130	211,653	MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																																					
MYO4 (ng/ml)	1	10	629,780	446,772	33,0	0,199																																																																																																																																																																																								
	2	10	348,130	211,653			MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154	2	10	400,960	435,109	MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																																																
MYO5 (ng/ml)	1	10	686,680	620,460	31,0	0,154																																																																																																																																																																																								
	2	10	400,960	435,109			MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112	2	10	362,040	466,824	TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																																																											
MYO6 (ng/ml)	1	10	637,960	497,790	29,0	0,112																																																																																																																																																																																								
	2	10	362,040	466,824			TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068	2	10	0,040	0,0660	TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																																																																						
TROP1 (ng/ml)	1	10	0,010	0,000	35,0	0,068																																																																																																																																																																																								
	2	10	0,040	0,0660			TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205	2	10	0,077	0,067	TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																																																																																	
TROP2 (ng/ml)	1	10	0,066	0,1465	34,0	0,205																																																																																																																																																																																								
	2	10	0,077	0,067			TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306	2	10	0,112	0,099	TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																																																																																												
TROP3 (ng/ml)	1	10	0,415	0,562	36,5	0,306																																																																																																																																																																																								
	2	10	0,112	0,099			TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570	2	10	0,744	0,500	TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																																																																																																							
TROP4 (ng/ml)	1	10	0,604	0,464	42,5	0,570																																																																																																																																																																																								
	2	10	0,744	0,500			TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824	2	10	0,658	0,606	TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																																																																																																																		
TROP5 (ng/ml)	1	10	0,893	0,895	47,0	0,824																																																																																																																																																																																								
	2	10	0,658	0,606			TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821	2	10	0,456	0,387																																																																																																																																																																													
TROP6 (ng/ml)	1	10	0,706	0,754	47,0	0,821																																																																																																																																																																																								
	2	10	0,456	0,387																																																																																																																																																																																										

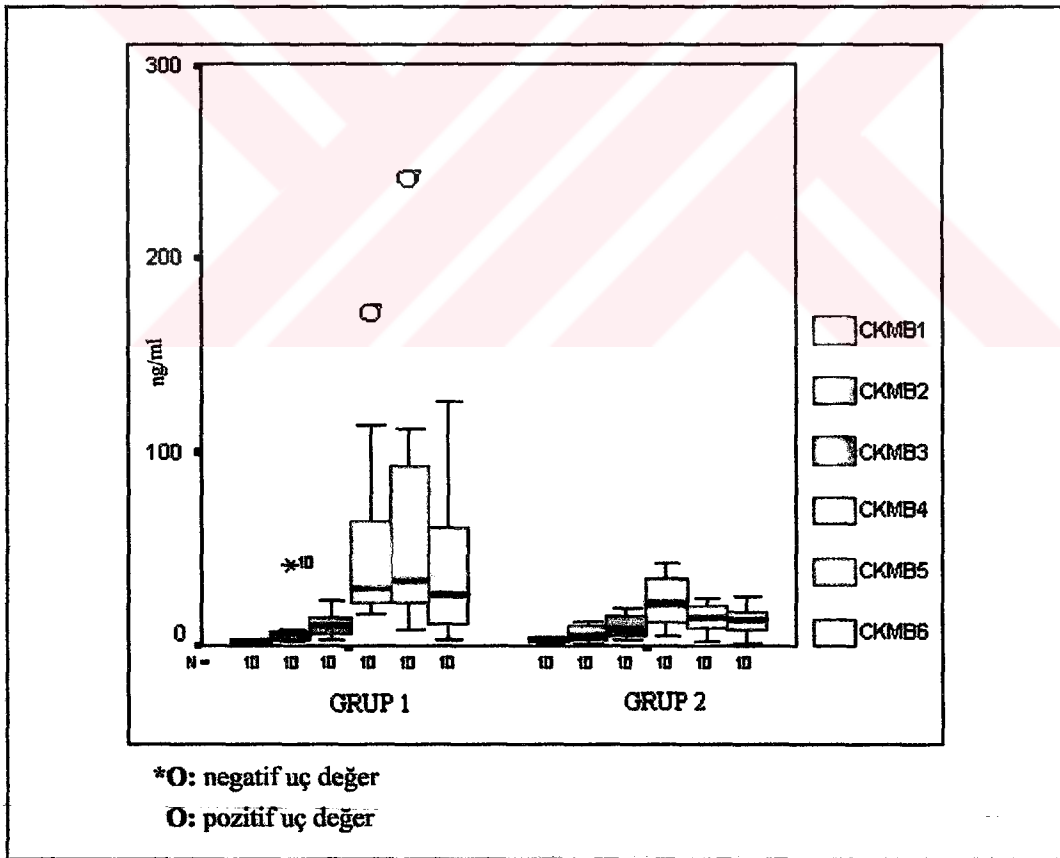
• : p < 0,05; istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

Tablo-4.3, Kontrol (Grup 1) ve Çalışma (Grup 2) grubunun CK-MB, MYO, Tn-T değerlerinin dağılımı görülmektedir. Gruplar arası farkın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığını analiz etmek için parametrik olmayan bir test olan “Mann-Whitney U” testi uygulanmıştır. Uygulanan test sonucunda gruplara ilişkin biyokimyasal parametrelerin elde edilen aritmetik ortalamaları, standart sapmaları, Mann-Whitney U değerleri ve ortalamalar arasındaki farkların önemlilik katsayıları (p değerleri) gösterilmektedir. Analiz sonucunda gruplar arasında postoperatif 6. saatte yapılan CK-MB ölçüm değerleri (Grup 1’de  $63,017 \pm 71,342$ ; Grup 2’de  $14,030 \pm 6,707$  ng/ml; Mann-Whitney U= 15,0; p=0,008) ve aort klempini kaldırıldıktan 15 dakika sonraki peroperatif myoglobin ölçüm değerleri (Grup 1’de  $397,958 \pm 191,890$ ; Grup 2’de  $194,890 \pm 100,116$  ng/ml; Mann-Whitney U= 16,0; p= 0,013) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. GIK solüsyonunun hastalarda postoperatif 6. saatteki CK-MB ve aort klempini kaldırıldıktan 15 dakika sonraki peroperatif myoglobin değerlerini anlamlı derecede azalttığı söylenebilir. Gruplar açısından diğer biyokimyasal parametrelerin grup ortalamaları arasında anlamlı farklılıklar bulunmamıştır.



**Grafik-4.1. Hastaların CK-MB Düzeyleri**

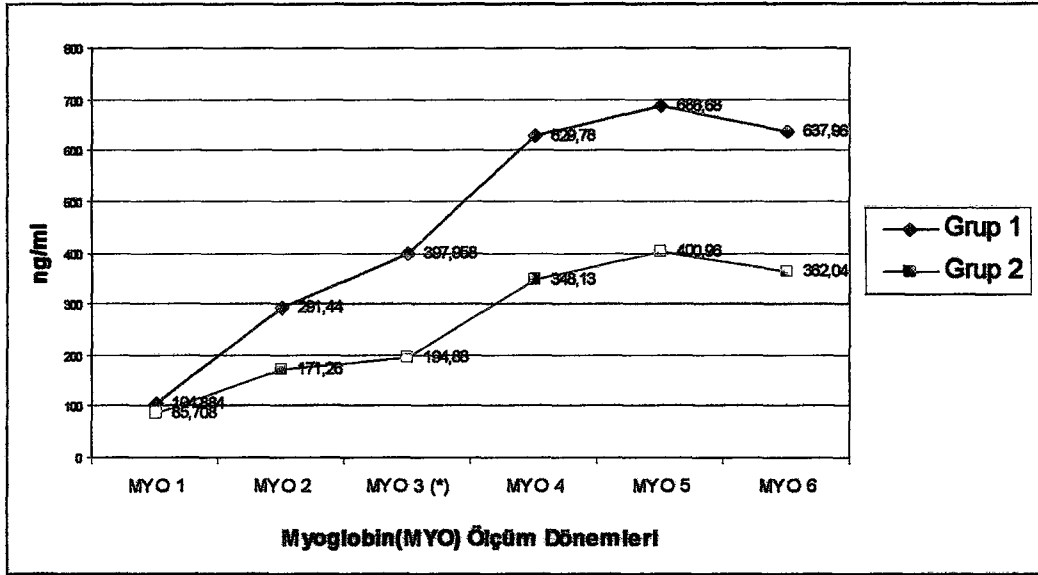
\*p=0,008



**Grafik-4.2. Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Farklı Dönemlerdeki CK-MB Grafiği**

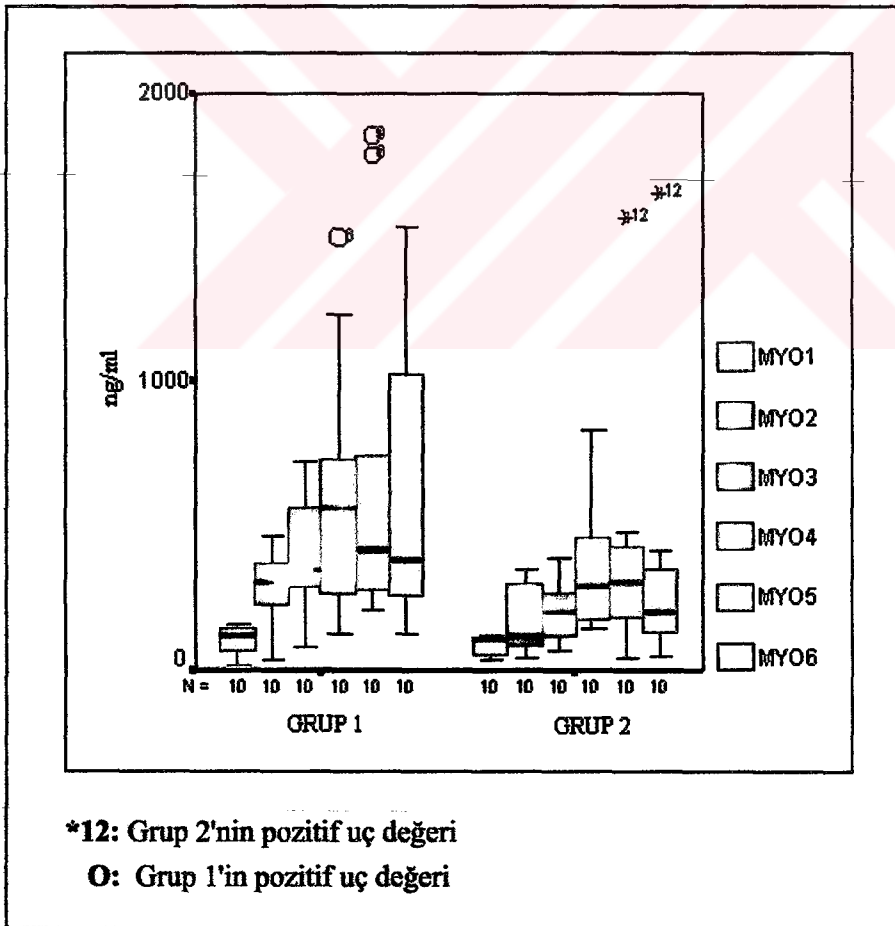
Grafik-4.1 ve 4.2, Grup 1 ve Grup 2’de yer alan hastaların CK-MB düzeylerinin iki farklı yöntem ile dağılımı gösterilmiştir. Gruplar arası fark CK-MB5 düzeyi haricinde istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Grafik-4.2, grafik yüzdelerine dayanan tanımlayıcı istatistikleri kullanan bir grafik çeşididir. Bir başka ifadeyle kutu, 25’inci yüzdelerde başlar ve 75’inci yüzdelerde bitmektedir. Grafikte kutuların ortasındaki çizgiler medyana (ortancaya), kutuların üst kenarları birinci çeyreği (25’inci yüzdeler), alt kenarları üçüncü çeyrek (75’inci yüzdeler), kutuların üzerindeki tek çizgiler aykırı olmayan en yüksek değeri, kutuların altındaki çizgiler aykırı olmayan en düşük değeri nitelendirir. Kutuların uzunluğu arttıkça dağılımın yaygınlığının fazla olduğu söylenebilir. Bir başka ifade ile kutuların uzunluğundan gözlemlerin yaygınlığını belirlemek mümkündür. Grafiklere bakıldığında CK-MB4 ve CK-MB6 düzeyleri arasında bir fark olması beklenirken istatistiksel olarak bu farkın olmamasının nedeni Grup-1’de yer alan hastaların bazılarında aşırı uç noktalarının bulunmasındandır. Grafik-4.2’de bu uç noktalar 0 olarak işaretlenmiştir.





**Grafik-4.3. Hastaların Myoglobin (MYO) Değerleri**

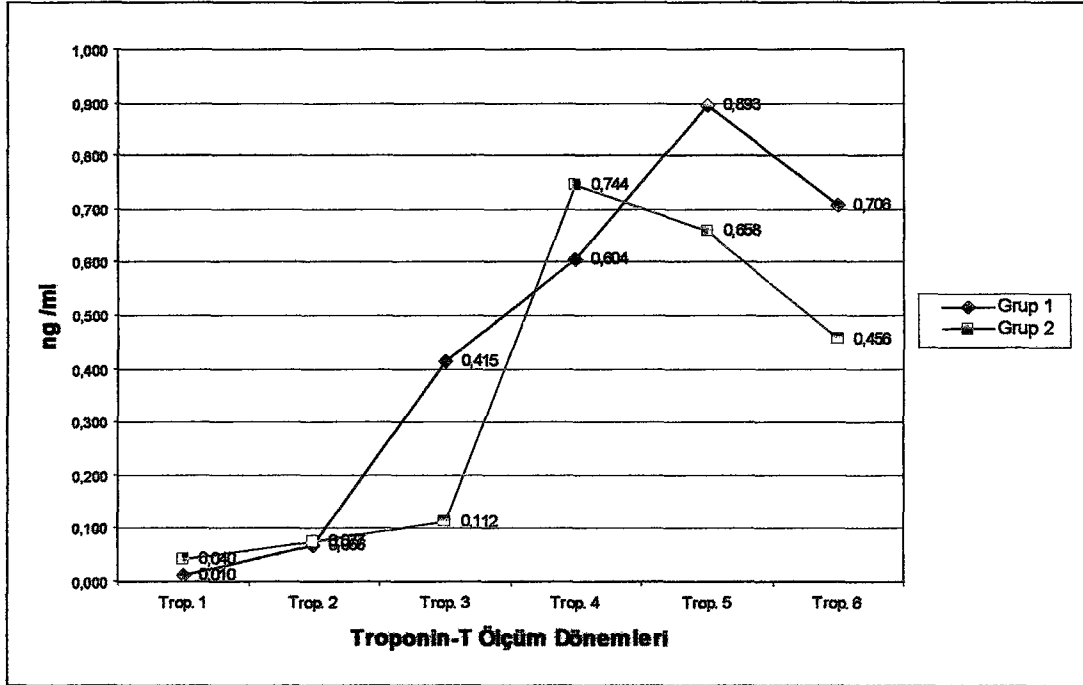
\*p=0,013



**Grafik-4.4. Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Farklı Dönemlerdeki Myoglobin (MYO) Değerlerinin Grafiği**

Grafik-4.3 ve Grafik-4.4 Grup-1 ve 2 'de yer alan hastaların değişik dönemlerde alınan kan örneklerinin MYO düzeylerini iki farklı grafik yöntemiyle dağılımını göstermektedir. Gruplar arasındaki fark MYO3 safhası haricinde istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Grafik-4.4'de Grup-1'de yer alan hastaların MYO düzeylerinin oldukça yaygın dağılım gösterdiği ve aşırı uç noktalar içerdiği görülmektedir. Bunun sonucunda standart sapma değerleri büyümekte, MYO4, MYO5 ve MYO6 safhalarında 4.3 nolu grafikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunacağı izlenimi edinilmesine rağmen p değerleri istatistiksel açıdan önemlilik değerinin bir hayli üzerine çıkmaktadır.





**Grafik-4.5. Hastaların Troponin-T Değerleri**

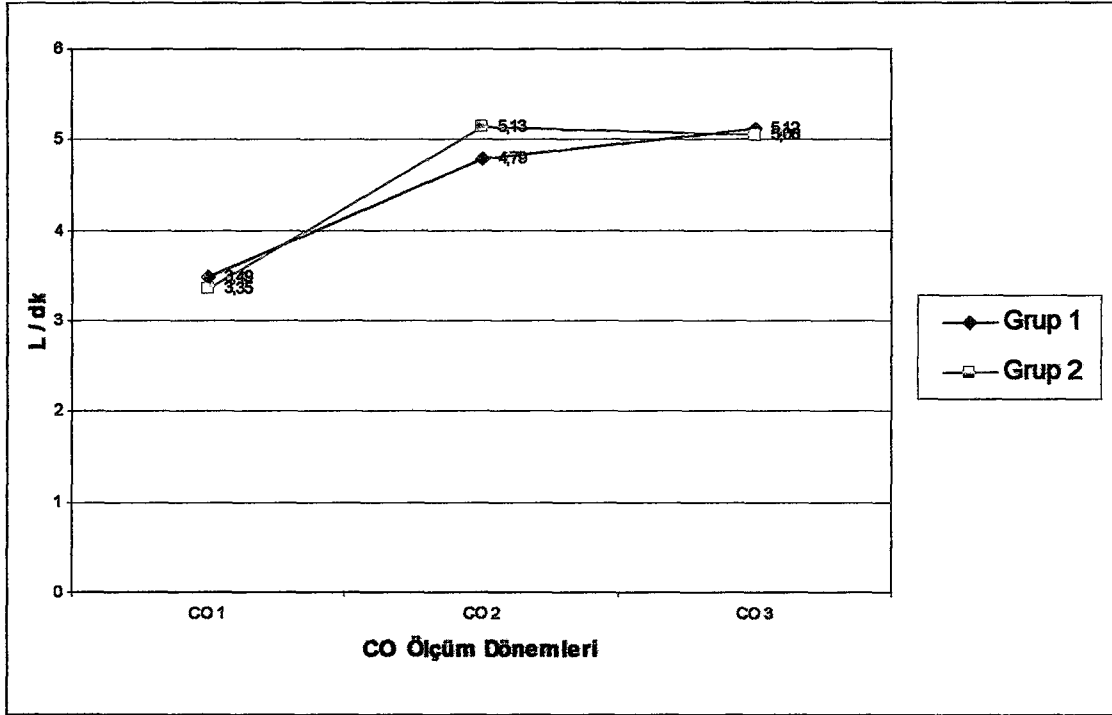
Grafik-4.5 Grup-1 ve 2'de yer alan hastaların farklı dönemlerde alınan kan örneklerindeki Troponin-T düzeylerinin aritmetik ortalamalarının dağılımını göstermektedir. Gruplar arası fark hiçbir dönemde istatistiksel olarak önemli bulunmadığı için Troponin-T değerlerine ait kutu grafiği yapılmamıştır.

**Tablo-4.4.**Hastaların Hemodinamik Parametrelerinin Grup 1 (Kontrol Grubu) ve Grup 2 (Çalışma Grubu) Açısından Dağılımı

Hemodinamik Parametreler	Grup	n	Art. Ort.	St. Sapma	Mann-Whitney U	p																																																																																					
CO1 (L/dk.)	1	10	3,490	0,734	49,5	0,970																																																																																					
	2	10	3,350	0,615			CO2 (L/dk.)	1	10	4,790	1,322	49,5	0,970	2	10	5,130	1,634	CO3 (L/dk.)	1	10	5,120	1,141	42,5	0,570	2	10	5,060	1,401	CI1(L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	1,830	0,391	46,5	0,790	2	10	1,740	0,374	CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,460	0,748	47,0	0,820	2	10	2,690	0,923	CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,760	0,710	47,0	0,820	2	10	2,770	0,832	SVI1 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	30,100	11,608	45,0	0,705	2	10	29,600	7,456	SVI2 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	29,420	9,093	22,5	0,037*	2	10	39,500	10,585	SVI3 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	31,950	8,139	37,5	0,343	2
CO2 (L/dk.)	1	10	4,790	1,322	49,5	0,970																																																																																					
	2	10	5,130	1,634			CO3 (L/dk.)	1	10	5,120	1,141	42,5	0,570	2	10	5,060	1,401	CI1(L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	1,830	0,391	46,5	0,790	2	10	1,740	0,374	CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,460	0,748	47,0	0,820	2	10	2,690	0,923	CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,760	0,710	47,0	0,820	2	10	2,770	0,832	SVI1 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	30,100	11,608	45,0	0,705	2	10	29,600	7,456	SVI2 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	29,420	9,093	22,5	0,037*	2	10	39,500	10,585	SVI3 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	31,950	8,139	37,5	0,343	2	10	34,600	6,636								
CO3 (L/dk.)	1	10	5,120	1,141	42,5	0,570																																																																																					
	2	10	5,060	1,401			CI1(L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	1,830	0,391	46,5	0,790	2	10	1,740	0,374	CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,460	0,748	47,0	0,820	2	10	2,690	0,923	CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,760	0,710	47,0	0,820	2	10	2,770	0,832	SVI1 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	30,100	11,608	45,0	0,705	2	10	29,600	7,456	SVI2 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	29,420	9,093	22,5	0,037*	2	10	39,500	10,585	SVI3 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	31,950	8,139	37,5	0,343	2	10	34,600	6,636																			
CI1(L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	1,830	0,391	46,5	0,790																																																																																					
	2	10	1,740	0,374			CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,460	0,748	47,0	0,820	2	10	2,690	0,923	CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,760	0,710	47,0	0,820	2	10	2,770	0,832	SVI1 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	30,100	11,608	45,0	0,705	2	10	29,600	7,456	SVI2 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	29,420	9,093	22,5	0,037*	2	10	39,500	10,585	SVI3 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	31,950	8,139	37,5	0,343	2	10	34,600	6,636																														
CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,460	0,748	47,0	0,820																																																																																					
	2	10	2,690	0,923			CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,760	0,710	47,0	0,820	2	10	2,770	0,832	SVI1 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	30,100	11,608	45,0	0,705	2	10	29,600	7,456	SVI2 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	29,420	9,093	22,5	0,037*	2	10	39,500	10,585	SVI3 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	31,950	8,139	37,5	0,343	2	10	34,600	6,636																																									
CI2 (L/dk/m <sup>2</sup> )	1	10	2,760	0,710	47,0	0,820																																																																																					
	2	10	2,770	0,832			SVI1 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	30,100	11,608	45,0	0,705	2	10	29,600	7,456	SVI2 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	29,420	9,093	22,5	0,037*	2	10	39,500	10,585	SVI3 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	31,950	8,139	37,5	0,343	2	10	34,600	6,636																																																				
SVI1 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	30,100	11,608	45,0	0,705																																																																																					
	2	10	29,600	7,456			SVI2 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	29,420	9,093	22,5	0,037*	2	10	39,500	10,585	SVI3 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	31,950	8,139	37,5	0,343	2	10	34,600	6,636																																																															
SVI2 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	29,420	9,093	22,5	0,037*																																																																																					
	2	10	39,500	10,585			SVI3 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	31,950	8,139	37,5	0,343	2	10	34,600	6,636																																																																										
SVI3 (ml/m <sup>2</sup> )	1	10	31,950	8,139	37,5	0,343																																																																																					
	2	10	34,600	6,636																																																																																							

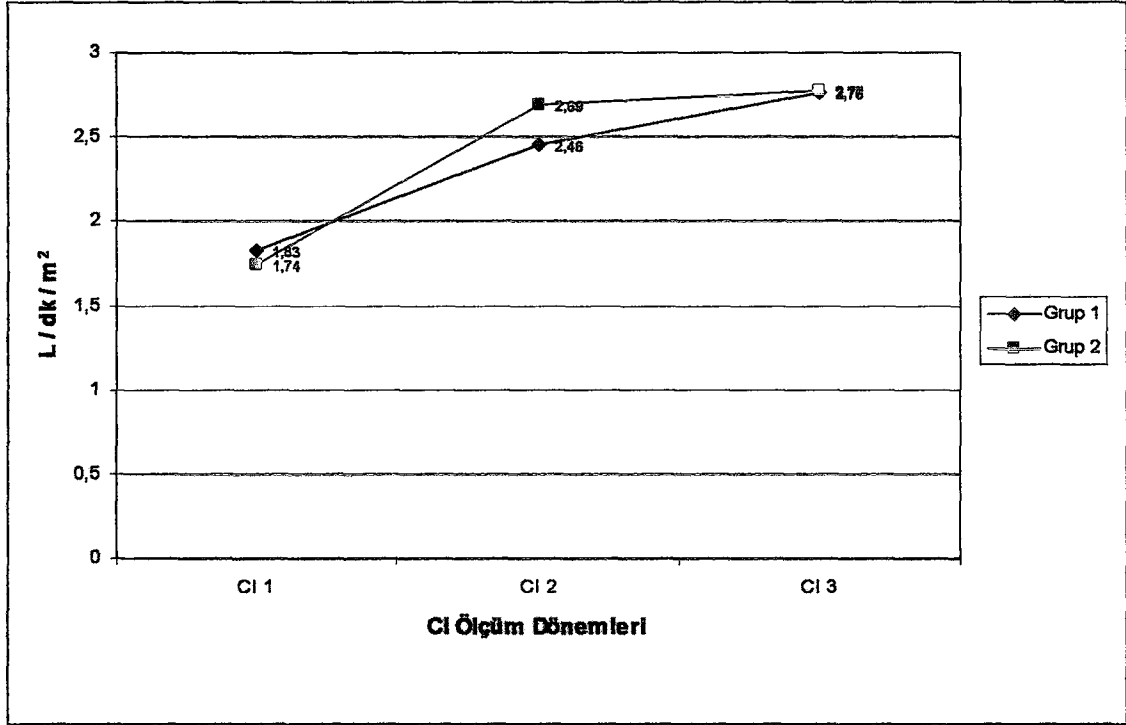
\* : p< 0,05; istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

Tablo-4.4, Kontrol ve Çalışma grubunun hemodinamik parametrelerinin(CO, CI ve SVI) ameliyattan önce anestezi induksiyonu, postoperatif birinci ve yirmi dördüncü saatlerdeki ölçüm değerlerini göstermektedir. Analiz sonucunda Grup 1 ve Grup 2 arasında postoperatif 1. saatte ölçülen SVI değerleri açısından (Grup 1’de 29,420±9,093; Grup 2’de 39,500±10,585 ml/m<sup>2</sup>; Mann-Whitney U= 22,5; p=0,037) istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tablo-4.4 incelendiğinde postoperatif 1.saatteki SVI değerleri dışında yer alan hemodinamik parametre değerleri açısından GIK solüsyonu verilen ve verilmeyen hasta grupları arasında anlamlı farklılık bulunmadığı görülmektedir.



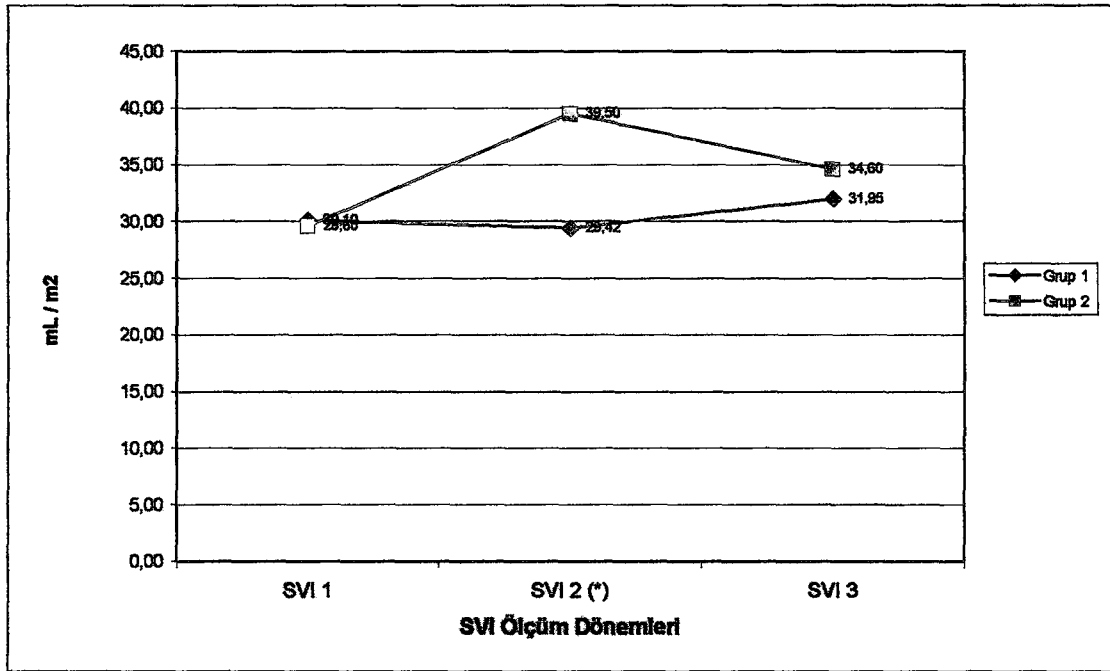
**Grafik-4.6.** Hastaların Kardiak Output (CO) Değerleri

Grafik-4.6, Grup 1 ve 2'de yer alan hastaların farklı dönemlerdeki ölçümlerinin grup ortalamalarını göstermektedir. Grup1 ve 2 arasında CO değerleri açısından ölçüm yapılan üç dönemde de istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.



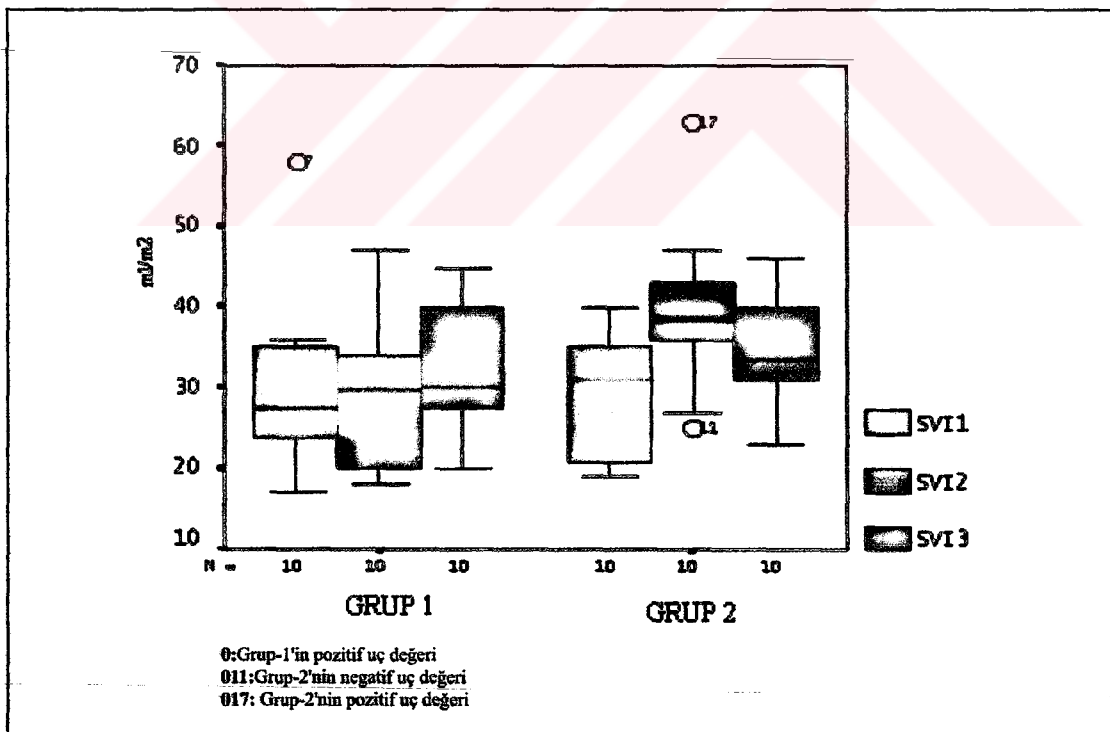
**Grafik-4.7. Hastaların Kardiak İndeks (CI) Değerleri**

Grafik-4.7 Grup 1 ve 2'de yer alan hastaların üç farklı dönemdeki CI ölçüm değerlerinin aritmetik ortalamalarının dağılımını göstermektedir. Gruplar arası hiçbir dönemde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.



**Grafik-4.8. Hastaların Stroke Volume İndeks (SVI) Değerleri**

\*p=0,037



**Grafik-4.9. Grup 1 ve Grup 2 Hastaların Farklı Dönemlerdeki SVI Grafiği**

Grafik-4.8, Grup 1 ve Grup 2 hastalarının Stroke Volume İndeks (SVI) değerlerinin değişik dönemlere ilişkin grup ortalamalarını ve bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan SVI ölçüm dönemini göstermektedir. Daha önce de belirtildiği gibi postoperatif 1. saatteki SVI değerleri açısından Grup 1 ve Grup 2 arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır. Buna karşılık Grafik-4.8 'de gösterilen diğer SVI ölçüm dönemlerinin (SVI 1 ve SVI 3) grup değer ortalamaları arasında, Grup 1 ve Grup 2 açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır. Dolayısı ile GIK solüsyonun özellikle postoperatif 1. saate kadar olan dönemde SVI önemli derece de arttırdığı söylenebilir.

Grafik-4.9, Grup 1 ve Grup 2 hastaların ameliyata alınmadan önce anestezi induksiyonu sırasında, ameliyattan sonra 1'inci ve 24'üncü saatteki SVI ölçüm değerlerinin grafiğini göstermektedir. Grafik-4.9 incelendiğinde, Grup 1 ve Grup 2 hastalara ait SVI değerlerinin değişik dönemler için benzer yaygınlıklara sahip olduğu söylenebilirse de GIK solüsyonu verilen hastaların ameliyata alınmadan anestezi induksiyonu sırasındaki SVI değerlerinin daha yaygın dağılım gösterdiği görülmektedir. Grup 1'in değişik dönemlerdeki SVI değerlerinin ortancaları (medyanları) Grup 2'ninkilere göre daha fazla benzerlik göstermektedir. Grup 1'de hastaların değişik dönemlerdeki SVI ölçüm değerlerinin medyanları yaklaşık 25-30 ml/m<sup>2</sup> arasında değişirken, Grup 2'de ise yaklaşık 30-35 ml/m<sup>2</sup> arasında değişmektedir. Grup 1 hastaların ameliyat öncesi anestezi induksiyonu sırasındaki SVI değerleri yaklaşık 15-35 ml/m<sup>2</sup> arasında iken, bir hastaya ilişkin değer 58 ml/m<sup>2</sup> olacak şekilde uç nokta özelliği göstermektedir. Benzer şekilde Grup 2'de postoperatif 24. saatteki SVI ölçüm değerleri açısından da iki uç nokta vardır. Bu değerler ise 39 ml/m<sup>2</sup> ve 63 ml/m<sup>2</sup>'dir. Bu tür uç noktalar gruplar arasındaki çıkabilecek anlamlı farklılıklarda önemli rol oynamaktadır.



**Tablo-4.5.**Hastaların Diğer Parametrelerinin Grup 1 (Kontrol Grubu) ve Grup 2 (Çalışma Grubu) Açısından Dağılımı

Diğer Özellikler	Grup	n	Art. Ort.	St. Sapma	Mann-Whitney U	p
CPB (dk)	1	10	86,50	26,67	41,5	0,520
	2	10	96,30	25,43		
AKZ (dk)	1	10	61,60	22,25	41,5	0,519
	2	10	54,90	16,44		
GREFT	1	10	3,50	1,08	38,5	0,366
	2	10	3,20	1,14		
PREOP EF (%)	1	10	65,00	4,29	26,0	0,067
	2	10	60,60	5,70		
POSTOP EF (%)	1	10	65,50	6,17	33,5	0,208
	2	10	62,50	5,56		
ENTUBASYON (saat)	1	10	8,60	3,31	48,5	0,909
	2	10	9,10	4,01		
TOTAL DRENAJ (ml)	1	10	850,00	447,83	50,0	1,000
	2	10	877,50	295,91		
YGB KALIŞ SÜRESİ (Gün)	1	10	2,20	1,03	50,0	1,000
	2	10	2,00	0,00		
HASTANEDE KALIŞ SÜRESİ (Gün)	1	10	9,40	2,67	12,0	<b>0,002*</b>
	2	10	6,80	0,42		

\* :  $p < 0,05$ ; istatistiksel olarak anlamlı farklılık.

Tablo-4.5, Kontrol ve Çalışma Grubunun kardiopulmoner bypass süresi, aort klemp süresi, greft sayısı, preoperatif ve postoperatif ejeksiyon fraksiyonları, entübasyon süresi, total drenaj miktarı, yoğun bakımda yatış süresi, hastanede yatış süresi değerlerinin açısından dağılımını göstermektedir. Gruplar arasında yukarıdaki değişkenler açısından anlamlı farklılık olup olmadığını test etmek için parametrik olmayan bir test olan Mann\_Whitney U testi uygulanmıştır. Uygulanan analiz sonucunda Grup 1 (Kontrol Grubu) ve Grup 2 (Çalışma Grubu) hastalarının hastane yatış süreleri arasında (Grup 1’de  $9,40 \pm 2,67$ ; Grup 2’de  $6,80 \pm 0,42$ ; Mann-Whitney U= 12,0;  $p=0,002$ ) anlamlı istatistiksel farklılık bulunmuştur. Tablodan görüldüğü üzere GIK solüsyonu verilmesi hastaların hastane yatış sürelerini azaltıcı yönde etki

yapmaktadır. Hastane yatış süresi dışında kalan değişkenler açısından Grup 1 ve Grup 2'nin ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur.

Araştırmaya katılan hastaların hiçbirinde IABP (Intra-Aortik Balon Pump) kullanılmamıştır. Dolayısı ile Grup 1 ve Grup 2 hastaların IABP açısından karşılaştırılması söz konusu olmamıştır.



## 5-TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisinin ilk yıllarında günümüzde uygulanan myokard koruma kavramı henüz doğmamıştı. Cerrahi girişim için, arest halinde bir kalbe ihtiyaç vardı bu da normotermik iskemik arest ile sağlanıyordu. Vücut ısısında kalp çalışır durumda iken aortaya kross klempe konuyor ve kalp kross klempe karşı bir süre çalışıp duruyordu. Ancak peroperatif dönemde kaybedilen hastalarda yapılan postmortem çalışmalarda subendokardiyumda %90'a varan oranlarda mikroskobik gözle görünür düzeyde myokardiyal nekroz tesbit edilmiştir (4).

Myokarda oksijen sunumu ve ihtiyaç arasında bir dengesizlik meydana geldiği zaman oluşan myokard iskemisi, anaerobik metabolizmanın başlamasına neden olmaktadır. Anaerobik metabolizmanın son ürünleri ise hızlı bir asidoz gelişimine, myokardiyal fonksiyon bozukluğu ve myosit nekrozuna neden olmaktadır. İskemik kontraktürün 'stone heart' olarak tarifi ilk defa 1972'de Cooley tarafından yapılmıştır(29).

Normotermik anoksik arest dönemin ardından myokardın enerji ihtiyacını azaltmak amacıyla 1949-1953 yılları arasında Bigelow (69) myokard korumasına hipotermi kavramını getirmiştir. 1955 yılında Melrose ve arkadaşlarının 240mEq/lt içeren kristalloid kardioplejik solüsyonla kimyasal arest yapmaya başlamasıyla kalp cerrahisinde kimyasal kardiopleji dönemi açılmıştır(30,32).

Ancak postoperatif dönemde vakalarda yüksek  $K^+$  konsantrasyonuna bağlı yaygın subendokardiyal nekroz oluşması sonucu kimyasal  $K^+$ 'lu kristalloid kardiopleji bir süre için terkedilmiştir(34). 1975 yılında Tyers ve Melrose tarafından  $K^+$  kardioplejisinin neden olduğu hasarın mekanizmasını açıklayıcı çalışmalar yapılmıştır(52).

Diğer taraftan Buckberg kimyasal kardioplejinin çeşitli yönlerini araştırarak myokard korumasının temel prensiplerini ortaya koydu (70). Londra'daki St.Thomas hastanesinde 1 ve 2 numaralı St.Thomas kardioplejik solusyonları formüle edildi (71). Böylece iskemik arreste oranla kalbe çok daha az zarar veren farmakolojik kardiyak arest yöntemine geçilmiştir (53).

İlerleyen yıllarda kardiyoplejinin birleşiminde ve verilme şekillerinde pek çok önemli değişiklikler yapılmıştır. Bütün kardiyoplejik tekniklerdeki temel prensip kross klemp sırasında, myokardı oluşabilecek iskemik zararlara karşı korumaktır.

Multidoz kristaloid kardiyoplejinin 1976 yılında yaygın olarak kullanılmaya başlanmasının ardından 1977 yılında soğuk kan kardiyoplejisinin kullanıma sunulması myokardiyal korumayı daha da geliştirmiş, 1980'li yıllardan sonra retrograd koroner sinüs yolunun kullanımı ile ilgili çalışmalar, myokard korunmasında daha başarılı sonuçların alınmasını sağlamıştır(72).

Yapılan deneysel çalışmalarda hipotermi ile metabolizma yavaşlatılmış olsa bile enerji üretiminin devam etmesinin gerekliliğinin gösterilmesi 1980'lerden itibaren kalp cerrahlarını yoğun bir şekilde kan kardiyoplejisi kullanmaya yöneltmiştir(73).

Kan kardiyoplejisi ile ATP depoları korunmakta, arest sırasında oksijen ve ATP ihtiyacı karşılanırken yıkım ürünleri de ortamdan uzaklaştırılmaktadır (53,72). Dolayısıyla cerrahi sonrasında kalbin sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının daha çabuk normale dönmesi sağlanabilmektedir.

Günümüzde çeşitli myokardiyal koruma metodları uygulanmakta ve hangi metod uygulanırsa uygulansın, bazı hastalarda iskemi-reperfüzyon hasarı sonucu değişen düzeylerde myokard disfonksiyonu görülebilmektedir. Özellikle uzun süren komplike onarımlarda kardiyak rezervler uzamış iskemiye tolere edemeyebilmektedir (73,74).

Global iskemi sonrası oluşması kaçınılmaz olan reperfüzyon hasarının başlangıç basamağı, endotel hücrelerinin hipoksiye yanıt olarak aktive olması ve lökositlerin myokarda transendotelial göçünün gerçekleşmesidir. Göç sonrası lökositler, serbest oksijen radikalleri ve diğer toksik yapılar ile myokardiyal yıkım neden olmaktadır(75).

Reperfüzyon hasarı kavramının ortaya konmasıyla, bu durumu en aza indirmek, hatta ortadan kaldırabilmek için çeşitli yöntemler denenmiştir. Bunlar arasında kardiyoplejik sıvılara eklenen maddeler, serbest oksijen radikal scavenger'ları, lökosit filtreleri, ultrafiltrasyon, irradie edilmiş kan, lökositlerden arındırılmış kan kullanılması sayılabilir. Son yıllarda yeniden popüler hale gelen GIK

solusyonunda aynı amaca hizmet etmesi nedeniyle tercih edilmiş, çalışma konusu olarak seçilmiştir.

GİK solusyonu ilk kez Sodi-Pallares (54) tarafından 1962'de tanımlanmıştır. Sodi-Pallares ve arkadaşları akut myokard enfarktüsü geçiren hastalarda GİK solusyonu kullanmaları sonucunda EKG'de değişimlerin minimal olduğunu gözlemlemişler, GİK solusyonu verdikleri hastalarda enfarktüs bölgelerindeki kardiyak fiberlerin yapısının, ventriküler aksiyon potansiyellerinin korunduğunu tespit etmişlerdir (54). Bu sebeple bu solusyona 'Polarize eden ajan' ismini vermişlerdir.

İnsulin, serum  $K^+$  seviyesini karaciğer, iskelet ve kalp kasına  $K^+$  alımını artırarak düşürür. İnsuline bağlı hipokalemi olduğunda, intrasellüler  $K^+$  birikmesiyle birlikte hücre membranından glukoz tranportu hızlanır. Böylece hücre içinde glukoz ve potasyum birikmesi sağlanır. Oksidatif fosforilasyon gerçekleşir ve ADP'den yüksek enerjili ATP oluşur (62).

Potasyum, transmembran potasyum gradientini azaltarak hücreyi depolarize eder. Kardiyoplejinin içine konan potasyumun elektromekanik aresti hızlandırarak myokardın oksijen ihtiyacını azaltıcı etkisi bilinmektedir(61).

Non-iskemik myokardın en önemli primer enerji substratı serbest yağ asitleridir. Myokardın enerji ihtiyacının yaklaşık %60-%70'si serbest yağ asitlerince sağlanır(76). Plazma serbest yağ asidinin myokard enfarktüsü sırasında yükseldiği 35 sene önce tesadüf eseri gözlemlenmiştir(54). İskemi sırasında serbest yağ asitlerinin seviyesinin artışı iskemik myokardın oksijen tüketimini artırması sebebiyle zararlıdır. Akut myokard enfarktüsü sırasında glukoz intoleransı gelişmekte plazma insulin yanıtı bozulmaktadır.

Glukoz, intrasellüler serbest yağ asitlerinin esterifikasyonunda rol oynar, serbest yağ asitlerinin toksik metabolitlerini azaltır. İskemik myokard için glukozun 'iyi', serbest yağ asitlerinin 'kötü' olduğuna dair yerleşmiş bir kanı vardır Bunun nedeni iskemi sırasında serbest yağ asitlerinin son ürünlerinin serbest oksijen radikallerinin oluşumunu artırması, ventrikül fonksiyonlarının bozulması ve ventriküler aritmi görülme oranının artmasıdır. Glukoz,  $\alpha$ -gliserofosfat seviyesini artırarak intrasellüler serbest yağ asitlerinin esterifikasyonunda rol oynar. İnsulin;

hem disfonksiyonel hem de normal myokard bölgelerinde hücre içine glukoz alınımını artırır(59,77,78,79).

Artmış serbest yağ asitleri dokudaki c-AMP seviyesini artırır, Ca bağımlı reperfüzyon aritmilerine neden olabilirler. Serum serbest yağ asitlerindeki artış anormal  $K^+$  kanallarının açılmasını sağlayarak da aritmiye yol açabilir(80).

Smith ve ark.(81) yaptığı klinik çalışmada koroner bypass yapılan 42 hastanın, 21 tanesine GIK solüsyonu verilmiş ve hastaların biyokimyasal değerleri kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada myokardiyal kardiyak enzimlerden Troponin-I değeri çalışılmıştır. Troponin-I, myofibriler proteindir, myokard hasarının sensitif ve spesifik indikatörüdür. Çalışma sırasında anestezi induksiyonunda, aort klempini kaldırıldıktan sonra, postoperatif 6.saatte ve 12.saatte Troponin-I değerleri ölçülmüştür. Çalışma ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmaması sebebiyle GIK solusyonunun myokard hasarını önleyici etkisini gösterememişlerdir.

Lell ve ark.(82) randomize, çift-kör, placebo kontrollü pilot çalışmalarında off-pump bypass hastalarında GIK solusyonunun myokard hasarını azaltması ve kardiyak performansı artırıcı etkilerini incelemişlerdir. GIK solüsyonu verilen grupla kontrol grubu arasındaki CK-MB ve Troponin-I değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farkının olmadığını tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda hastaların anestezi induksiyonunda, aort klempini kaldırıldıktan sonra , postoperatif 1.saat, 6.saat, 12.saat ve 24.saatlerinde CK-MB, MYO ve Tn-T ölçümleri yapılmıştır. Troponin-I değeri kontrol grubu hastalarımızda ölçülmüştür, hastanemizin Biyokimya labrotuvarına Troponin-I kiti alımı yapılmadığı için çalışma grubu hastalarımızda Troponin-I değerine bakılamamıştır. Kontrol grubu olan GIK solusyonu almayan hastaların CK-MB, Myoglobin ve Troponin ölçümlerinin anestezi induksiyonundan başlayarak postoperatif 6.saate kadar olan dönemde giderek artmakta olduğu görülmüştür(Tablo-4.3).

GIK solüsyonu verilen çalışma grubu hastalarında da biyokimyasal parametrelerin peroperatif dönemden başlayarak postop 6.saatte kadar arttığı , postoperatif onikinci saatten itibaren bu değerlerin azalma eğilimine girdiği tesbit edilmiştir(Tablo-4.3).

GİK solüsyonu verilen hastaların biyokimyasal parametrelerinin aritmetik ortalamalarının indüksiyon safhasından itibaren kontrol grubundan daha düşük olduğu görülmektedir. Gruplar arası istatistiksel analiz CK-MB5(Post-op 6.saat değeri) ve MYO3(Aorta klempi kaldırıldıktan 15.dakika sonra) safhası dışında önemli bulunmamıştır. CK-MB5 değeri grup1 için  $63,017 \pm 7,342$  ng/ml iken Grup2'de  $14,030 \pm 6,707$  ng/ml olup Mann-Whitney U testine göre aradaki fark istatistiksel olarak önemlidir( $p=0,008$ ). Myoglobin değeri Grup-1'de  $397,958 \pm 191,890$  ng/ml iken Grup2 için  $194,880 \pm 100,116$  ng/ml olarak bulunmuş aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olduğu görülmüştür( $p=0,013$ ). CK-MB ve MYO için ameliyatın diğer safhalarında alınan kan örneklerindeki değerlerin gruplar arası istatistiksel karşılaştırılmasında önemli fark olmadığı saptanmıştır, Troponin-T değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılığın olmadığı görülmüştür.

Jeppson ve ark.(83) yaptıkları klinik araştırmalarda glukoz-insulin-potasyum solusyonuyla, amino asid infuzyonu karşılaştırılmış postoperatif hemodinamik ve biyokimyasal parametreleri incelediklerinde açık kalp ameliyatlarından sonra GİK solusyonu ile birlikte düşük kalb debisi sendrom riskinin azaldığını, renal hipoperfüzyona bağlı gelişen böbrek hasarının minimuma indiğini tesbit etmişlerdir. Çalışmamızda hiçbir hastada renal disfonksiyon gelişmemiştir.

Rao ve ark.(84) koroner bypass yaptıkları hastalarında antegrade ve retrograde kan kardiyoplejisine insulin ekleyerek, reperfüzyon sırasında anaerobik metabolizmanın aerobik metabolizmaya dönüştüğünü, laktat salınımının azaldığını ve sol ventrikül atım hacminin arttığını saptamışlardır.

Gradinac ve ark.'nın(85) Texas Heart Inst.'de yaptıkları çalışmada koroner bypass yapılmış, intraaortik balon desteği olan, inotropik destek alan ve postoperatif kardiyak indeksi  $3.0$  L/dak/ $m^2$ 'den düşük olan hasta grubuna GİK solusyonunu postoperatif 48 saat boyunca vermişler, kontrol grubuna ise sadece NaCl uygulamışlardır. GİK solüsyonu alan grupta 12.saatte ve 24.saatte yapılan ölçümlerde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında CI'in yükselme eğiliminde olduğunu görmüşlerdir (GİK grubunda ortalama  $3.6$  ve  $3.4$  L/dak/ $m^2$  iken kontrol grubunda ise ortalama  $2.5$  ve  $2.7$  L/dak/ $m^2$ ). Intra-aortik balon pompası ihtiyacı bakımından da her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (GİK grubunda intra-aortik balona olan ihtiyaç ortalama 39 saat iken kontrol grubunda ise 61 saat). GİK



solüsyonunun sol ventrikül yetmezliği olan hastalarda myokard fonksiyonlarını artırıcı etkisi olması sebebiyle güvenli olarak kullanılabileceğini savunmuşlardır.

Çalışmamızda, gruplar arası istatistiksel analizlerde CO ve CI değerlerinin anlamlı farklılık göstermediği tesbit edilmiştir. Post-op 1.saatdeki SVI2 değerinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu tesbit edilmiştir. (Grup1'de  $29,420 \pm 9,093$  ml/m<sup>2</sup> iken Grup2'de  $39,500 \pm 10,585$  ml/m<sup>2</sup> p=0,037).

Coleman ve ark. (86) koroner bypass yapılan, IABP ihtiyacı olan ve pompadan ayrılamayan hastalarda GIK solusyonu vermiştir. Hastalar GIK solusyonundan fayda görmüşlerdir. GIK solusyonu kullanımı Coleman'ın çalışmasında mortaliteye etki etmemiş fakat IABP desteğine olan ihtiyacı azalmıştır.

Alan ve arkadaşları (87) GIK infuzyonunu ejeksiyon fraksiyonu %40'dan düşük olan iskemik koroner arter hastalarında kullanmışlar, hastaların sistolik ve diastolik fonksiyonlarında düzelme görmüşlerdir. GIK infuzyonu ile kardiyomyoplasti olan hastalarda pulmoner arter basıncının düştüğünü görmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda ise hasta sayısının kısıtlı olması yanısıra, myokard enfarktüsü geçirmiş olan ve EF'si %50'nin altında olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Belki de bu yüzden hastalarımızın post-op IABP'na ihtiyacı olmamıştır.

Oldfield ve Opie(88) tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada mitral valv replasmanı yapılan hastalarda GIK infuzyonu verildikten sonra myokardiyal oksijen içeriğinin artması sebebiyle, postoperatif dönemde görülen hipotansiyon aritmi ve diğer oluşabilecek komplikasyonların oranının daha düşük olduğu tespit edilmiş, GIK solusyonundaki insulinin myokardiyal ATP depolarını olumlu yönde etkilediği belirtilmiştir.

Rao ve ark.(89), insulinin kardiyomyositler içindeki piruvat dehidrogenaz aktivitesini %31 oranında artırdığını ve ekstrasellüler laktat üretimini %40 azaltığını tespit etmiştir. İnsulinin, insan ventriküler miyositlerini iskemi ve reperfüzyondan koruduğunu ve PDH (Piruvat Dehidrogenaz) aktivitesini adipositlerde, hepatositlerde ve kardiyomyositlerde aktive ettiğini, insulin tedavisi ile birlikte iskemi-reperfüzyon periyodunda intrasellüler ATP ve total adenozin nükleotidlerinin daha iyi korunduğunu, bu durumun reperfüzyon sırasında PDH aktivitesininin yüksek olması ile ilgili olduğunu savunmuşlardır.



Girard ve ark.(90) preoperatif GIK solusyonu verilerek myokardın glikogen içeriğinin artırılması ve kardiyoplejik arest sırasında atriyumun daha az iskemik kalmasının amaçlandığı hastalarında, koroner bypass sonrası kardiyak indeks değerlerinde artış gözlemlenmiştir.GIK solusyonu alan hastalarda atriyal fibrilasyon görülme insidansı düşüktür.Atriyal fibrilasyon görülme sebebi Cox'a(91) göre atriyumun iskemik kalmasından kaynaklanmaktadır.Atriyal iskemi atriyumun soğuk kardiyoplejik arest sırasında hızlı soğumasına bağlıdır.

Oldfield ve Opie'in(88) çalışmasında GIK infüzyonu verilerek mitral valv replasmanı yapılan hastalarda atriyum biyopsisi yapılmıştır.GIK solusyonu alan hastalarda yüksek glikogen seviyeleri gözlenmiştir. Opie'nin 43 vakalık serisinde postoperatif aritmi görülme insidansı çok düşüktür. Genelde serilerde %15-%50 arasında görülürken, Opie'nin kontrol grubundaki 23 hastanın 13 tanesinde aritmi, 2 hastada myokard enfarktüsü, çalışma grubundaki hastalarında ise 20 hastanın sadece 2 tanesinde postoperatif aritmi gözlenmiştir.

Coleman (86) GIK solusyonu vererek yaptığı çalışmada GIK solusyonu alan hastalarda sol ventrikül fonksiyonunda belirgin bir düzelme olduğunu, glukozun iskemik myokardın canlılığını sağlama açısından önemli olduğunu ve sadece anaerobik glikolizi hızlandırarak bunu sağlamadığını, serbest yağ asitlerini seviyesini düşürerek intrasellüler  $K^+$  kaybını önlediğini, glikojen depolarını koruduğunu ve membran fonksiyonlarını stabilize ettiğini belirtmiştir.

Smith ve ark.(81) koroner bypass operasyonu yapılacak hastalara GIK solüsyonu vermişler. GIK solüsyonu sayesinde kalbin pompa çıkışında daha iyi kasıldığını ve iskemik hasardan daha az etkilendiğini gözlemlenmiştir.GIK solüsyonunun faydalı etkilerinin; ATP sentezini artırması, sarkoplazmik retikulum fonksiyonlarını koruması ve kalsiyum dengesini sağlması, serbest radikallere karşı koruyucu özelliğinin olması, serbest yağ asidi konsantrasyonunda düşüşe neden olması, koroner arter rezistansında düşme ile birlikte myokard perfüzyonunda artış olarak belirtmişlerdir.GIK infüzyonu verilirken karşılabilecek en önemli sorunun hiperglisemi olabileceğini ve hastalarda buna bağlı norölojik komplikasyonlar gelişme riski sebebiyle çalışma sırasında glukoz ve potasyum değerlerini yakın takip etmenin önemine işaret etmişlerdir(81,92).

Sack(93) 2003 yılında yaptığı klinik çalışmasında GIK solusyonunun myokarda glikolizi hızlandırması ve serum serbest yağ asidi seviyesini düşürücü etkisi gibi etkili iki özelliği sayesinde hastane mortalitesini düşürdüğünü göstermiştir.

Latin Amerika Ülkelerini kapsayan 1 sene süren ECLA (Estudios Cardilogicos Latinoamerica)(94) çalışmasında yüksek doz GIK infüzyonu alan akut myokard enfarktüsli hastalarda mortalitenin azaldığı gözlemlenmiştir. Jonassen ve ark.(95) GIK solüsyonu verdikleri hastalarda enfarkt bölgesi alanında azalma olduğunu göstermişler, solüsyonun iskemi-reperfüzyon periyodunda veya reperfüzyon periyodunda verilmesinin sonucu etkilemediğini belirtmişlerdir.

Lazar(96)'in GIK solüsyonu verdiği hastalarda ventrikül aritmi oranında belirgin düşüş, ventriküler duvar hareketlerinde daha iyi korunma, doku nekrozu ve myokardiyal asidoz insidansında düşme görülmüştür.Lazar, GIK solüsyonunu anestezi induksiyonu sırasında vermeye başlamış, aort klemp konana kadar devam etmiştir, aorta klemp kaldırıldıktan sonra 12 saat boyunca da solüsyonu vermiştir . Lazar, GIK solüsyonu verilerek hastalarda myokardiyal performansının artırılabilirliğini belirtmekte koroner bypass operasyonundan sonra hastaların daha çabuk iyileştiklerini, hastanede ve yoğun bakımda kalış süresinin azalabildiğini vurgulamıştır(96).

Lazar'ın(97) yaptığı diğer bir çalışmada GIK infüzyonun intravenöz olarak verilmesi yada direkt koroner sinuse verilmesi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sebeple GIK solusyonunun koroner sinuse özel bir kateterle verilmesinin gerekli olmadığı belirtilmiştir.GIK solusyonunun doku nekrozu olan bölgede çok etkili olmadığı, ancak myokardın diğer alanlarında kasılmayı artırdığını ve doku pH'ını düzenlediği ve metabolik asidozdan koruduğu belirtilmiştir. Bu sebeple acil koroner revaskülarizasyona ihtiyacı olan hastaların morbidite ve mortalitesini düşünerek, GIK solüsyonu başlanması önerilmiştir (67,97,98).

Frazin(99) geniş kapsamlı placebo-kontrollü araştırmasında 1966-1996 arasındaki yayınlanmış GIK solüsyonu çalışmalarını incelemiş ve GIK tedavisinin akut myokard enfarktüsünde uygulandığında hastane mortalitesini düşürdüğünü, yan etkilerinin de nadir olduğunu belirtmiştir.

Apstein(100,101) ECLA çalışmasını yorumlayarak hastane mortalitesi üzerine yüksek doz %30 Dekstroz ile hazırlanan veya düşük doz %10 Dekstroz ile hazırlanan GIK infüzyonu verilmesinin etkisi olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda gruplar arasında biyokimyasal parametreler ve ritm bozukluğu insidansı açısından anlamlı farklılıklar bulunmamıştır. Her iki grubun preoperatif ve postoperatif ejeksiyon fraksiyonları da istatistiksel olarak farklı değildir. Hastanede kalış süreleri Grup-1 için ortalama 9.40 gün, Grup-2 için ortalama 6.80 gündür. Komplikasyonlar açısından karşılaştırıldığında Grup-1'de 3 hastada postoperatif 5.günündeki EKO takiplerinde perikardiyal tamponad tesbit edilmiş olup ve hastalar elektif şartlarda revizyona alınmıştır. Revizyon sırasında perikardiyal tamponad gelişmesinin sebebinin cerrahi olmadığı görülmüş ve postoperatif kanama diatezindeki bozulmaya bağlı olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda hasta popülasyonunun kısıtlı sayıda oluşu, çalışma dışı bırakma kriterlerinin fazlalığı ve aşırı seçiciliği nedeniyle GIK solusyonunu mortalite ve morbidite üzerine etkisini yorumlamak mümkün olmamıştır.

Angelos (102) yaptığı laboratuvar çalışmasında GIK solusyonu ile perfuze edilen kalplerde ATP konsantrasyonlarının, kreatinin fosfat düzeylerinin, NADP<sup>+</sup> düzeyinin daha yüksek olduğunu göstermiş, GIK solusyonu ile perfuze edilen kalplerde post-iskemi sonrasında kontraktıl fonksiyon değerlerinde düzelme olmuştur.

Gao ve ark.(103) çalışmasında invivo olarak verilen GIK solusyonundaki insulinin PI-3 kinaz üzerinden NO üretimini artırıp, apoptik hücre ölümünü azaltarak myokardı koruduğunu savunmuşlardır.

Horst(104), akut myokard enfarktüsü sonrasında PTCA yaptığı hastalarına GIK infüzyonu vermiştir.30 günlük mortalitesi GIK infüzyonu verdiği 476 hastada %4, GIK infüzyonu verilmeyen 464 kontrol grubu hastasında %5.8'dir.GIK infüzyonunu perifer yoldan vermiş ve hastalarında phlebit gözlemlememiştir.

Çalışmamızda hastalarımız GIK infüzyonlarını steril ameliyathane şartlarında Swan-Ganz kateterlerinden almışlardır.Düzenli aralıklarla hastalarımızın serum glukoz ve potasyum değerleri ölçülmüş ve buna bağlı herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir.GIK solusyonu santral yoldan verildiği için phlebit gibi bir komplikasyon da görülmemiştir.

DIGAMI(105) çalışmasında diyabetik hastalara akut myokard enfarktüsü sonrasında GIK solusyonu verilmiş, kardiyak indeks değerlerindeki artış ve inotropik desteğe olan ihtiyacın azalması yanında, postoperatif atriyal fibrilasyon görülme insidansının düşük olması GIK solusyonunun myokard üzerindeki pozitif etkisine bağlanmıştır. GIK solusyonundaki insulin; L-arginin- nitrik oksit yolunu regule eder, vasodilatasyon ve vasküler resistansı düşürür. Endotel fonksiyonlarının iyileşmesi sebebiyle koroner ve periferik vasküler rezistans düşer, reperfüzyon sırasında myokard performansı artar (106). Diyabetik hastalarda platelet fonksiyonlarının bozuk olduğu eskiden beri bilinen bir gerçektir. Diyabetik hastalarda GIK solusyonu verilmesinin sağladığı diğer bir yarar tromboksan A üretimine olan etkisidir. Koroner tromboza eğilimi olan diyabetik hastalarda GIK solusyonu verildiğinde tromboksan A üretimi ve platelet agregasyonu azalır.

Lazar(98) diyabetes mellituslu koroner bypass yapılan hastalara GIK solusyonu vererek hastaları değerlendirmiştir. GIK solusyonu alan hastalarda kilo alımı( $6.4 \pm 9$  vs  $11 \pm 1.1$  pound), inotropik destek( $0.06 \pm 0.01$  vs  $0.46 \pm 0.19$ ), ventilatörde entube takip edilme süresi( $8.3 \pm 0.6$  vs  $14.2 \pm 0.2$  saat), atriyal fibrilasyon görülme olasılığı(%13.3 vs %53.3), yoğun bakımda( $14.8$  vs  $31.6$  saat) ve hastanede kalış süresi( $6.0 \pm 0.4$  vs  $8.0 \pm 0.7$  gün) kontrol grubuyla karşılaştırıldığında daha az olarak tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda kontrol ve çalışma grubunun pompa süresi, aort klemp, greft sayısı, preoperatif EF, postoperatif EF, entubasyon, yoğun bakımda yatış süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

GIK solusyonunun myokard performansını artırıcı özelliğinin yanısıra tıbbi tedavi masraflarını azalttığı belirtilmektedir. Ucuz ve rahat hazırlanabilmesi, kolay uygulanabilir olması tercih nedeni olmaktadır(81,87,92,105).

Son yıllarda GIK solusyonunun insulin-like growth faktör-1 üzerine etkisi incelenmiştir. GH(Growth Hormone)'un anabolik etkisi lipolitik ve glukoneojenik özelliklerine bağlıdır. Kardiyotropik özelliği dolaşımda bulunan IGF-1(Insulin like Growth Factor-1) tarafından kontrol edilir. IGF-1'in insuline benzer etkileri mevcuttur.

IGFBP-1(Insulin like Growth Factor Binding Protein-1)'in yarılanma ömrü 90-120 dakika arasında değişmekte olup, karaciğerde sentezlenir ve insulin

transkripsiyon düzeyinde IGFBP-1'i inhibe edebildiği, glukagon,epinefrin ve sitokinler tarafından sentezlenmesi stimule edildiği bilinmektedir. Özellikle kronik hastalarda, serumda tesbit edilen yüksek düzeylerdeki IGFBP-1 düzeyinin, insülin rezistansını artırarak mortaliteyi artırdığı belirtilmiştir. Wallin(107) GIK infüzyonu vererek IGFBP-1, IGF-1'in etkilerini incelemiştir.Çalışmasında hastaların preoperatif ejeksiyon fraksiyonunun ve serum IGF-1 seviyesinin normal referans aralıklarında olması durumunda GIK infüzyonunun EF üzerine etki etmediğini göstermiştir. Elde ettiği bulgular Svensson'un(108) bulgularını desteklemiştir.Düşük IGF-1 seviyesi olan hastalarda GIK infüzyonu GH/IGF-1'i etkileyerek EF üzerine pozitif etki yapmıştır.

GIK solüsyonu, koroner bypass sırasında IGFBP-1'in düzeyini artırarak IGF-1'den biyoyararlanımı artırır. IGF-1 kardiyak out-putu %37, stroke volume ise %21 artırmıştır.Cerrahi sırasında dolaşımında bulunan sitokinler, katekolaminlerin IGFBP-1'in sentezi üzerinde inhibe edici özelliği vardır.Bu yüzden GIK solüsyonu koroner arter bypass sırasında GH/IGF-1 aksında önemli etkileri vardır.

Günümüzde kalp cerrahları halen ideal bir myokardı koruma tekniği geliştirememişlerdir. Rutin kullanılan kardiyoplejik solüsyonların kombinasyonları üzerinde çalışmalar yapılmakta, substratlar eklenmekte iskemi-reperfüzyon sırasında oluşan veya oluşması muhtemel sitokinler, kompleman aktivitesi gibi faktörlerin eliminasyonu amacıyla bazı gruplarca lökosit filtreleri, iradie edilmiş kan ve kan ürünleri kullanılmakta, myokardı iskemik hasardan korumak amacıyla off-pump(çalışan kalp), minimal invazif teknikler kullanılabilmektedirler.

Bu araştırmaların sonucunda GIK solüsyonuna olan ilgi son 20 yılda azalmasına rağmen, GIK solüsyonunun kullanımı ile ilgili yeni çalışmalar olduğu görülmektedir. Gerek myokard korumasında ve gerekse uygulanan tekniklerde her merkez kendi hasta popülasyonu ve klinik sonuçlarına göre uygun gördüğü tekniği kullanmaktadır.

GIK solüsyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda, yüksek riskli hasta grubuna uygulandığında morbidite ve mortalite üzerine olumlu etki yapabilmektedir.

Bizde çalışmamızda GIK solüsyonunun koroner bypass yapılan hastalarda kontraktıl fonksiyon üzerine olumlu etkileri olup olmadığını araştırmak istedik, ancak çalışma dışı bırakma kriterlerimizin seçiciliği sebebiyle, normal ventrikül

fonksiyonlu hastalarda GIK solüsyonunun olumlu etki yapıp yapmadığını göstermek engelleyici olmuştur. Literatür bilgileri ışığında hasta sayısı artırıldığında ve kötü ventrikül fonksiyonlu hastalarda çalışmaya dahil edilirse GIK solüsyonunun ventrikül fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri bulunacağına inanıyoruz.

GIK solüsyonunun bu tip hasta grubunda ucuz olması, hazırlanmasının ve uygulamasının kolay olması nedeniyle tercih edilebileceğini düşünüyoruz.





## 6-SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çalışmamızda kardiyopulmoner bypass ile koroner arter bypass ameliyatı yapılan hastalarda GIK solusyonu verilerek postoperatif kontraktıl fonksiyonlarını inceledik.

Hastalarımızın 17 tanesi erkek, 3 tanesi kadındır. Grup-1 (Kontrol grubu) hastalardan 3 tanesi (%30) kadın, 7 tanesi (%70) erkektir. Grup-2 (Çalışma grubu) ise tamamı erkek hastalardan oluşmaktadır. Tüm hastalar açısından bakıldığında Grup-1'deki hastaların yaş ortalaması 59,2, en genç hasta 35 yaşında iken, en yaşlı hasta 72 yaşındadır. Grup-2'deki hastaların yaş ortalaması 62,7, en genç hasta 42 yaşında iken, en yaşlı hasta 75 yaşındadır.

1. Grup-1 ve Grup-2'deki hastaların CK-MB değerlerinin düzeyleri karşılaştırıldığında, postoperatif 1.saatteki CK-MB4 değerine kadar yükselme eğiliminde olduğu, postoperatif 1.saatten sonra gerek Grup-1 gerekse Grup-2'nin CK-MB değerlerinin düşme eğilimine girdiği görülmüştür(Grafik-4.1,4.2). Analiz sonucunda gruplar arasında postoperatif 6.saatteki CK-MB5 ölçüm değerleri (Grup-1'de  $63,017 \pm 71,342$  ng/ml ; Grup-2'de  $14,030 \pm 6,707$  ng/ml ; Mann-Whitney-U=15,0, p=0,008) istatıksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir.
2. Grup-1 ve Grup-2'deki hastaların myoglobin değerleri karşılaştırıldığında anestezi indüksiyonundan sonra postoperatif 6.saate kadar yükselme eğiliminde olduğu, postoperatif 6.saatten sonra myoglobin değerlerinin düşme eğilimine girdiği görülmüştür( Grafik-4.3,4.4). Analiz sonucunda gruplar arasında , aort klempı kaldırıldıktan 15 dakika sonraki MYO3 ölçüm değerlerine bakıldığında (Grup-1'de  $397 \pm 191,890$ ng/ml ; Grup-2'de  $194,890 \pm 100,116$ ng/ml ; Mann-Whitney-U=16,0, p= 0,013) istatıksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.
3. Grup-1 ve Grup-2'deki hastaların Troponin-T değerleri karşılaştırıldığında , postoperatif 1.saate kadar Troponin-T değerlerinin yükselme eğiliminde olduğunu ve postoperatif 1.saatten sonra düşme

eğilimine girdiği tespit edilmiştir( Grafik-4.5). Gruplar arası fark hiçbir dönemde istatikselsel olarak anlamlı bulunmamıştır.

4. Grup-1 ve Grup-2 hastalarının CO ve CI değerleri arasında istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Grafik-4.6,4.7).
5. Grup-1 ve Grup-2'deki hastaların anestezi induksiyonu sırasında, postoperatif 1.saatte ve 24.saatte SVI ölçüm değerlerine ait ortalamaları değişkenlik göstermektedir(Grafik-4.8,4-9). Grup-1 ve Grup-2 hastalarının postoperatif 1. saatte ölçülen SVI değerleri açısından Grup-1'de  $29,420 \pm 9,093 \text{ ml/m}^2$  iken Grup-2'de  $39,500 \pm 10,585 \text{ ml/m}^2$  dir, istatikselsel olarak anlamlı fark bulunmuştur( $p=0,037$ ). GIK solüsyonunun hastaların postoperatif 1.saatteki SVI değerlerini artırıcı yönde etki yaptığı görülmüştür.
6. Uygulanan analiz sonucunda Grup-1 ve Grup-2 hastaların hastanede yatış süresi arasında ( Grup-1'de ortalama 9,40 gün ; Grup-2'de ise 6,80 ; Mann-Whitney  $U= 12,0$   $p= 0,002$  ) anlamlı istatikselsel fark bulunmuştur (Tablo-4.5). Tüm hastaların farklı cerrahlar tarafından ameliyat edilmesi, ek hastalık bulunması, grup-1'de 3 hastanın revizyona alınması ve sosyal nedenlerle gruplar arasında taburcu edilme süresi farklılık göstermekte olup, GIK solüsyonunun verilmesinin gruplar arasında hastanede kalış süresini etkileyip etkilemediğini yorumlamak yukardaki nedenlerle uygun bulunmamıştır.
7. CPB, AKZ, greft sayısı, preoperatif EF, postoperatif EF, entubasyon süresi, total drenaj, yoğun bakımda kalış süresi ve inotropik ilaçlara duyulan ihtiyaç açısından Grup-1 ve Grup-2 arasında istatikselsel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir (Tablo-4.5).
8. Araştırmaya alınan hastaların hiçbirisinde IABP kullanılmamıştır. Dolayısı ile Grup-1 ve Grup-2 hastaları IABP açısından karşılaştırılmamıştır.
9. Grup-1 hastalarının 3 tanesinde komplikasyon gelişirken, Grup-2 GIK solüsyonu verilen hastalarda komplikasyon gelişmemiştir. Komplikasyon gelişen hastalarda perikardiyal effüzyon postoperatif EKO ile tesbit edilmiş. Hastalar elektif şartlarda revizyona alınmışlardır.



Çalışmamızda, hasta popülasyonunun kısıtlı sayıda oluşu, çalışma dışı kalma kriterlerinin fazlalığı ve aşırı seçiciliği mortalite ve morbitidite açısından değerlendirme yapmak mümkün olmamıştır.

Çalışmaya alınan hastaların ventrikül fonksiyonlarının iyi olması ve myokard enfarktüsü geçirmiş EF'si düşük hastaların çalışma dışı bırakılması sebebiyle GIK solüsyonunun düşük EF'li hastalarda myokard fonksiyonları üzerine etkilerini inceleyemedik.

GIK solüsyonunun DM'li hasta grubunda da myokard fonksiyonlarında etkili olduğu bildirilmesine karşın, çalışmamıza DM'li hastaların alınmaması sebebiyle GIK solüsyonunun bu hastalardaki etkisini incelemek mümkün olmamıştır.

Çalışmamızda IGF-1, GH, IGFBP-1 değerlerine, GIK infüzyonu sonrası plazma seviyeleri ve kardiyotropik etkilerine, araştırma fonu tarafından verilen destek sınırlı olduğu için istediğimiz halde bakamadık.

Troponin-I düzeylerine sadece Grup-1 hastalarında bakılmıştır, hastanemizin Biyokimya laboratuvarında Troponin-I kitinin temin edilmesinde problem yaşanması sebebiyle Grup-2'de serum Troponin-I değerlerine bakılamamıştır.

GIK solüsyonu yüksek riskli hasta grubuna uygulandığında morbidite ve mortalite üzerine olumlu etki yapabilmektedir. Hasta sayısı artırıldığında ve kötü ventrikül fonksiyonlu hastalarda çalışmaya dahil edilirse GIK solüsyonunun ventrikül fonksiyonları üzerinde olumlu etkileri bulunacağına inanıyoruz.

GIK solüsyonunun bu tip hasta grubunda ucuz olması, hazırlanmasının ve uygulamasının kolay olması, tıbbi masrafları azaltması nedeniyle tercih edilebileceğini düşünüyoruz

## KAYNAKLAR

1. Paşaoğlu İ. Myokard Korunması. Bozer AY, Ed, Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. 1.Baskı, Cilt 1, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümünü Geliştirme Derneği, Ankara 1985;125-161.
2. Doğan R. Ekstrakorporeal Dolaşım Esnasında Serum Serbest Yağ Asidi Seviyesindeki Artışın Verilen Heparin Dozu ve Glukoz-İnsulin-Potasyum İnfüzyonu ile İlişkisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toraks ve Kalp-Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 1985.
3. Jennings RB, GanoteCE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res* 1974; 35:156-172.
4. Braunwald E., Kloner R.A. The stunned myocardium:Prolonged post-ischemic ventricle dysfunction. *Circulation* 1982; 66:1146-1155.
5. Berkman K.Glikoliz. In Champe PC, Harvey RA, Eds, Lippincott Biyokimya, 2.Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 1997;85-88.
6. Marban E. Myocardial perfusion-contraction matching implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991; 83 :1076-1079.
7. Guth BD, Schulz R, Heusch G. Time course and mechanisms of contractile dysfunction during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1993; 87 : 35-39.
8. Kusuoka H, Marban E. Cellular mechanisms of myocardial stunning. *Ann Rev Physiol* 1992 ; 54 : 243-247.

9. Jakob VJ, Zhi QZ, Guyton RA. Cardiac Surgical Physiology. In:Cohn LH, Edmunds LH, Eds. Cardiac surgery in the adult. Second edition. McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2003 ; 4 : 78-79.
10. Granger DN, Korthuis RJ. Physiologic mechanisms of postischemic tissue injury. *Ann Rev Physiol* 1995 ; 57 : 311-316.
11. Vinten- Johansen J, Thourani VH. Myocardial protection: an overview. *J Extracorp Tech* 2000; 32 : 38-42.
12. Das DK, Engelman RM, Rousou JA. Pathophysiology of superoxide radical a potential mediator of reperfusion injury in pig hearts. *Basic Res Cardiol* 1986; 81:155-159.
13. Carroll R, Yallon DM. Myocardial adaptation to ischemia –the preconditioning phenomenon. *Int J Cardiol* 1999; 68 : 93-98.
14. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery : the systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997 ; 63 :277-282.
15. Pennington DG, Swartz M, Codd E, Merjavy JP. Intra-aortic balon pumping in cardiac surgical patients : a nine-year experince. *Ann Thorac Surg* 1983 ; 36: 125-131.
16. Stemmer EA, McCart P, Stannon J, Griepp RB. Functional and structural alterations in the myocardium during the aortic cross clamping. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973; 66: 754-770.
17. Bigelow WG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hypothermia: its possible role in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1950; 132:849-855.

18. Bozer AY. Ekstrakorporeal dolaşım ve hipotermi. Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara 1973 ;103-139.
19. Allen BS, Buckberg GD, Rosenkranz ER, Brazier JR. Topical cardiac hypothermia in patients with coronary artery disease: An unnecessary adjunct to cardioplegic protection and cause of pulmonary morbidity. J Thorac Cardiovasc Surg 1992 ; 104 : 626-628.
20. Efthimiou J, Butler GD, Woodham J, Wilson G. Diaphragm paralysis following the cardiac surgery : Role of phrenic nerve cold injury. Ann Thorac Surg 1991 ; 52 :1005-1010.
21. Daily PO, Jones B, Folkerth TL, Moores WY. Comprasion of myocardial temperatures with multidose cardioplegia versus single-dose cardioplegia and myocardial surface cooling during coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 97 : 715-724.
22. Lichtenstein SV, Ashe KA, El Dalati H, Hearse DJ. Warm heart surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 1991 ; 101: 269-272.
23. Martin TD, Craver JM, Gott JP. Prospective, randomized trial of warm blood cardioplegia. Ann Thorac Surg 1994;57 ;298-303.
24. Tesh LK, Grant R, Holf JA, Yellon DM. A comprasion between ischemic precondition, intermittent cross-clamp fibrillation and cold crystalloid cardioplegia for myocardial protection during coronary artery bypass graft surgery. Cardiovasc Surg 2002 ; 10 : 251-255.
25. Buckberg GD, Fixler DE, Archie GP, McCann J. Experimental subendocardial ischemia in dogs with normal coronary arteies. Circulation Res 1972; 30 :67-81.

26. Buckberg GD. Myocardial protection during adult cardiac operations. In: Bour A, Geha A, Hammond G, Laks H, Eds. Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Fifth Edition, Volume II, Appleton & Lange, Connecticut, 1995 ;1417-1441.
27. Akins CW. Non-cardioplegic myocardial preservation for coronary revascularization. J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 88 : 174-177.
28. Taber RE, Nordes AR, Fine G. Myocardial necrosis and postoperative low cardiac output syndrome. Ann Thorac Surg 1967 ; 4 :12-15.
29. Cooley DA, Ruel GJ. Ischemic contracture of the heart. Am J Cardiol 1972 ;29: 575-580.
30. Weisel RD, Lipton IH, Lyall RN, Baird RJ. Cardiac metabolism and performance following cold potassium cardioplegia. Circulation 1978 ;58 :1217-1222.
31. Feindel CM, Tait GA, Wilson G. Multidose blood versus crystalloid cardioplegia: Comparison by quantitative assessment of irreversible myocardial injury. J Thorac Cardiovasc Surg 1984 ; 87 :585-588.
32. Melrose DG, Dreyer B, Bentall HH., Baker JB, Elective cardiac arrest. Lancet 1955; 2: 21-26.
33. Helmworth JA, Kaplan S, Clark LC. Myocardial injury associated with asystole induced with potassium citrate. Ann Thorac Surg 1959; 23 :149-200.
34. Gay W.A. Potassium induced cardioplegia. Ann Thorac Surg 1975; 20 : 95-100.
35. Salerno TA, Houck Barrozo CAM, Lyall RN, Hewitt RL. Retrograde continuous warm blood cardioplegia : A new concept in myocardial protection. Ann Thorac Surg 1992 ; 51 : 245-250.

36. Lichtenstein SV. Warm heart surgery concept, concerns and future course. *J Card Surg* 1993 ; 8 :161-166.
37. Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 529-531.
38. Karmazyn M, Sostaric C, Gan XT. The myocardial Na/H<sup>+</sup> exchanger: a potential therapeutic target for prevention of myocardial ischaemic and perfusion injury and attenuation of post-infarction heart failure. *Drug* 2001; 61: 375-378.
39. Yokoyama H, Gunasegaram S, Harding SE. Sarcolemmal Na/H<sup>+</sup> exchanger activity and expression in human ventricular myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 534-540
40. Standeven JW, Jellinek M, Menz LJ. Cold potassium diltiazem cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984 ;93 :201-204.
41. Christakis GT, Fremes SE, Weisel RD, Mickle DG. Diltiazem cardioplegia: a balance of risk and benefit. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 647-652.
42. Yau TM, Weisel RD, Mickle DG. Myocardial salvage with ascorbic acid for acute evolving infarction. *Ann Thorac Surg* 1989 ; 47 : 533-538.
43. Weisel RD, Mickle DG. Vitamin E for coronary bypass operations: A prospective , double-blind, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 108 : 302-310.
44. Vinten – Johansen J, Sato H, Zhao Z. The role of nitric oxide and NO donor agents in myocardial protection from surgical ischemic-reperfusion injury. *Int J Cardiol* 1995; 50: 273-278.

45. Kılınç K, Kılınç A. Nitrik oksitin toksit etkisi. Kılınç K, Ed. Nitrik oksit biyolojik fonksiyonları ve toksik etkileri. Palme Yayıncılık, Ankara. 2003; 8. Bölüm: 101-109.
46. Khun-Régnier F, Natour E, Dhein S, Dapunt O, Geissler H.J, LaRosé K, Gorg C, Melhorn U. Beta-blockade versus Buckberg blood-cardioplegia in coronary bypass operation. Eur J Cardiothorac Surg 1999;15:67-64
47. Khandoudi N, Percevault-Albadine J, Bril A. Comparative effects of metoprolol on cardiac ischemia-reperfusion injury. J Cardiovasc Pharmacol 1998;32:443-451.
48. Bormann BV, Scheld HH, Podzuweit T. Myocardial energy potentials in man by glucose-insulin-potassium before and after ischemic cardiac arrest. J Thorac Cardiovasc Surg 1985 ; 26 :182-186.
49. Wallace W, Ratcliffe B, Nose S. Effect of induction and reperfusion with warm substrate-enriched cardioplegia on ventricle function. Ann Thorac Surg 2000; 70:1301-1307.
50. Rosenkranz R.E, Okamata F, Buckberg G.D. Safety of prolonged aortic clamping with blood cardioplegia. III. Aspartate enrichment of glutamate-blood cardioplegia in energy-depleted hearts after ischemic and reperfusion injury. J Thorac Cardiovasc Surg 1986;91:428-435.
51. McDaniel HG, Rogers WJ, Chen R, Khan S. Glucose-insulin-potassium induced alterations in individual plasma proteins in patients with acute myocardial infarction. Ann Thorac Surg 1994 ; 60 :823-826.
52. Tyres CFO, Todd GJ, Neibainer IM. The mechanism of myocardial damage following potassium citrate (Melrose) cardioplegia. Surg 1975 ; 78 : 45-52.

53. Lyoll RN, Lipton IH. Cardiac metabolism following cold potassium cardioplegia. *Circulation* 1978 ; 58 ;1217-1222
54. Sodi-Pallares D , Testelli M.R , Fishleder B.L , Bisteni A , Medrano G.A , Friedland C , De Micheli A. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary clinical report. *Am J Cardiol* 1962;9:166-181.
55. Lazar HL. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium using glucose-insulin-potassium solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994 ; 73 : 474-480.
56. Haider W, Benzer H, Schutz W. Improved cardiac preservation by preoperative high insulin solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984 ; 88 ; 294-298.
57. Rao V, Borger MA, Weisel RD, Ivanov J, Cohen G. Insulin for elective coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000 ; 119 ; 1176-1184.
58. Crooke GA, Harris LH, Grossi EA, Reed GE. Biventricular distribution of cold blood cardioplegic solution administered by different retrograde techniques. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991 ; 102 : 631-635.
59. Rao V, Ivanov J, Weisel RD, David TE, Borger MA. Predictors of low cardiac output syndrome after coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996 ; 112 :38-51.
60. Maki M, Luatolathi M, Nuutila P, Ning XH. Glucose uptake in the chronically dysfunctional but viable myocardium. *Circulation* 1996 ; 93 : 1658-1666.
61. Svenson S, Soendjeholm R, Ekroth R. Trauma metabolism of the heart : Uptake of substrates and effects of insulin early after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990 : 47 ; 1063-1073.



62. Diaz R, Paolasso E, Piegios L, Tager C. Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA trial. *Circulation* 1998 ; 98 : 2227-2234.
63. Sack M, Yellon D. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41: 1404-1407.
64. Jonassen AK, Aasum E, Riemersa RA, Mjos OD, Lørsen TS. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 2000 ; 14 :615-623.
65. Oldfield GS, Commerforf PJ, Opie LH. Effects of preoperative Glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986 ; 91 :874-878.
66. Rao V, Merante F, Weisel R, Shirai T. Insulin stimulates pyruvate dehydrogenase and protects human ventricular cardiomyocytes from stimulated ischemia. *Cardiopul Supp Physiol* 1998 ;116:485-494.
67. Lazar H, Philippides G, Lancaster D. Glucose-insulin-potassium in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 59 :23-30.
68. Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, Horowitz GL, Apstein CS. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic function. *Circulation Res* 1991 ; 68 : 466-481.
69. Bigelow WC, Mutsa C, Ewans CG. Physiologic concepts of hypothermic and their applications to cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1954; 28:463-469.

70. Buckberg GD, Brazier JR, Nelsen RL. Studies of effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73 ;187-195.
71. Ledingham SJM, Braimbridge MV, Hearse DJ. The St.Thomas Hospital Cardioplegic solution. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987 ; 93 : 240-246.
72. Aranson S, Lee BK, Liddicot JR, Lewis FC. Assesment of retrograde cardioplegia during echocardiography. *Ann Thorac Surg* 1991; 52 :510-522.
73. Tian G, Xiang B, Dai G, Li G. Retrograde cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003 ; 125 : 872-880.
74. Folette DM, Steed DL, Foglia RP. Advantages of intermittent blood cardioplegia over intermittent ischemia during prolonged hypothermic aortic clamping. *Circulation* 1978 ;58 : 200-209.
75. Davies MG, Hagen PO. The vascular endothelium : A new horizon. *Ann Surg* 1993 ;218: 593-609.
76. Rosenkranz ER, Buckberg GD, Laks H, Mulder DG. Warm induction of cardioplegia with glutamate enriched blood in coronary patients with cardiogenic shock who are dependent on inotropic drugs and intra-aortic balloon support. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983 ; 86 : 507-510.
77. ECLA Group. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1998; 98 ; 2227-2234.
78. Apstein C, Taegtmeyer H. Glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction. *Circulation* 1997 ; 96 ; 1152-1156.

79. Rogers WJ, Stanley AW, Breining JB. Reduction of hospital mortality rate of acute myocardial infarction with glucose-insulin-potassium infusion. *Am Heart J* 1976 ; 92 : 441-454.
80. Svensson S, Berglin E, Ekroth R. Haemodynamic effects of a single large dose of insulin in open heart surgery. *Cardiovasc Res* 1984 ; 18 : 697-701
81. Smith BS, Avidan MS, Haris B, Sudan S. Glucose-insulin and potassium for heart protection during the cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002 ;88 :489-495.
82. Wallin M, Barr G, Owall A. The influence of glucose-insulin-potassium on the GH/ IGF-1/IGFBP-1 axis during elective coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003 ; 17 : 470-477.
83. Jeppson A, Ekroth R, Wernerman J. Insulin and amino acid infusion after cardiac operations : effects on systemic and renal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 113 : 594-602.
84. Rao V, Mississauga ON, Merante F. Insulin cardioplegia for coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1998 ;98 :612-615.
85. Gradinac S, Coleman G, Taegtmeyer H, Sweeney M, Frazier H. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1989 ; 48: 484-485.
86. Coleman GM, Gradinac S, Taegtmeyer H, Sweeney M, Frazier OH. Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. *Circulation* 1989 ; 80 : 91-96.

87. Alan S, Ulgen M, Dedeoğlu I. Long-term glucose-insulin potassium infusion improves systolic and diastolic function in patients with chronic ischemic cardiomyopathy. *Swiss Med Wkly* 2003 ; 133 : 419-422.
88. Oldfield GS, Opie LH. Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986 ; 91 : 874-878.
89. Rao V, Borger MA, Ivanov J, Christakis GT, Weisel R. The Insulin Cardioplegia Trial: Myocardial protection for urgent bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002 ; 123 : 928-935.
90. Girard C, Quentin P, Bouvier H. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery : a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 1992 ; 54 : 259-263.
91. Cox JL. A perspective of postoperative atrial fibrillation in cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1993 ; 56 : 405-409.
92. Taegtmeier H. Metabolic support for the postischemic heart. *Lancet* 1995 ; 345 : 1552-1555.
93. Sack M, Yellon D. Insulin therapy as an adjunct to reperfusion after acute coronary ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 41 : 1404-1407.
94. ECLA Group. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation* 1998; 98 : 2227-2234.
95. Jonassen AK, Aasum E, Riemersa RA, Mjos OD, Lørsen TS. Glucose-insulin-potassium reduces infarct size when administered during reperfusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 200 ; 14 : 615-623.

96. Lazar H, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997 ; 113 :354-362.
97. Lazar HL, Zhang X, Rivers S, Bernard S. Limiting ischemic myocardial damage using glucose-insulin-potassium solutions. *Ann Thorac Surg* 1995 ; 60 : 411-416.
98. Lazar H, Chipkin S, Phillipides A. Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations. *Ann Thorac Surg* 2000 ; 70 : 145-150.
99. Frazin FO, Beatt K. Glucose-insulin-potassium therapy for the treatment of acute myocardial infarction. *Circulation* 1997 ; 96 : 1074-1077.
100. Apstein C. Remarkable results from a new prospective randomized trial. *Circulation* 1998 ; 98 :2223-2226.
101. Apstein C. Increased glycolytic substrate protection improves ischemic cardiac dysfunction and reduces injury. *Am Heart J* 2000 ; 139 : 107-114.
102. Angelos M, Murray H, Gorsline R, Klawitter P. Glucose - insulin - potassium during reperfusion mediates improved myocardial bioenergetics. *Resusc* 2002 ; 55 ; 329-336.
103. Gao F, Gao E, Yue T. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia reperfusion . *Circulation* 2002 ; 105 : 1497-1502.
104. Horst I, Zijlstra F, Doggen C. Glucose-insulin-potassium in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003 ; 42 : 784-791.

105. DIGAMI Study Group. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long-term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997 ; 314 : 1512-1515.
106. Davi G, Catalan I, Aversa M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl Med* 1990 ; 322 ; 1769-1774.
107. Wallin M, Barr G, Owall A. The influence of glucose-insulin-potassium solution on the GH/ IGF-1 / IGFBI-1 axis during elective coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003 ;17 : 470-477.
108. Svensson S, Berglin E, Ekroth R. Haemodynamic effects of a single large dose of insulin in open heart surgery. *Cardiovasc Res* 1984 ; 18 ; 697-701.