



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**TÜRKİYE'DE PEDIYATRİK KALP CERRAHİSİ YAPILAN
KLİNİKLERDEKİ GÜNCEL KARDİYOPELJİ
UYGULAMALARI ANKETİ**
**A SURVEY OF CURRENT CARDIOPLEGIA PRACTICES IN
PEDIATRIC CARDIAC SURGERY CLINICS OF TURKEY**

Hazırlayan
ÖZKAN ERTOSLUK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Halil Fatih AŞGÜN

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
PERFÜZYON PROGRAMI

ÇANAKKALE-2017



T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(YÜKSEK LİSANS TEZİ)

**TÜRKİYE'DE PEDIYATRİK KALP CERRAHİSİ YAPILAN
KLİNİKLERDEKİ GÜNCEL KARDİYOPELJİ
UYGULAMALARI ANKETİ**
**A SURVEY OF CURRENT CARDIOPLEGIA PRACTICES IN
PEDIATRIC CARDIAC SURGERY CLINICS OF TURKEY**

Hazırlayan
ÖZKAN ERTOSLUK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Halil Fatih AŞGÜN

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
PERFÜZYON PROGRAMI

ÇANAKKALE-2017

TEZ ONAY FORMU

Kurum Adı : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi
Enstitüsü : Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Program Adı : Perfüzyonist Tezli Yüksek Lisans
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (*) Doktora ()
Anabilim Dalı : Kalp ve Damar Cerrahisi
Tez Sahibi Adı ve Soyadı : Özkan ERTOSLUK
Tez Başlığı : Türkiye’de Pedyatrik Kalp Cerrahisi Yapılan Kliniklerdeki
Güncel Kardiyopleji Uygulamaları Anketi
Sınav Yeri : Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Deneysel Uygulama ve
Araştırma Merkezi
Sınav Tarihi : 28.06.2017

Yukarıda tanıtımı yapılan tez, Tez Sınav Jürisi tarafından okunmuş, kapsam ve kalite yönünden başarılı bulunarak Yüksek Lisans/Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Sınav Jürisi

Danışman (Unvan ve Adı)	Kurumu	İmza
Doç.Dr.H.Fatih AŞGÜN	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	
Sınav Jüri Üyeleri (Unvan ve Adları)		
Doç.Dr.Şenol GÜLMEN	Süleyman Demirel Üniversitesi	
Yard.Doç.Dr.Tolga KURT	Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi	

Tez sınav jürisi tarafından başarılı olarak kabul edilen Yüksek Lisans/Doktora Tezi Enstitü Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu’nun/...../..... tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

THESIS APPROVAL FORM

Institute Name : Çanakkale Onsekiz Mart University Institute of Health Sciences
Programme Name : Perfusionist Master of Science
Programme Level : Master of Science (*) Doctor of Philosophy ()
Department : Cardiovascular Surgery
Student Name and Surname:Özkan ERTOSLUK
Title of the Thesis : A Survey of Current Cardioplegia Practices in Pediatric Cardiac
Surgery Clinics of Turkey
Examination Place : Çanakkale Onsekiz Mart University Experimental Research Center
Examination Date : 28.06.2017

We have investigated the present thesis in regard to content and quality and have approved
as a Master of Science / Doctor of Philosophy Thesis.

Supervisor (Title and Name)	Institution	Signature
Assoc.Prof.Dr.H.Fatih AŞGÜN	ÇOMU	
Members of Examination Jury (Titles and Names)		
Assoc.Prof.Dr.Şenol GÜLMEN	SDU	
Asst.Prof.Dr.Tolga KURT	ÇOMU	

The above examination jury decision has been approved by Administrative Board of Health Science
Institute, Canakkale Onsekiz Mart University, with decision dated and numbered
.....

BEYAN FORMU

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, Yükseköğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesi, Madde 8’de belirtilen ve ayrıntılı olarak tanımlanan etiğe aykırı eylemleri (intihal, sahtecilik, çarpıtma, tekrar yayım, dilimleme, haksız yazarlık ve diğer etik ihlali türleri) yapmadığımı onurumla beyan ederim.

Tarih: 16.06.2017

Tez Sahibi Adı ve Soyadı: Özkan ERTOSLUK

İmza:

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim sırasında bilimsel araştırma yöntemleri ve etik değerleri öğrenmemde ve benimsememde büyük katkıları olan, ayrıca tez konumun belirlenmesi ve tezimin yürütülmesi aşamalarının her anında bana rehberlik eden değerli danışman hocam Doç.Dr.Halil Fatih AŞGÜN'e,

Enstitüyü ilgilendiren ve kişisel her türlü konuda desteğini ve yardımını esirgemeyen Sağlık Bilimleri Enstitüsü müdürümüz Prof.Dr.Ahmet ÜNVER'e,

Anabilim dalında derslerimize girmiş, bizlerle bilgi ve tecrübelerini paylaşmış olan tüm hocalarıma,

Tez araştırmamın gerçekleştirilmesinde, Türk Kalp ve Damar Cerrahisi Derneği 2016 kongresine katılmam için sağladıkları sponsor desteğinden dolayı Vascomed Medikal ve Sasan Sağlık Malzemeleri Üretim ve Pazarlama A.Ş.'ye, kongre öncesinde sponsor desteği için firmalarla iletişim sağlamamda ve kongre sırasında Türkiye genelindeki perfüzyonistlere ulaşmamda gösterdiği ilgi ve yardımlarından dolayı Perfüzyonistler Derneği eski başkanı klinik sertifikalı perfüzyonist Tamer SARI'ya,

Uzun süreli yüksek lisans eğitimimin tüm aşamalarında anlayışı ve sevgisi ile sürekli yanımda olan sevgili eşim Teslime ERTOSLUK'a, yaşama sevincim biricik kızıma, maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen canım aileme ve tüm yakın dostlarıma,

Teşekkür ederim...

Özkan ERTOSLUK

ÇANAKKALE 2017

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU	i
THESIS APPROVAL FORM.....	ii
BEYAN FORMU.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v-vii
KISALTMALAR DİZİNİ.....	viii-ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xi
ÖZET.....	xii-xiii
ABSTRACT.....	xiv-xv
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3-36
2.1. Kardiyopleji Solüsyonlarının Tarihçesi.....	3-6
2.2. Miyokardın Yapısı.....	6-8
2.3. Miyokardın Kasılma Fizyolojisi.....	8-16
2.3.1. İstirahat Membran Potansiyeli.....	9-11
2.3.2. Aksiyon Potansiyeli.....	11-13
2.3.3. Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi.....	14-16
2.4. Koroner Kan Akımı ve Miyokard İskemisi.....	16-19
2.5. Miyokardiyal Koruma.....	19-28
2.5.1. Kardiyopleji.....	20-22
2.5.2. Uyarılma-Kasılma Eşleşmesindeki Miyokardiyal Durdurma Hedef Noktaları.....	22-28
2.5.2.1. Hızlı Sodyum Kanallarının Engellenmesi.....	23-26

2.5.2.1.1. Hücre Dışı Hiperkalemi (Depolarize Durgunluk).....	23-25
2.5.2.1.2. Potasyum Kanal Açıcılar (Hiperpolarize Durgunluk).....	25-26
2.5.2.1.3. Sodyum Kanal Engelleyiciler (Polarize Durgunluk).....	26
2.5.2.2. Kalsiyum ile Aktive Olan Mekanizmaların Engellenmesi.....	26-28
2.5.2.2.1. Hipokalsemi.....	26-27
2.5.2.2.2. Kalsiyum Kanal Engelleyiciler.....	27
2.5.2.2.3. Direkt Miyofilament Engellenmesi.....	28
2.5.2.3. Çoklu Hücrel Hedeflerin Engellenmesi.....	28
2.6. Pediyatrik Kalp Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma.....	28-36
2.6.1. İmmatür ve Olgun Miyokard Arasındaki Fizyolojik Farklılıklar.....	28-30
2.6.2. Pediyatrik Miyokardiyal Korumada Kullanılan Kardiyoplejik Solüsyon ve Teknikler.....	30-34
2.6.3. Dünya Genelinde Pediyatrik Kalp Cerrahisinde Kullanılan Kardiyopleji Teknikleri.....	34-36
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37-40
3.1. Araştırmanın Evreni.....	37
3.2. Araştırma Soruları.....	37
3.3. Veri Toplama Yöntemi.....	37-38
3.4. Etik Onayı.....	38
3.5. Verilerin Değerlendirilmesi.....	38-39
3.6. Araştırmanın Kısıtlamaları.....	39-40
4. BULGULAR.....	41-50
4.1. Ankete Katılan Pediyatrik Kalp Cerrahisi Merkezleri İle İlgili Bulgular.....	41-42
4.2. Ankete Katılan Pediyatrik Kalp Cerrahisi Merkezlerinde Kullanılan	

Kardiyopleji Solüsyonları ve Perfüzyon Stratejileri İle İlgili Bulgular.....	42-50
4.2.1. Kardiyopleji Tipleri.....	43
4.2.2. Dilüsyon Oranları.....	43-44
4.2.3. Kardiyopleji Sıcaklıkları.....	44-45
4.2.4. Sistemik Soğuma Sıcaklıkları.....	45-46
4.2.5. Topikal Soğutma ve Hot Shot Kullanımı.....	46-47
4.2.6. Kardiyopleji Uygulama Yönü.....	47
4.2.7. İndüksiyon ve İdame Dozları.....	48-49
4.2.8. Dozlar Arası Zaman Aralıkları.....	50
5. TARTIŞMA.....	51-65
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	66
7. KAYNAKLAR.....	67-74
8. EKLER.....	75-86
EK 1: Anket Formu.....	75-79
EK 2: Araştırmacı İzin Belgesi.....	80
EK 3: Etik Kurul Onay Formu.....	81
EK 4: Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu.....	82-83
EK 5: Ankete Katılan Pediyatrik Kalp Cerrahisi Kliniklerinin Listesi.....	84-85
EK 6: Özgeçmiş.....	86
EK 7: Spiralli Tez Kontrol Formu.....	87
EK 8: Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Spiralli/Ciltli Tez Yazım Kontrol Formu.....	88

KISALTMALAR DİZİNİ

ADP: Adenozin difosfat

ATP: Adenozin trifosfat

ATPaz: Adenozin trifosfataz

AVN: Atriyoventriküler düğüm

Ca⁺⁺: Kalsiyum

Cl: Klor

CPD: Sitrat fosfat dekstroz

Cx: Sirkumfleks koroner arter

GİK: Glikoz insulin potasyum

H⁺: Hidrojen

HCO₃⁻: Bikarbonat

HTK: Histidin triptofan ketoglutarat

K⁺: Potasyum

LAD: Sol ön inen koroner arter

Mg⁺⁺: Magnezyum

mM: Milimolar

mV: Milivolt

Na⁺: Sodyum

RCA: Sağ koroner arter

ROS: Reaktif oksijen türevleri

SAN: Sino-atriyal düğüm

STH-1: St. Thomas Hastanesi No.1 solüsyonu

STH-2: St. Thomas Hastanesi No.2 solüsyonu

TOF: Fallot tetroljisi



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no:

- Şekil 1.** Miyosit aksiyon potansiyeli sırasında oluşan membran potansiyelleri.....13
- Şekil 2.** Türkiye’de pediyatrik açık kalp cerrahisi yapılan merkezlerin kurumlara göre dağılımı.....41
- Şekil 3.** Ankete katılan merkezlerde cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonu tipleri.....43



TABLO LİSTESİ

Sayfa no:

Tablo 1. Önemli bazı kardiyak iyon kanalı ve pompalarının özellikleri.....	11
Tablo 2. Bir yıl içindeki pediyatrik açık kalp ameliyatı yaklaşık sayılarının ankete katılan hastanelere göre dağılımı.....	42
Tablo 3. Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre dilüsyon oranları (kan/kristalloid).....	44
Tablo 4. Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre indüksiyon sıcaklıkları.....	45
Tablo 5. Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından yaş gruplarına göre uygulanan sistemik soğuma sıcaklıkları.....	46
Tablo 6. Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre topikal soğutma ve hot shot kullanımı.....	47
Tablo 7. Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre indüksiyon dozları.....	48
Tablo 8. Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre idame dozlar.....	49
Tablo 9. Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre dozlar arası zaman aralıkları.....	50

ÖZET

Konjenital kalp kusurlarının cerrahi tamiri sırasında miyokardiyal koruma stratejileri, farklı kliniklerdeki cerrahların tercihlerine bağılı olarak değişiklikler göstermektedir. Literatürde en uygun kardiyopleji stratejisinin ne olduğuyla ilgili bir görüş birliğine ulaşabilmek amacıyla yapılmış çok geniş çeşitlilikte çalışma bulunmaktadır. Buna karşın dünyada ve ülkemizde, uzmanların diğer kliniklerdeki uygulamaların neler olduğunu öğrenebilecekleri güncel veriler oldukça kısıtlıdır. Mevcut anket araştırmasında, ülkemiz pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerindeki miyokard koruyucu stratejilerin güncel bir profilinin oluşturulmasının, referans teşkil etme ve dünyadaki genel uygulamalarla karşılaştırılarak farkındalık yaratma açılarından faydalı olacağı düşünülerek, pediyatrik kardiyopleji uygulamaları derlenerek bir arada sunulmuştur.

Türkiye genelinde, tarafımızca tespit edilen 30 pediyatrik kalp cerrahisi merkezinin 26'sındaki perfüzyonistlere ulaşılmış (%86,6) ve kliniklerde aktif olarak çalışan toplam 75 pediyatrik kalp cerrahına ait güncel uygulamalar tespit edilmiştir. Ankette yenidoğan, bebek, ocuk ve ergen yaş gruplarında kullanılan kardiyopleji formülasyonları, dozaj, uygulama ve perfüzyon stratejileri üzerine odaklanılmıştır. Yüzdesel olarak ifade edilen verilerde toplam cerrah sayısı payda olarak kullanılmıştır (n=75).

Ankete katılan merkezlerdeki cerrahlardan, kan bazlı kardiyopleji solüsyonlarını tercih edenlerin oranı %81,3, kristalloid bazlı solüsyonları tercih edenlerin oranı %18,7 olarak tespit edilmiştir. En yaygın olarak kullanılan solüsyonun %33,3 ile St. Thomas Hastanesi No:2 (Plegisol) solüsyonu olduğu, bunu %18,7 ile mikroplejik solüsyonların, %16 ile hiperkalemik kan kardiyoplejisi (Buckberg) solüsyonunun, %12 ile del Nido solüsyonunun, %10,7 ile kliniğe özgü solüsyonların ve %9,3 ile Bretschneider HTK (Custodiol) solüsyonunun izlediği görülmüştür. Soğuk kardiyoplejik uygulamaların (<10°C) en sık yapıldığı (%72), 'hot shot' kullanımının ise %42,6 olduğu bulunmuştur. Tüm yaş gruplarında ılımlı (26°-30°C) ve hafif hipotermik (31°-35°C) kardiyopulmoner baypas uygulamaları en sık olarak tercih edilmektedir. Antegrad kardiyopleji uygulama yönü, en yaygın olarak kullanılmaktadır (%69,3). Kardiyoplejinin 20 dk'da bir idame doz şeklinde tekrarlanması %38,6'lık bir oranla en çok tercih edilen yöntemdir. Bununla birlikte çapraz klemp süresine bakmaksızın, sadece tek bir indüksiyon dozu şeklindeki

kardiyopleji uygulamasının daha çok del Nido ve Custodiol solüsyonu kullanan cerrahlar tarafından tercih edildiği görülmüştür.

Oldukça yüksek bir temsil oranıyla ortaya konmuş ülkemizdeki bu ilk pediatrik kardiyopleji uygulamaları anketinin sonuçlarına göre, konjenital kalp cerrahları arasında miyokard koruma tekniklerinin oldukça değişken olduğu, bununla birlikte cerrahların daha ziyade antegrad çok dozlu soğuk kan kardiyoplejisi uygulamalarını tercih ettikleri görülmüştür. Dünya genelinde uygulama kalıpları sürekli olarak değişmektedir. Alandaki ilerlemelerin farkında olmak çok önemlidir. Dolayısıyla mevcut uygulamalardaki değişim ve ilerlemelerin detaylandırılması için bu tarz anket çalışmalarının belirli aralıklarla güncellenmesi gerekir. Ayrıca ilerleyen zamanlarda, ameliyat sonrası miyokardiyal performansın belirteçlerini miyokard koruma stratejileri ile bağdaştıran çalışmalar da yapılmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Pediatrik kardiyak cerrahi, Miyokard koruması, Kardiyopleji, Anket.

ABSTRACT

A Survey of Current Cardioplegia Practices in Pediatric Cardiac Surgery Clinics of Turkey

Myocardial protection strategies during surgical repair of congenital heart defects vary depending on the preferences of surgeons in different clinics. In the literature, there is a wide variety of studies to reach a consensus on what is the most appropriate cardioplegia strategy. However, in the world and in our country, current data about the techniques performed by other clinics are very limited. In the current survey, pediatric cardioplegia practices were compiled and presented together with the idea that creating a current profile of myocardial protection strategies in our country's pediatric cardiac surgery clinics would be beneficial from the point of view of making reference and creating awareness in comparison with general practices in the world.

We detected 30 pediatric heart surgery centers all around Turkey, and we contacted 26 of them (86.6%) in which 75 pediatric cardiac surgeons actively work. The questionnaire focused on cardioplegia formulations, dosage, administration and perfusion strategies used in neonatal, infant, child and adolescent age groups. The total number of surgeons was used as a denominator in the data expressed as a percentage ($n = 75$).

The percentage of those who prefer blood-based cardioplegia solutions was 81.3%, and those who prefer crystalloid-based solutions was 18.7%. The most commonly used solution was St.Thomas Hospital No: 2 (Plegisol) with a rate of 33.3% and this was followed by microplegic solutions with 18.7%, hyperkalemic blood cardioplegia (Buckberg) solution with 16%, del Nido solution with 12%, clinically specific solutions with 10.7% and Bretschneider HTK (Custodiol) solution with 9%. It was found that cold cardioplegia ($<10^{\circ}\text{C}$) was the most frequently performed technique (72%) and 'hot shot' was used in 42.6%. Moderate (26° - 30°C) and mild hypothermic (31° - 35°C) cardiopulmonary bypass were preferred most commonly in all age groups. Antegrade cardioplegia was the most commonly used method (69.3%). Repeating cardioplegia in every 20 min as a maintenance dose was the most preferred method with a rate of 38.6%. However, regardless of the duration of cross clamp time, only a single induction dose of cardioplegia has been observed to be preferred by surgeons using del Nido and

Custodiol solutions.

According to the results of this first pediatric cardioplegia practice survey in our country revealed with a very high representation rate, myocardial protection techniques among congenital cardiac surgeons are variable, however it is observed that surgeons prefer to apply antegrade multidose cold blood cardioplegia more likely. Application patterns throughout the world are changing constantly. It is very important to be aware of the progresses in the area. Therefore, in order to elaborate the changes and progresses in existing applications, such survey studies should be updated at regular intervals. In addition, studies that correlate markers of postoperative myocardial performance with myocardial protection strategies should be made in the future.

Key Words: Pediatric cardiac surgery, Myocardial protection, Cardioplegia, Survey.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Açık kalp cerrahisinde elektif iskemik durdurma (arest) sırasında miyokardiyal koruma zaruridir. Geçmişte ventriküler fibrilasyon, aralıklı çapraz (cross) klemp uygulaması ve sistemik hipotermi ile fibrilatuar kardiyak durdurma gibi birçok strateji miyokardiyal koruma amacıyla kullanılmıştır (Gunnes ve Jynge 2011). Günümüzde miyokardın kardiyoplejik solüsyonlar kullanılarak korunması prensibi altın standarttır. Kardiyoplejik miyokardiyal korumanın amacı, gevşemiş durgun bir kalpte cerrahi tamiri kolaylaştırmak için kansız cerrahi bir alan oluşturmak ve bu arada iskemi sırasında miyokardiyal metabolizmayı minimize ederek miyokardiyal fonksiyonları korumaktır. Literatürde ideal kardiyopleji solüsyonunun ne olması gerektiği ile ilgili süregelen tartışmalar bulunmaktadır. Bu tartışmalar kristalloid veya kan kardiyoplejisi solüsyonlarının kullanılması, tek doz, multidoz ya da devamlı infüzyon şeklinde kullanılmaları veya hipotermik, normotermik olarak kullanılmaları gibi konuları içermektedir (Hayashi ve ark. 2005, Bojan ve ark. 2013). Ayrıca mevcut kardiyopleji solüsyonlarına eklenen bazı substratların miyokardiyal koruma üzerine olan etkileri değerlendirilerek ideal kardiyopleji solüsyonuna ulaşılmaya çalışılmaktadır (Hedayati ve ark. 2003, Suominen ve ark. 2012). Henüz ideal kardiyopleji solüsyonuyla ilgili bir görüş birliği sağlanabilmiş değildir. Her kliniğin uyguladığı farklı kardiyopleji stratejileri bulunmaktadır.

Konjenital kalp hastalıklarının cerrahi tamirinde de kardiyoplejik miyokardiyal koruma stratejileri cerrahlar arasında değişkenlik göstermektedir. En uygun kardiyopleji stratejisini belirlemek amacıyla ortaya konulmuş çok geniş çeşitlilikte yayın bulunmasına karşın, uzmanların kendi tercih ettikleri stratejileri genel uygulamalarla kıyaslayabilecekleri güncel veriler ise oldukça kısıtlıdır. Konuyla ilgili çeşitli ülkelerin ve coğrafi bölgelerin uygulamalarını içeren birçok anket araştırması gerçekleştirilmiştir (Karthik ve ark. 2004, Itoh ve ark. 2012, Kotani ve ark. 2013). Bu anketler bölgelerdeki uygulama farklılıklarını belgelemiş ve kalp ekipleri için bir referans sağlamıştır. Literatürde ülkemiz pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinin uygulamalarıyla ilgili herhangi bir araştırma olmaması nedeniyle, pediyatrik kalp cerrahisindeki miyokard koruyucu stratejilerin ülkemiz kliniklerindeki güncel bir profilinin oluşturulmasının, ulusal uygulamalarla ilgili bir referans olma ve dünyadaki genel uygulamalara göre kıyas yapılarak farkındalık yaratma açılarından faydalı olacağı düşünülmüştür. Bu

anlamda mevcut anket araştırmasında, Türkiye’de konjenital kalp cerrahisi yapılan kliniklerdeki güncel kardiyopleji uygulamalarının derlenerek bir arada sunulması ve literatüre katkıda bulunulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyopleji Solüsyonlarının Tarihçesi

Kalp cerrahisinin ilk yıllarında (1950'ler), kalbi durdurmak ve/veya korumak için yaygın olarak kullanılan teknikler, sistemik ve/veya topikal hipotermi, sürekli veya aralıklı aortik tıkama (oklüzyon) ile global iskemi, aort kökü veya koroner damarların kanla perfüzyonu ve gerektiğinde isteğe bağlı olarak tetiklenen ventriküler fibrilasyon gibi tek başına veya birlikte kullanılan yöntemlere dayanmıştır. Herhangi bir koruyucu işlem olmadan basit aortik tıkama ve ardından kardiyak atımın elde edilmesi için aortik tıkanmanın kaldırılması işlemi bazen, Cooley ve ark. tarafından ilk kez 1972'de tanımlanan 'taş kalp (stone heart)' adı verilen, operasyon sonrası kardiyak yetmezlikle sonuçlanan geri dönüşümsüz şiddetli miyokard hasarına sebep olmuştur. Hearse ve ark. 1977 yılında, iskemi sonrası kardiyak işlev bozukluğu olarak ortaya çıkan geri dönüşümsüz miyokardiyal hasarın, hücre içi adenosin trifosfatın (ATP) tüketilmesi nedeniyle kalsiyum (Ca^{++}) iyonunun hücre içinde aşırı yüklenmesinin sonucu olan iskemik kontraktür (kasılı kalma) gelişimi ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. 1981 yılında yayınladıkları makalelerinde, miyokardiyumda daha iyi bir ATP içeriği ve fonksiyonel derlenme sağlanması için, 'kimyasal durdurma' (kalbin diyastolde hızlı bir şekilde durdurulması yoluyla hücresel enerjinin korunması), 'hipotermi' (hücresel tepkime hızı yavaşlatılarak iskemi sırasında enerji kullanımı ve diğer zararlı süreçlerin geciktirilmesi) ve 'ilave koruma' (iskemi kaynaklı istenmeyen hücresel değişikliklerin koruyucu ajanlarla önlenmesi veya tersine çevrilmesi) gibi bazı temel kavramlar öne sürmüşlerdir. Kalbi durdurmayı ve/veya korumayı amaçlayan kalp cerrahisinin ilk yıllarında kullanılan yöntemler, 1970'lerde kalbi kimyasal yolla durdurmayı temel alan 'kardiyopleji' yöntemi ile desteklenmiş veya yer değiştirmiştir (Gunnes ve Jynge 2011, Yamamoto ve Yamamoto 2013).

Cerrahi onarım şartlarını iyileştirmek amacıyla yapılan kalbi durdurucu ajan araştırmaları ilk yıllarda asetilkolin, kas gevşeticiler, antihistaminikler ve lokal anestetikler gibi çok çeşitli farmasötiklere odaklanmıştır. 1955 yılında Melrose ve ark. tarafından gerçekleştirilen, global miyokardiyal iskemi öncesi 200 mM yoğunluğun üzerindeki bir potasyum (K^+) solüsyonuyla hızlı kimyasal durdurma sağlanması çalışması, kısa süreli anatomik onarımlar için uygun koşullar sağlamış, iskemi sonrası kardiyak fonksiyonların derlenmesinde basit aortik tıkamaya göre daha iyi bir sonuç

elde edildiğini ortaya koyarak kardiyopleji anlayışının gelişmesine katkıda bulunmuştur. Ancak bu yüksek K^+ yoğunluğu, membran depolarizasyonunun tetiklediği Ca^{++} kanal aktivasyonunun sonucu olan hücre içi Ca^{++} aşırı yüklenmesini beraberinde getirmiştir. Helmsworth ve ark. 1959 yılında kalbin potasyum sitrat ile durdurulmasından sonra da miyokardiyal nekroz oluşmaya devam ettiğini deneysel olarak göstermişler, McFarland ve ark. da 1960'da bu bulguyu kliniksel olarak doğrulamışlardır. Bu iki bildiri kimyasal kaynaklı kardiyoplejinin uzun bir süreliğine terk edilmesine yol açmıştır. Bu tarihlerde Alman bilim adamları da kardiyopleji araştırmaları yapmaya başlamışlardır. Hölscher, magnezyum (Mg^{++}) ve lokal anestetik prokainin durdurucu ve koruyucu özelliklerini gözlemlemiş ve Melrose solüsyonunun toksisitesinin endojen Mg^{++} ve Ca^{++} iyonunun sitrat şelasyonundan kaynaklandığını öne sürmüştür. Bundan birkaç yıl sonra Kirsch ve ark. 1972 yılında, Ca^{++} ve sodyum (Na^+) iyonundan yoksun, prokain (11 mM) ve aspartat formunda yüksek miktarda Mg^{++} (161 mM) içeren bir solüsyon geliştirmişlerdir. Aort köküne enjekte edilen, sistemik soğutma ve topikal hipotermi ile kombine edilen bu solüsyon, kolaylığı nedeniyle kısa sürede popülerlik kazanmıştır. Sistemik hipotermi ile desteklenmek üzere ($15-20^{\circ}C$) soğuk kardiyoplejik bir solüsyonun ($4^{\circ}C$) tek bir infüzyonla mükemmel bir miyokard dengelemesi sağlayabileceğini savunan Bretschneider başkanlığındaki bir grup Alman bilim adamı, 1960'ların en etkili grubu olmuştur (soğuk kimyasal kardiyopleji). Bretschneider grubu, depolarize olmayan bir kardiyak durdurmaya yönelik, Na^+ ve Ca^{++} tüketimini kullanarak infüzyonun sonunda ve bunu takip eden iskemi boyunca bu iyonların membranlar arası yoğunluk farklarını asgariye indiren bir dizi 'hücre içi (intraselüler)' solüsyon geliştirmiştir. Bretschneider solüsyonları, düşük sodyum klorür ($NaCl$) yoğunluğu (5-12 mM) ile birlikte Ca^{++} iyonundan yoksun olan, prokain (7,4-11 mM ve daha sonra 0) ve normal veya orta derecede yükseltilmiş K^+ (5-10 mM) ve Mg^{++} (1-9 mM) içeren solüsyonlardır. Aynı dönemlerde, iskemi sırasında kullanılan Ca^{++} iyonundan yoksun solüsyonların reperfüzyon sırasında verilen Ca^{++} içeren solüsyonlar nedeniyle 'kalsiyum paradoksu' adı verilen hücre içi ağır Ca^{++} aşırı yüklenmesi riski bulunduğunu bildiren makaleler yayınlanmıştır. Ancak Bretschneider ve Kirsch tarafından geliştirilen solüsyonları kullananlar, non-koronar kollaterallerin böyle bir paradoksu önlemeye yetecek kadar Ca^{++} kontaminasyonuna neden olacağını düşünerek bu riski ihtimal dışı bırakmışlardır. Danimarka'dan Söndergaard, Bretschneider no. 3 solüsyonunu 1964 yılında klinik kullanıma sokmuş ve 1975'te 80-120 dakikalık aortik

tıkama süresi ve %6'lık bir mortaliteyle 100 aort kapak operasyonu gerçekleştirdiğini bildirerek modern kardiyoplejinin cerrahi öncülerinden biri olmuştur. İlerleyen zamanlarda Bretschneider grubu tarafından hücre içi pH'ı yansıtan dokular arası pH'ın ATP'nin ayakta kalması için önemli bir belirteç olduğunun bulunmasıyla birlikte formülasyon yeniden değerlendirilmiştir. Yeni solüsyonda kimyasal durdurma için Na⁺ ve Ca⁺⁺ iyonunun hücre dışı ortamdaki çekilmesine devam edilirken, mevcut ozmolal boşluk amino asit histidin ile doldurulmuş, Mg⁺⁺ artırılarak prokain çıkarılmıştır. Küçük değişikliklerle birlikte bu formülasyon, Bretschneider histidin-triptofan- α -ketoglutarat çözeltisi (HTK Custodiol) şeklinde günümüze kadar varlığını sürdürmüştür (Gunnes ve Jynge 2011, Yamamoto ve Yamamoto 2013).

Kalbin kimyasal olarak durdurulması konusundaki uluslararası ilgi 1970'lerde oldukça artış göstermiştir. Son derece yüksek K⁺ yoğunluğuna sahip Melrose solüsyonunun (200 mM'in üzerinde), membran depolarizasyonunun neden olduğu hücre içi Ca⁺⁺ artışına bağlı olarak miyokardiyal hasarı tetikleme riski bulunmasından dolayı Gay, Levitsky, Roe, Tyers, Buckberg gibi bilim adamları tarafından güvenli miyokardiyal korumayla birlikte hızlı kardiyak durdurmayı tetiklemek için 20-40 mM K⁺ yoğunluğuna sahip solüsyonlar geliştirilmiştir. Gay ve Ebert 1973 yılında, miyokardiyumun deneysel olarak iskemi ve reperfüzyon sırasında korunmasında K⁺ içeren bir solüsyonun etkinliğini bildirmişlerdir. Kardiyopleji araştırmalarındaki temel ilerleme Londra'daki St. Thomas Hastanesi'nden Hearse ve Braimbridge'in başkanlık ettiği grup tarafından sağlanmıştır. Braimbridge tarafından 1975 yılında, bir hücre dışı iyonik matrikste, orta derecede yükseltilmiş K⁺ (20 mM) ve Mg⁺⁺ (16 mM) ile prokain (1 mM) içeren St. Thomas Hastanesi no. 1 solüsyonu (STH-1) klinik olarak tanıtılmış ve 1977'de ilk deneyim bildirilmiştir. Buna göre, kapak replasmanı yapılan hastalarda STH-1 ve hipotermi kullanımının daha önceki uygulama olan kan ile koroner perfüzyon tekniğine göre önemli bir fayda sağladığı gösterilmiştir. Jynge ve ark. tarafından gerçekleştirilen daha ileri klinik öncesi çalışmalarla, kardiyoplejik solüsyonların koroner infüzyonu sırasında ve sonrasında Ca⁺⁺ ve Na⁺ iyonlarında büyük dalgalanmalara yol açmadan, bu anahtar iyonların normal hücre dışı konsantrasyonlarda idamesinin önemi doğrulanmıştır. Hearse ve ark. 1976'da deneysel olarak yüksek Mg⁺⁺ ve K⁺ konsantrasyonuna sahip kristalloid bir kardiyoplejinin en uygun iyonik bileşiminin ne olması gerektiğini göstermişlerdir. St. Thomas Hastanesi no. 2 adlı solüsyonu (STH-2), normal Na⁺ (120 mM) ve Ca⁺⁺ (1.2 mM) ile birlikte orta derecede

yükseltilmiş K^+ (16 mM) ve Mg^{++} (16 mM) ve pH kontrolü için az miktarda bikarbonat (HCO_3^-) (10 mM) içeriği şeklinde formüle etmişlerdir. Bu tamamen iyonik ve kristalloid solüsyon, aortik tıkkama süresine ve koroner olmayan kollateral kan akımı ile yıkamaya bağlı olarak tek doz veya çoklu dozlar şeklinde uygulanmıştır ve dünya genelinde halen yaygın olarak kullanılmaktadır (Plegisol). Aynı dönemlerde Lolley ve ark. tarafından, GİK adı verilen insülin ve K^+ içeren glikoz solüsyonları, iskemi sırasında anaerobik enerji üretimini artırmak için öne sürülmüştür. Bu solüsyonlar, deneysel ve klinik olarak kardiyopleji için kullanılmış, ancak çok az sayıda çalışmada GİK solüsyonunun faydalı etkisi klinik olarak kanıtlanabilmiştir. Bretschneider solüsyonu gibi bu solüsyon da, Ca^{++} iyonundan yoksun bileşimi nedeniyle kalsiyum paradoksu potansiyel riskine sahip solüsyonlar arasındaki yerini almıştır (Gunnes ve Jynge 2011, Yamamoto ve Yamamoto 2013).

Gerald D. Buckberg başlangıçta kristalloid solüsyonları savunmuş olsa da, gerçekleştirdiği deneysel ve klinik çalışmalar sonrası kanın K^+ kardiyoplejisi taşıyıcısı olarak kullanılmasının, iskemi ve reperfüzyon sırasındaki miyokardiyal hasara karşı potansiyel koruyucu etkisinin bulunduğunu bildirmiş ve aortik tıkkama sırasında soğuk kardiyoplejik kanla aralıklı perfüzyon ve sistemik hipotermi uygulamasını öne sürmüştür. Buckberg'in soğuk kan kardiyoplejisinde, hızlı kardiyak durdurmayı sağlamak için kana K^+ eklenmiş (26 mmol/l), Ca^{++} düzeyi sitrat fosfat dekstroz (CPD) ile düşürülmüş, viskozitenin azaltılması için hematokrit düşürülmüş ve pH 7,8'e çekilmiştir. Buckberg, aortik tıkkamanın kaldırıldığı reperfüzyon başlangıcında miyokardın sıcak kardiyoplejik kanla diyastolik bir durumda tutulması gerektiğini de öne sürmüştür (hot shot), daha sonra indüksiyon evresi sırasında da sıcak kan kardiyoplejisi kullanımını önermiştir. Ayrıca Buckberg grubu, kardiyoplejik solüsyonların yıkanmasında koroner olmayan kollateral kan akımını nicel olarak değerlendirmiş ve tekrarlayan uygulama veya çoklu doz kardiyoplejinin gerekliliğini doğrulamıştır (Gunnes ve Jynge 2011, Yamamoto ve Yamamoto 2013).

2.2. Miyokardın Yapısı

Miyokardın temel kasılabilir ünitesi miyosittir (kalp hücresi). Kardiyak miyositler kısa, dolgun, dallı ve birbirine bağlı hücrelerdir. Her bir miyosit büyük, soluk ve merkezi olarak konumlanmış, bir veya en fazla iki çekirdek içerir. Miyositin dışı ile içi arasındaki ilk sınırı teşkil eden 'bazal membran' miyositlerin birbirine bağlanmasını ve

hücre dışı ortamla devamlılığını sağlar. Bazal membranın hemen altında miyositleri kuşatan ‘sarkolemma’, difüzyon için bir bariyer olmasının yanı sıra miyositin kasılma süreci için gerekli olan reseptörler, pompalar ve kanalları içeren zar proteinlerini de ihtiva eder. Sarkolemma'nın miyosit içine yaptığı uzantılara ‘transvers tübüller (T tübülleri)’ adı verilir ve bu uzantılar L-tipi Ca^{++} kanalı ve sarkoplazmik retikulum Ca^{++} deşarj sistemini birbirine yaklaştırarak uyarılma-kasılma eşleşmesinde önemli bir yapısal bileşen oluşturur. Bir hücre içi membran ağı olan ‘sarkoplazmik retikulum’, sitozolik Ca^{++} yoğunluğunun düzenlenmesi için özelleşmiş oldukça etkili bir Ca^{++} taşıma organelidir (Walker ve Spinale 1999).

Kasılabilir aparat, ince ve kalın miyofilamentlerden oluşan miyofibrillerden meydana gelmiştir. İnce filamentler uzun bir çift sarmal oluşturan iki aktin zincirinden oluşan polimerlerdir. Her bir ince filament 300-400 aktin molekülü ve 40-60 tropomiyozin molekülü içerir. Tropomiyozin molekülleri aktin molekülünün iki zinciri arasındaki oyukta bulunan uzun filamentlerdir. Kalın filamentleri oluşturan miyozin molekülü ise iki küresel baş ve bir uzun kuyruk kısmından oluşmuştur. Miyozin moleküllerinin başları aktin molekülleri ile çapraz köprüler meydana getirir. Her bir kalın filament birkaç yüz miyozin molekülü içerir. Kasılır mekanizma aktin, miyozin, tropomiyozin ve troponin proteinlerine bağlıdır. Troponin molekülleri tropomiyozin molekülleri boyunca aralıklarla bulunan küçük globüler birimlerdir. Troponin I, troponin T ve troponin C olmak üzere üç alt birimden oluşmuştur. Troponin T troponin bileşenlerini tropomiyozine bağlarken, troponin I miyozin ile aktin arasındaki etkileşimi engeller ve troponin C de kasılmayı başlatmaya yardımcı olan Ca^{++} bağlanma bölgelerini içerir (Barret ve ark. 2010).

Aktin ve miyozin filamentlerinin örtüşmesi mikroskop altında kas liflerinde görülen koyu ve açık bantları oluşturur. Tropomiyozin, troponin ve ince filament (aktin) dizisinin oluşturduğu açık renkli I bandı Z çizgisi ile bölünürken, ince filamentlerin yaklaşık iki katı çapında olan kalın filamentlerin (miyozin) diziliminden oluşan koyu renkli A bandının ortasında H bandı yer alır. İki bitişik Z çizgisi arasındaki alana ‘sarkomer’ adı verilir. Bitişik kardiyak hücrelerin plazma zarları ‘interkale disk’ olarak adlandırılan, Z çizgilerinde oluşan koyu renkli bağlantı alanlarında birbirine kenetlenmiş durumdadır. İnterkale diskler sabitleyici dezmozomları ve boşluklu bağlantıları (gap junctions) içerir. Dezmozomlar komşu hücrelerin kasılma sırasında

birbirinden ayrılmasını önlerken, boşluklu bağlantılar iyonların hücreden hücreye geçmesini ve mevcut iyon akımının tüm kalp boyunca iletilmesini sağlar. Boşluklu bağlantılar elektriksel olarak kardiyak hücreleri birbirine bağladığı için, miyokard tek bir koordine birim gibi davranır. Kardiyak hücrelerde hacmin % 25-35'ini oluşturan ve kalp hücrelerini yorgunluğa karşı oldukça dirençli hale getiren çok sayıda büyük mitokondri bulunur (Marieb ve Hoehn 2006, Barret ve ark. 2010).

2.3. Miyokardın Kasılma Fizyolojisi

Tüm hücrelerde çeşitli iyonların hücre membranından geçişini kontrol eden protein yapılı 'iyon kanalları' ve 'iyon pompaları' mevcuttur. İyon kanalı, iyonları membranın fosfolipid çift tabakasının hidrofobik iç kısmından geçiren, seçici, hidrofilik ve dolayısıyla enerji harcamayan bir yoldur. İyonların kanal boyunca geçişi, açılıp kapanması uygun sinyallerle ayarlanan bir geçitle kontrol edilir. Geçit, iyonların yer değiştirmesi sırasında geçişlerine izin verilmesi ya da engellenmesini sağlayan, membran proteininin bir parçasıdır. İyonların membranın iki tarafındaki yoğunluk farkları geçitin aktif ya da inaktif durumda olmasını belirler. İyon akışı membranın iki tarafı arasında elektriksel akımlar meydana getirir. İyonların yönü yüklerinin işaretine, membranın iki tarafı arasındaki yoğunluk farklarının büyüklüğüne ve yönüne, membranın iki tarafı arasındaki elektriksel potansiyel farklarının boyutuna ve işaretine bağlıdır. Bir iyonun bir kanal üzerinden net akışı daima elektrokimyasal potansiyel farkının aşağısına doğrudur. İyon kanalları, iyonların hızla difüze olmalarına izin verir (pasif taşıma). Saniyede on milyonlarca iyon, membranı sadece tek bir açık iyon kanalı vasıtasıyla geçebilir. İyon pompası da benzer şekilde iyon seçici bir yoldur. İyonların bu yollardan geçişi, hiçbir zaman aynı anda açık olmayan iki geçit tarafından kontrol edilir. Geçitler sırayla açılır ve kapanırlar. İyonların, geçitlerden biri açıkken membranın bir tarafından geçiş yoluna girmesine ve ilk geçit kapatılıp diğer geçit açılarak membranın diğer tarafına bırakılmalarına izin verilir. Bu nedenle pompalar vasıtasıyla iyon hareketinin hızı sınırlıdır. İyon pompaları, bozulan elektriksel yük ve yoğunluk farkını tekrar sağlamak amacıyla enerji tüketerek iyonları taşımak için çalışırlar (aktif taşıma). İyon pompaları, hücre membranında enerji harcayarak taşınım gerçekleştiren tüm taşıyıcıları kapsar. ATP'yi hidrolize ederek enerji sağlayan iyon pompalarına (ATPaz) birincil pompalar denilirken, iyonların elektrokimyasal yoğunluk farkı sonucu oluşan enerjisi (yoğunlukla Na^+) bu iyonların hareketi ile birleştirilerek başka bir substratın

taşımasında kullanan taşıyıcılara ise ikincil pompalar adı verilir. İkincil pompalar iyonların akış yönüne göre eş taşıyıcılar ya da karşı taşıyıcılar (exchanger-eşanjör) olarak da adlandırılırlar (Gadsby 2010).

Tüm hücrelerin membranları boyunca elektriksel bir potansiyel (voltaj) bulunur. Bu membran potansiyelleri, sitoplazma iyon yoğunluklarının hücreler arası sıvı iyon yoğunluklarından farklı olması ve yarı geçirgen membran boyunca yoğunluk farkı nedeniyle difüze olan iyonların elektriksel fark oluşturmasından kaynaklanır. Kalpteki membran potansiyelinin en önemli belirleyicileri olan üç iyon, hücreler arası sıvıda hücre içinden daha yoğun olarak bulunan Na^+ ve Ca^{++} iyonları ile bunların tam tersi dağılımda bulunan K^+ iyonudur. Bu iyonlar hücre zarından, hızlı Na^+ kanalı, L-tipi Ca^{++} kanalı ve çeşitli K^+ kanalları gibi kendilerine özgü kanalları kullanarak geçebilirler. Ventriküller, atriyumlar ve purkinje sistemi, esas olarak K^+ iyonu tarafından belirlenen yaklaşık -90 milivoltluk (mV) sabit bir istirahat membran potansiyeline sahiptir. İstirahat membran potansiyeli, difüzyonun membranı polarize eden iyon dengesizliklerine neden olması ve aktif taşıma işlemleri ile bu membran potansiyelinin korunmasından ileri gelir (Mohrman ve Heller 2006).

2.3.1. İstirahat Membran Potansiyeli

İstirahat durumunda (uyarılmamış halde) plazma membranı, K^+ iyonuna karşı bir miktar geçirgen iken negatif yüklü protein anyonlarına karşı geçirimsiz haldedir. Bunun sonucu olarak K^+ iyonu, yoğunluk farkına bağlı olarak (hücre içinde daha yoğun) hücre dışına doğru yayılırken protein anyonları hücre dışına çıkamaz. Pozitif yük kaybı membranın iç kısmını elektriksel olarak daha negatif hale getirirken, hücreler arası sıvıyı daha pozitif hale getirir. K^+ iyonu hücre dışına doğru difüze olduğunda, hücre membranı boyunca bir elektriksel potansiyel oluşturur (polarizasyon). K^+ hücreden daha fazla ayrıldıkça, membran iç yüzeyinin negatifliği K^+ iyonunu hücreye doğru, hatta hücre içine çekecek kadar büyük hale gelir. -90 mV'lik bir membran voltajında, K^+ yoğunluk farkı elektriksel fark (membran potansiyeli) ile tam olarak dengelenir. Membran potansiyeli bu değere sahip olduğunda membran boyunca net bir K^+ iyonu hareketi oluşmaz. Bir K^+ iyonu hücre içine girerken bir diğeri hücreden ayrılır. Benzer şekilde Na^+ iyonu da, yoğunluk farkına bağlı olarak (hücre dışında daha yoğun) hücre içine doğru güçlü bir şekilde çekilir. Hücre içinde Na^+ iyonlarının artması, hücre içinin pozitif yük sayısının artmasına neden olur. Hücre dışı elektriksel olarak negatif hale

gelmeye başlar. Na^+ iyonu için denge potansiyeli $+70 \text{ mV}$ 'dir. Yani hücre içi elektriksel yük değeri $+70 \text{ mV}$ olduğunda Na^+ iyonunun hücre içi ve dışına akışı dengelenir. Hücre membranı hiçbir zaman sadece Na^+ iyonuna veya sadece K^+ iyonuna karşı geçirgen değildir. Membran bu iyonların her ikisine de geçirgen olduğunda, membran potansiyeli Na^+ denge potansiyeli ($+70 \text{ mV}$) ile K^+ denge potansiyeli (-90 mV) arasında bir yere yayılır. Herhangi bir anda membran potansiyelinin değeri, membranın Na^+ ve K^+ iyonlarına karşı geçirgenliğine bağlıdır. Membran Na^+ iyonuna oranla K^+ iyonuna ne kadar çok geçirgenlik gösterirse, membran potansiyeli de -90 mV 'ye o kadar yakın olur. Tersine, Na^+ iyonuna olan geçirgenlik K^+ iyonuna karşı yüksek olduğunda membran potansiyeli $+70 \text{ mV}$ 'ye yaklaşır. Bununla birlikte, istirahat membran potansiyelini büyük ölçüde belirleyen yine de K^+ iyonudur. Çünkü istirahat anında membran, Na^+ iyonuna kıyasla K^+ iyonuna karşı çok daha fazla geçirgendir. Membran klor (Cl^-) iyonu için de geçirgen olmasına rağmen, yoğunluk ve elektriksel yük farkı birbirini tam olarak dengelediğinden dolayı çoğu hücrede Cl^- istirahat membran potansiyeli oluşumuna katkıda bulunmaz. Bununla birlikte Ca^{++} iyonları kalp kasında aksiyon potansiyeline katılırlar. Na^+ gibi Ca^{++} iyonu da hücre dışında daha yoğundur. Ca^{++} için denge potansiyeli yaklaşık $+100 \text{ mV}$ 'dir. Membranın Ca^{++} iyonuna karşı geçirgenliği arttığında hücre zarının iç yüzeyi daha pozitif hale gelir (Mohrman ve Heller 2006, Marieb ve Hoehn 2006).

İstirahat membran potansiyeli, temel olarak hücre içi yönlü K^+ kanalları tarafından idame ettirilir. Na^+/K^+ ATPaz pompası, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ değiştirici ve Ca^{++} ATPaz pompası da istirahat membran potansiyelinin idamesine katkıda bulunur (Tablo 1). İstirahat koşullarında çoğu kalp kası hücresi K^+ denge potansiyeline oldukça yakın bir membran potansiyeline sahip olduğundan, hem elektriksel yük hem de yoğunluk farkı nedeniyle Na^+ iyonunun istirahat halindeki hücreye girmesi desteklenir. Hücreden Na^+ ihraç eden bir Na^+ pompasının bulunması ve istirahat halindeki membranının Na^+ iyonuna karşı geçirgenliğinin çok düşük olması, Na^+ iyonunun hücrede giderek birikmesini önler. Na^+/K^+ ATPaz pompası, iki K^+ iyonunu hücre içine alan ve üç Na^+ iyonunu hücre dışına çıkaran net bir akım oluşturur. Aktif taşıma oranı, Na^+ iyonunun difüzyon oranına bağlıdır. Hücreye daha fazla Na^+ girmesi, hücre dışına daha fazla pompalanmasına neden olur. Na^+ hücreden sürekli olarak çıkartılmazsa, ozmotik dengesizlik sonucu hücrenin su çekip patlamasına neden olacak kadar çok hücre içinde birikir. $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$ değiştirici ve Ca^{++} ATPaz pompası da, Ca^{++} iyonunun dışa ve içe akışının dengesini

koruyarak istirahat membran potansiyelinin korunmasına katkıda bulunur (Walker ve Spinale 1999, Mohrman ve Heller 2006, Marieb ve Hoehn 2006).

Tablo 1: Önemli bazı kardiyak iyon kanalı ve pompalarının özellikleri (Iwai ve ark. 2005, Mohrman ve Heller 2006)

Kanal/Pompa	İyon	Yönü	İşlevsel Görevi
Düzeltilici K ⁺ kanalı	K ⁺	Hücre içi	Aksiyon potansiyelinin 4. fazı sırasında yüksek K ⁺ geçirgenliğini koruyarak istirahat membran potansiyelinin sürdürülmesinden sorumludur.
Hızlı Na ⁺ Kanalı	Na ⁺	Hücre içi	Aksiyon potansiyelinin 0. fazından sorumludur.
Geçici K ⁺ Kanalı	K ⁺	Hücre dışı	Erken repolarizasyon sırasında voltajla kısa süreli olarak aktive olur ve aksiyon potansiyelinin 1. fazına katkıda bulunur.
L Tipi Ca ⁺⁺ Kanalı	Ca ⁺⁺	Hücre içi	Aksiyon potansiyelinin 2. fazının birincil sorumlusudur.
Na ⁺ -Ca ⁺⁺ Değiştirici Kanal	Ca ⁺⁺	Hücre içi	Aksiyon potansiyelinin 2. fazı sırasında bir Ca ⁺⁺ iyonunu hücre dışına çıkarırken üç Na ⁺ iyonunu hücre içine alır.
Gecikmeli Düzeltilici K ⁺ kanalı	K ⁺	Hücre dışı	Aksiyon potansiyelinin 3. fazından sorumludur.
Na ⁺ -K ⁺ ATPaz Pompası	Na ⁺	İki yönlü	Üç Na ⁺ iyonunu hücre dışına çıkarırken iki K ⁺ iyonunu hücre içine alarak, hücre içi Na ⁺ birikimini önleyen küçük düzeltici bir akım oluşturur. Bu kanal bloke olduğunda Na ⁺ -Ca ⁺ değiştirici kanal aktif hale gelerek hücre içi aşırı Ca ⁺⁺ yüklenmesine neden olur.
Na ⁺ -Ca ⁺⁺ Değiştirici Kanal	Na ⁺	Hücre dışı	Hücre içi Na ⁺ aşırı yüklemesi sırasında bir Ca ⁺⁺ iyonunu hücre içine alırken bir Na ⁺ iyonunu hücre dışına çıkarır.
Ca ⁺⁺ ATPaz Pompası	Ca ⁺⁺	Hücre dışı	Gevşeme sırasında Ca ⁺⁺ iyonunun sarkoplazmik retikulumu geri taşınımından sorumludur.

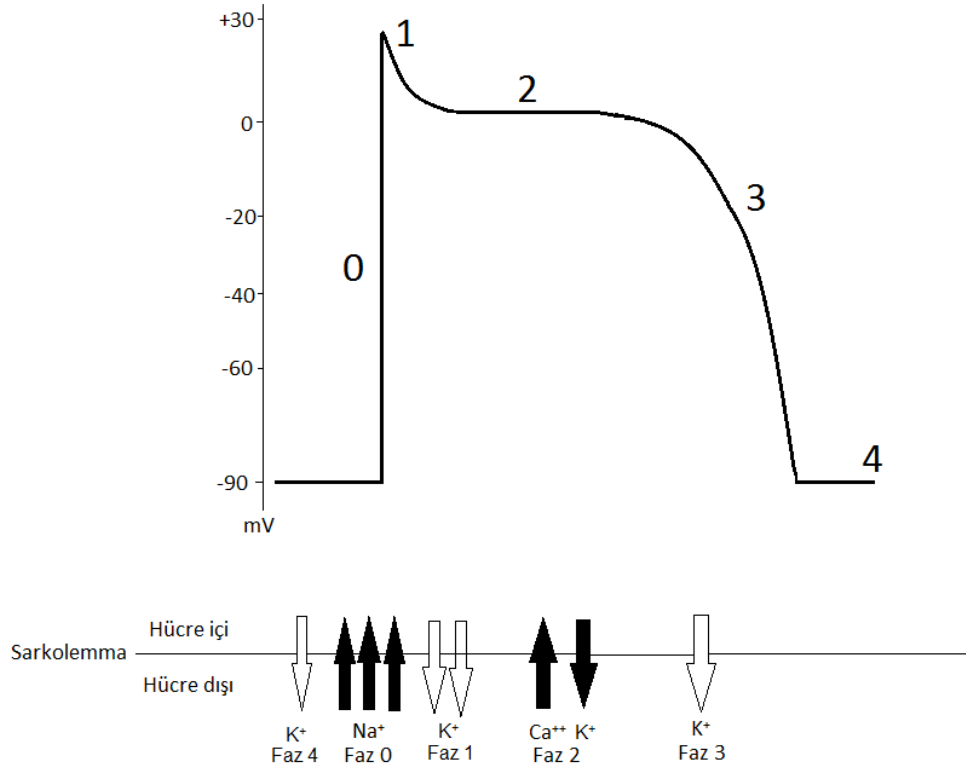
2.3.2. Aksiyon Potansiyeli

Kalbin etkin pompalama hareketi, bireysel kalp kası hücrelerinin organize bir şekilde kasılmasını gerektirir. Her bir hücrenin kasılması, hücre zarı üzerinde oluşan elektriksel bir uyarıcı etki ile tetiklenir. Buna aksiyon potansiyeli adı verilir. Birbirinden ayrı kardiyak kas hücrelerinin kasılabilir aktivitesinin düzgün bir şekilde koordine edilmesi, aksiyon potansiyelinin bir hücreden diğerine, kalbin tüm hücrelerinin bir

eşzamanlı ünite olarak hareket etmesini sağlayan boşluklu bağlantılar aracılığıyla iletilmesi yoluyla gerçekleşir. Bir kardiyak hücrenin uyarılması komşu hücrelerin de uyarılmasını başlatır. Genel olarak kalp hücreleri miyokardiyal hücreler ve elektriksel hücreler olmak üzere iki tiptedir. Miyokardiyal hücreler kasılabilir (hücrelerin kısalması ve orijinal uzunluğuna geri dönmesi) ve uzayabilir (hücre filamentlerinin gerilmesi) özellikte iken, kalbin belirli bölgelerindeki elektriksel hücreler esas olarak kasılabilme yeteneğini kaybetmiş, uyarı sıklığı, ileti yolu ve uyarı yayılma hızını kontrol etmeye adapte olmuş özelleşmiş hücrelerdir. Bu özelleşmiş uyarı ve ileti sisteminin ana bileşenleri, kalbin pacemaker işlevini gören sino-atriyal düğüm (SAN), atriyum ve ventriküler arasındaki yavaş ileti hücrelerini içeren atriyoventriküler düğüm (AVN), his demeti, sağ ve sol ileti demeti ve hızlı iletken özellikteki purkinje liflerinden oluşur (Mohrman ve Heller 2006, Shah ve ark. 2009).

İleti sistemini oluşturan elektriksel hücreler, sürekli olarak depolarize olan (hücre zarının negatif yük özelliğini kaybetmesi) ve daha sonra yavaşça başlangıç değerine dönen dengesiz bir istirahat membran potansiyeline sahiptir. Bu kendiliğinden değişen membran potansiyelleri ritmik kasılmaları tetiklemek için kalbe yayılan aksiyon potansiyellerini başlatır. Miyokardiyal hücre aksiyon potansiyelleri, elektriksel hücrelerin depolarizasyonu ile tetiklenen, hücre zarı iyon geçirgenliğinde meydana gelen geçici değişikliklerin sonucudur. Miyokardiyal hücrelerde istirahat fazı sırasında membranın K^+ geçirgenliğinde giderek ilerleyen bir azalma meydana gelir. Na^+ iyonuna olan geçirgenlik ise hafifçe artar. Na^+ geçirgenlik oranındaki kademeli artış membran potansiyelinin Na^+ denge potansiyeli (+70 mV) yönünde, K^+ denge potansiyelinden (-90 mV) yavaşça uzaklaşmasına neden olur. Membran potansiyeli yaklaşık -65 mV eşik değerine depolarize olduğunda, hızlı Na^+ kanalları etkinleşerek Na^+ iyonunun hem elektriksel hem de kimyasal yoğunluk farkı boyunca hücre içine doğru akmasına izin verir. Bu akış membran potansiyelinin -90 mV'den yaklaşık +30 mV'ye yükselmesine neden olur (Faz 0). Membran potansiyelinin +30 mV'ye yükselmesi sırasında, eşik değeri yaklaşık -40 mV olan Ca^{++} kanalları açılarak hücre dışı boşluktan hücreye Ca^{++} girişi gerçekleşir. Kısa süreli Na^+ akışının ardından Na^+ kanalları hızla inaktif hale gelir. Bu aşamada K^+ iyonu geçirgenliğindeki dışa doğru geçici bir artışla da birlikte membran hafifçe repolarize olur (Faz 1). Ca^{++} kanalları yoluyla hücre içine doğru gerçekleşen Ca^{++} akımı, sarkoplazmik retikulum tübüllerindeki Ca^{++} iyonuna duyarlı kanalların açılmasını tetikleyerek, hücre içi Ca^{++} yoğunluğunu oldukça artıran (200

nmol/L'den yaklaşık 1000 nmol/L'ye) Ca^{++} salınımını serbest bırakır. Bu durum membranın depolarize halinin bir miktar uzamasına neden olur ve miyokardiyal hücre aksiyon potansiyelinin karakteristik özelliği olan plato fazını oluşturur (Faz 2). Sitolitik Ca^{++} artışı, uyarılmaya bağlı olarak miyofilamentlerin kasılmasını başlatan olaydır. Plato fazını, hücre içine doğru azalan Ca^{++} iyonu geçirgenliği ve K^+ kanalları aracılığıyla dışa doğru artan K^+ iyonu geçirgenliğinin neden olduğu repolarizasyon fazı izler (Faz 3). K^+ kanalları, plato fazının sonlarına doğru harekete geçerek, K^+ iyonlarının yoğunluk farkı boyunca hücre dışına akmasına izin verir. Diğer bütün hücre içi akımlar (Na^+ ve Ca^{++}) etkisiz hale gelir ve membran başlangıçtaki K^+ iyonu dengesine doğru polarize olur (Faz 4) (Şekil 1). Repolarizasyon tamamlandıktan sonra K^+ kanalları kapanır, hücre dışına doğru gerçekleşen K^+ akımı azalır ve eşik değere doğru gerçekleşen yavaş depolarizasyon yeniden başlar. Elektriksel hücrelerde kasılabilir miyokardiyal hücrelerden farklı olarak aksiyon potansiyelinin yükselen fazını (Faz 0) üreten ve membran potansiyelini tersine çeviren iyon, Na^+ iyonu yerine Ca^{++} iyonudur. Ayrıca elektriksel hücrelerin aksiyon potansiyeli miyokardiyal hücre aksiyon potansiyelinin plato fazından da yoksundur (Walker ve spinale 1999, Mohrman ve Heller 2006, Marieb ve Hoehn 2006, Shah ve ark. 2009).



Şekil 1. Miyosit aksiyon potansiyeli sırasında oluşan membran potansiyelleri

2.3.3. Uyarılma-Kasılma Eşleşmesi

Uyarılma-kasılma eşleşmesi kasılma mekanizmasındaki çok sayıda basamağı içeren, kardiyak hücre zarı depolarizasyonunun kas liflerinin kasılmasına çevrildiği olayların tanımlanmasında kullanılan terimdir. Miyokardın kasılabilir aparatının temel proteinleri aktin, miyozin, tropomiyozin ve troponin kompleksidir (Troponin C, I ve T). Kalp hücresinde sarkoplazmik retikulum ve sisterna yüksek yoğunlukta iyonize Ca^{++} içerir ve T tübüllerinin depolarizasyonu bu yapılardan Ca^{++} salınımına neden olur. Kasılmalar arasında hücre içindeki Ca^{++} düzeyi çok düşüktür. Genel olarak her kasılmadan önce bir aksiyon potansiyeli oluşur. Kardiyak aksiyon potansiyelinin plato fazında hücre içine doğru gerçekleşen Ca^{++} akımı, sarkoplazmik retikulumdan sitozole doğru daha fazla Ca^{++} salınımını tetikler. Salınan Ca^{++} düzeyi, plato fazında hücre içine doğru gerçekleşen Ca^{++} akımının kuvvetine bağlıdır. İstirahat veya bazal koşullarla karşılaştırıldığında, hücre içi Ca^{++} yoğunluğu bir aksiyon potansiyeli sırasında on kat daha yüksektir (Shah ve ark. 2009).

Sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} salınımından sonra sarkomerin kasılabilir proteinlerinde, ATP'nin hidrolizine ve fiziksel-kimyasal dinamiklerde değişimlere neden olan bir dizi etkileşim oluşur. Bu etkileşimler miyosit içinde bir gerginlik oluşumuna neden olur. Kalın filament olan miyozin, filamentli bir kuyruk ve küresel bir baş bölgesinden oluşmuştur. Bu küresel baş, ATPaz aktivitesi için bir katalizör alanının yanı sıra aktinin bağlanması için de bir bölge içerir. İnce filamentte bulunan büyük kasılabilir protein olan aktin, G ve F olmak üzere iki forma sahiptir. F-aktin ince filamentin omurgasını oluştururken, G-aktin sabitleyici bir protein olarak çalışır. Her bir G-aktin monomerinin iki miyozin bağlama yeri vardır. ATP varlığında miyozin küresel başı ile G-aktin monomeri arasındaki etkileşim çapraz köprü oluşumuna ve sarkomerin boyunun kısalmasına neden olur. İnce filamentte bulunan bir diğer protein olan tropomiyozin katı bir moleküldür. Aktinin her iki yanına uzanarak ince filamentte sertlik katar. Tropomiyozin, çapraz köprü oluşumunu, aktin ve miyozin arasındaki yarığa fiziksel olarak kenetlenerek etkiler. Böylece Ca^{++} iyonunun bağlanmasını engellemiş olur. İnce filamentte bulunan troponin kompleksi sarkomerin yapısal bütünlüğüne katkıda bulunmasının yanı sıra çapraz köprü oluşumunun derecesini düzenleyen önemli bir bileşendir. Troponin T, troponin kompleksini tropomiyozine bağlar ve kompleksi ince filamentte sabitler. İstirahat koşullarında fosforile troponin I sitozolik Ca^{++}

iyonunun troponin C'ye olan ilgisini azaltır. Bu durum Troponin I ile aktin molekülü arasında daha güçlü bir etkileşim oluşmasını sağlar. Böylece troponin-tropomiyozin bileşiği aktin filamentinin dış oluklarına doğru kayarak aktin-miyozin etkileşiminin bloke olmasına neden olur. Sitozolik Ca^{++} iyonundaki artışla beraber Ca^{++} iyonu troponin C'ye bağlanır. Bu durum troponin I'nın ilgisinin aktin filamentinden troponin C'ye kaymasına neden olur. Aktin molekülü troponin I dengesinin bozulmasıyla birlikte, troponin-tropomiyozin kompleksi yapısal olarak değişir ve aktin-miyozin bağlanma yerinden uzağa doğru kayarak çapraz köprü oluşumuna izin verir. ATP hidrolizi, kalın ve ince filamentlerin birbiri üzerinde kaymasını sağlar (Walker ve spiale 1999).

Gerginliği sağlayan bir kola bağlı oynak başları bulunan miyozin filamentlerinin yanal çıkıntıları, filamentleri kürek çekme hareketine benzer bir şekilde kaydırır. Kollar çektiği zaman miyozinin baş kısımları aktin filamentine yaklaşır ve aktif bölgelerde çapraz köprüler meydana gelir. Çapraz köprü oluşumundan sonra, çapraz köprüdeki menteşe bölgeleri miyozin başının ince filamente doğru dönmesine izin verir. Bağlantıdan sonra miyozin başı yapısal olarak değişir ve ATP hidrolizi gerçekleşir. Miyozinin baş kısmının dönüşü kolu çeker ve aktin filamentinin miyozin filamentine göre hareket etmesine neden olur. Bu durum hem güç oluşumu hem de sarkomerin boyunun kısalmasını sağlar. Çapraz köprü oluşumu ve miyozin başının yapısal değişikliği ATP'nin hidrolizi ve yeni bir ATP molekülünün bağlanmasıyla sonuçlanır. Yeni ATP'nin bağlanması mevcut çapraz köprünün serbest kalmasına ve yeni bir köprünün oluşumuna neden olur. Bu süreçte oluşturulan toplam güç, meydana gelen çapraz köprü sayısının bir fonksiyonudur. Her çapraz köprü oluşumu için bir ATP molekülüne ihtiyaç vardır. Ca^{++} iyonları, kasılma döngüsünü başlatmaya ilaveten çapraz köprü oluşumu kinetiğini miyozin ATPaz etkinliğini değiştirerek etkiler. Bu durum, çapraz köprü oluşum hızındaki artışların (kasılma hızı) temel mekanizmasıdır (Walker ve spiale 1999, Foëx ve Higham 2004).

Çapraz köprü oluşumu döngüsü, Ca^{++} iyonu aktif enerji bağımlı yollarla veya ATP depolarının tüketilmesi ile sitoplazmadan kaldırılana dek devam eder. Ca^{++} iyonu, Na^+/Ca^{++} değiştirici kanal, Ca^{++} ATPaz pompası ve kalmodulin, kalsekstrin gibi Ca^{++} bağlayıcı proteinlerle hücre içinden uzaklaştırılır. Hücre içi Ca^{++} yoğunluğunun düşmesiyle birlikte Ca^{++} iyonunun troponin C'ye olan ilgisi tekrar azalır, troponin I ile aktin molekülü arasındaki etkileşim güçlenir ve troponin-tropomiyozin kompleksi aktin

üzerindeki miyozin bağlanma bölgelerini kapatır. Aktin-miyozin etkileşiminin bloke olmasıyla birlikte gevşeme gerçekleşir. Gevşeme yüksek enerji gerektiren bir süreçtir. Ca^{++} ATPaz pompası ile, hidrolize edilen her bir 1 mol ATP için 2 mol Ca^{++} sarkoplazmik retiküluma geri taşınır. Uyarılma-kasılma eşleşmesinin bu fazındaki değişiklikler miyositin diyastolik performansındaki değişiklikler olarak ortaya çıkar (Walker ve spinale 1999).

2.4. Koroner Kan Akımı ve Miyokard İskemisi

Mitokondrilerin kardiyak hücrelerde hacmin %25-35'lik bir kısmını kaplaması miyokardın enerji metabolizması için oksijene fazlaca bağımlı olduğunun bir göstergesidir. Kalp, enerjisinin hemen hemen tamamını aerobik solunumla elde eder. Kalbin anaerobik kapasitesi oldukça sınırlı olduğundan oksijen kaynağının kesilmesiyle birlikte hızla atmayı bırakır. Kalp normal istirahat koşullarında koroner kan akımıyla kendisine gelen oksijenin yaklaşık %75'ini çeker, dolayısıyla oksijen temininde meydana gelen kısıtlamalara karşı çok hassastır. Miyokardiyal fonksiyon anlık olarak yeterli koroner kan akımına bağımlıdır. Miyokard oksijen talebinin başlıca belirleyicileri miyokardiyal gerginlik, miyokardiyal kasılma ve kalp hızıdır. Normal kalpte, miyokardiyal gerginlik, kasılma veya kalp hızındaki bir artış, koroner arter kan akımı ve oksijen dağıtımını artışı ile eşleşen bir oksijen talebi artışına neden olur. Artan miyokardiyal oksijen talebi ile ortaya çıkan koroner kan akımı artışı, koroner arterlerin çapında ve dolayısıyla vasküler dirençte gerçekleşen değişiklikler ile düzenlenir (Feliciano ve Henning 1999, Tune ve ark. 2002).

Büyük epikardiyal koroner arterler (LAD, Cx, RCA) ve bunların başlıca dalları iletken damarları oluştururlar ve koroner arter hastalığı olmaması durumunda toplam koroner vasküler direncin sadece %5'ine katkıda bulunurlar. Buna karşılık intramiyokardiyal koroner arteriyoller (mikrodolaşım yatağı) koroner vasküler direncin çoğunluğundan sorumludur. Koroner mikrodolaşım yatağı sistol boyunca kasılan miyokard tarafından sıkıştırılır. Bu nedenle sistol sırasında mikrodolaşım yatağında herhangi bir akış gözlenmez. Koroner kan akımı çoğunlukla diyastol sırasında oluşur. Koroner kan akımının gerçekleştiği diyastol süresi büyük önem taşımaktadır (Feliciano ve Henning 1999, Heusch 2008).

Miyokardiyal oksijen tüketiminin belirleyicileri (miyokardiyal gerginlik, miyokardiyal kasılma, kalp hızı) sabitken, bölgesel koroner perfüzyon basıncı geniş bir aralıkta değişkenlik gösterdiği için, normal bir kalpte koroner kan akımını sabit tutan bir mekanizma mevcuttur. Buna otonöregülasyon adı verilir. Perfüzyon basıncındaki azalma veya artış, sırasıyla koroner direnç arterlerinin (subendokardiyal damarlar) çapındaki artış veya azalma ile karşılanır. Böylece koroner kan akımı nispeten geniş bir basınç aralığında perfüzyon basıncından bağımsız olarak korunur. 50 ila 130 mmHg arasındaki perfüzyon basınçlarında koroner kan akımı sabit tutulur. Otonöregülasyon alt limitinden daha düşük basınçlarda akım koroner perfüzyon basıncına bağımlı hale gelir ve subendokardiyal iskemi başlar. Normal hemodinamik koşullar altında istirahat koroner kan akımı ortalama 0,7 ila 1,0 ml/dk/g arasındadır. Subendokardiyal vazodilatasyon ile bu akım dört ila beş kat artırılabilir. Kalbin vazodilatasyona yanıt olarak koroner kan akımını dinlenme değerlerinin üzerine çıkarma kabiliyeti koroner akım rezervi olarak adlandırılmaktadır. Maksimum perfüzyon ve koroner akım rezervi, subendokardiyal perfüzyon için diyastolik süre azaldığında (taşikardi sırasında olduğu gibi) veya diyastolik perfüzyonun sıkıştırıcı etkenleri arttığında (ön yük artışı gibi) düşer. Koroner akım rezervi aynı zamanda oksijen tüketiminin hemodinamik belirleyicilerindeki artışlar (sistolik basınç, kalp hızı, kasılma) ve arteriyel oksijen arzındaki azalmalar da dahil olmak üzere (anemi, hipoksi gibi) istirahat akımını artıran her türlü etken tarafından azaltılır. Taşikardi sırasında akım gereksiniminde bir artış olduğu ve perfüzyon için elverişli süre azaldığından dolayı otonöregülasyon basınç alt limiti yükselir (Canty ve Duncker 2008, Heusch 2008).

Kalp kasında enerji metabolizması için glikoz ve yağ asitleri gibi çoklu yakıt molekülleri kullanılmaktadır. Bazal şartlar altında insan kalbinin kalorik ihtiyaçlarının %35'i karbonhidrat, %5'i ketonlar ve amino asitler, %60'ı ise yağ ile sağlanır. Bunların yanı sıra kalp kası, anaerobik metabolizmanın bir ürünü olan laktik asit de dahil olmak üzere, ortamda mevcut olan besin maddelerini kullanmak üzere metabolik yollarını kolayca değiştirerek farklı koşullara çok çabuk uyum sağlayabilme kapasitesindedir. Özetle, miyokarda yetersiz kan temininin esas tehlikesi besin eksikliği değil, oksijen eksikliğidir. (Marieb ve Hoehn 2006, Barret ve ark. 2010).

Koroner kan akımının kesilmesini takiben doku ve koroner sinüs oksijen içeriği hızlıca düşer. Miyokardın oksijen rezervi iskeminin başlangıcından itibaren hızla

tüketilir ve doku oksijen basıncının 5 mm Hg'nın altına düşmesiyle birlikte oksidatif fosforilasyon durur. Aerobik metabolizma yerine anaerobik glikolizis ana enerji kaynağı haline geçer. Anaerobik metabolizma sonucu artan hidrojen (H^+) seviyesi hücre içi Ca^{++} miktarının yükselmesine neden olur. Hücre içinde artan Ca^{++} miktarı proteaz, fosfolipaz gibi proteolitik enzimleri uyararak miyofibrilleri lizise uğratar. Bu enzimler hücre membran bütünlüğünü bozarak K^+ iyonunun hücre dışına kaybedilmesine, Na^+ , Cl^- , Ca^{++} ve suyun patolojik olarak hücre içinde birikmesine, mitokondri fonksiyon bozukluğuna bağlı ATP üretim eksikliğine ve Ca^{++} iyonunun hücre dışına atılmasında bozukluğa neden olurlar. İskemiye bağlı hücre yıkımında hasarı tetikleyen en önemli etken Ca^{++} iyonunun sitozolde yüksek konsantrasyonda birikmesidir. Bu durum kasılmalara neden olarak aşırı enerji tüketimine ve hücre hasara neden olur. Hücre içi Ca^{++} yüklenmesine neden olan mekanizmalar; a) hücre dışı Ca^{++} düzeyinin sitozole göre daha yüksek olması, b) Na^+/K^+ ATPaz aktivitesi bozulduğu için Na^+ iyonunun hücre dışına atılamamasına bağlı olarak Na^+/Ca^{++} pompasının aktive olması ve böylece Na^+ hücre dışına atılırken Ca^{++} iyonunun hücre içine alınarak sitozolik Ca^{++} düzeyini artırması, c) ATP'nin azalmasına bağlı olarak Ca^{++} ATPaz pompasının çalışmaması ve hücre dışına Ca^{++} atılımının bozulması, böylece sitozoldeki serbest Ca^{++} miktarının artması; ayrıca ATP eksikliğine bağlı olarak Ca^{++} iyonunun sarkoplazmik retikuluma geri taşınmaması, d) mitokondri ve sarkoplazmik retikulumun hasara uğramasına bağlı olarak bu organellerde depolanmış halde bulunan fazla Ca^{++} iyonunun sitozole geçerek Ca^{++} düzeyini artırmasıdır. Ca^{++} iyonunun hasara uğrattığı mitokondrilerde aşırı miktarda süperoksit gibi reaktif oksijen metabolitleri ortaya çıkarak hücre düzeyinde yıkıma neden olurlar. Yüksek hücre içi H^+ ve Ca^{++} seviyeleri boşluklu bağlantıların kapanmasına da neden olarak aksiyon potansiyellerini hasar görmüş hücrelerin ötesindeki miyositlere ulaşmak için alternatif yollar bulmaya iter. Bu durum ölümcül aritmilere neden olabilir (Bilal ve Sarioğlu 1992, Lewin ve ark 1998, Marieb ve Hoehn 2006, Koçer ve ark. 2016).

Kalp kası kısa süreli ya da kısmi iskemilere uyum sağlayabilme kapasitesindedir. Hipoperfüzyon, derece ve süresine bağlı olarak zararlı ya da koruyucu olabilmektedir. Kısa süreli koroner tıkanıklık veya geçici global hipoperfüzyon, miyokardiyal sersemleme (stunning) olarak adlandırılan kasılma işlevi bozukluğuna neden olabilir. Kasılma işlevi perfüzyonun yeniden temin edilmesinden saatler ila günler sonra geri döner. Aksine, uzun süreli bir koroner tıkanıklık öncesinde koronerleri kısa süreli olarak

tıkayıp reperfüze etmek, enfarktüs boyutunu belirgin şekilde azaltan bir durum sağlar. Buna iskemik önkoşullama adı verilir. Sürekli ve genellikle yetersiz koroner akıma neden olan kısmi bir tıkanıklık ise miyokardiyal uyuma (hibernation) olarak adlandırılan kronik, geri döndürülebilir bir kasılma işlevsizliği oluşturabilir. Kısa süreli iskemi, reperfüzyondan sonra dokunun tam olarak geri kazanımıyla ilişkiliyken, uzamış iskemi hücre ölümüne neden olabilir. Hücre ölümünün iki temel tipi apoptoz ve nekrozdur. Miyokardda koroner kan akımının kesilmesiyle birlikte yaklaşık 1 dakika içinde bölgesel kasılma fonksiyonu tamamen kaybedilse de hücre ölümü çok hızlı gerçekleşmez. Miyokard nekrozu en az 15 dakikalık bir iskemi süresi sonrasında gerçekleşir. Nekrozun anahtar mekanizması hücre zarı hasarıdır. Apoptoz kavramı da hücre yaralanması ve ölümün önemli bir modu olarak kabul edilmektedir. Mevcut bilgiler apoptozun anahtar mekanizmasının, nükleozomun iki zincirli kromatin (DNA) kopmalarına neden olan endonükleaz aktivasyonu olduğunu göstermektedir. Apoptozise bağlı hücre ölümü morfolojik olarak hücrenin plazma zarı bozulmadan büzülmesi, biyokimyasal olarak ise kaspaz aktivasyonu ve ayrık çift sarmal DNA kopmaları ile karakterize edilir (Henning ve Olsson 2008, Buja ve Heide 2016).

Dokulara kan akışının yeniden temin edilmesi (reperfüzyon), aerobik metabolizma ve ATP üretimini desteklemek için oksijen ve besin maddesi sağlama ve birikmiş H⁺ iyonlarını yıkayarak hücre dışı pH'ı normalleştirmenin yanı sıra, doku hasarını şiddetlendiren bir bozukluğa da neden olabilmektedir. Buna reperfüzyon hasarı adı verilir. Reperfüzyon hasarının ana araçlarının, iskemi sırasında başlayan ve reperfüzyon sırasında daha güçlü hale gelen hücresel Ca⁺⁺ ve reaktif oksijen türevlerindeki (ROS) artışlar ile ROS üretiminde önemli bir rol oynayan ve aynı zamanda ROS ve Ca⁺⁺ aşırı yükünün olumsuz etkileri için bir hedef olan mitokondriyal işlevsizlik olduğu düşünülmektedir (Lejay ve ark. 2016).

2.5. Miyokardiyal Koruma

Kalp cerrahisi sırasında iskemi, aortik çapraz klemp ile isteğe bağlı olarak tetiklenir ve bu iskemik dönemde miyokardiyal koruma stratejileri uygulanır. Miyokard koruması, operasyon sırasında veya sonrasında iskemi sonrası oluşabilecek miyokard işlev bozukluğunun önlenmesine yönelik yöntemleri içerir. Kalp tüm vücudun %0,5'i ağırlıkta olmasına karşın, vücudun tüm oksijen tüketiminin %7'sini kapsamaktadır. Oksijen tüketim miktarı normotermik vücut sıcaklığında fibrile kalpte en fazladır. Daha

sonra sırayla boş atan kalpte ve durgun haldeki kalpte görülür. 22°C'lik vücut sıcaklığında oksijen tüketiminde %7'lik ek bir azalma olur. Hipotermide oksijen tüketimi en fazla boş atan kalpte, daha sonra fibrile kalpte ve en az durgun haldeki kalpte gerçekleşir. Kalp cerrahisi sırasında hipotermi ile kalbin bazal metabolizma hızı ve oksijen ihtiyacı azaltılır. Miyokardın soğutulması metabolik ihtiyaçları minimuma indirir. Miyokardın oksijen ve substrat ihtiyacı elektromekanik iş yükü ile orantılıdır. Miyokard oksijen tüketiminin yaklaşık %80'i kasılma sırasındaki elektromekanik iş için kullanılmaktadır. İstirahat anında kasılan her 100 gr miyokard dokusu dakikada 10-14 ml oksijen tüketir. Kalbin iş yükü arttıkça oksijen tüketim miktarı da artar. Kalbi diyastolik olarak durdurmak miyokardın oksijen ihtiyacını en aza indirir. Kalp cerrahisi sırasında kardiyopulmoner baypas perfüzyonlarının 24-28°C'ye soğutulması sistemik vücut sıcaklığının düşürülmesi ve miyokardın kalbi durdurucu solüsyonlarla 4-10°C'ye soğutulması en yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biridir (Bilal ve Sarıoğlu 1992, Şenay ve Alhan 2008a).

2.5.1. Kardiyopleji

Kalbin kardiyoplejik solüsyonlarla durdurulması prensibi günümüzde kalp cerrahisi sırasında miyokardiyal koruma için geçerli altın standarttır. İskemik süreç boyunca miyokardın metabolik aktivitesini, dolayısıyla oksijen ihtiyacını en aza indirgeyerek cerraha rahatlamış, hareketsiz bir operasyon sahası olanağı tanıyan gevşek diyastolik bir durum sağlar. Kardiyopleji solüsyonlarının amacı aortaya klemp koyulmasıyla kalp için iskemik süreç başlatıldığında kalbi en kısa sürede durdurmaaktır. Çünkü kalbin atmaya devam etmesi enerji ve substrat depolarınının hızlıca tükenmesine neden olur. Bunun yanı sıra kardiyopleji solüsyonları kalbi iskemi ve reperfüzyon hasarından koruyan maddeler içermektedir. Ayrıca kalbin soğutulmasını da sağlar. Çapraz klemp süresi boyunca aralıklı olarak tekrarlanan kardiyopleji ile miyokardiyal durgunluk devam ettirilir. Anaerobik metabolizma sırasında oluşan asidik son ürünler yıkanarak kalpten uzaklaştırılır (Şenay ve Alhan 2008b).

Kardiyopleji solüsyonları kristalloid ve kan kardiyoplejisi solüsyonları olmak üzere iki ana gruba ayrılır. Kristalloid solüsyonların iki tipi vardır. Birincisi hücreler arası sıvıya benzer şekilde, yüksek ya da normal Na⁺ içeriğine sahip hücre dışı (ekstraselüler) solüsyonlar, diğeri ise sarkoplazmaya benzer şekilde düşük Na⁺ içeriğine sahip hücre içi (intraselüler) solüsyonlardır. Kardiyopleji solüsyonunun hücre içi ya da hücre dışı bir

solüsyon olmasını, yüksek Mg^{++} , K^+ veya diğer katkı maddeleri içeriğine bakılmaksızın Na^+ iyonu içeriğinin düşük ya da yüksek olması belirler. Hücre dışı solüsyonlarla Ca^{++} ve Na^+ gibi hücre dışında yoğun olarak bulunan iyon konsantrasyonlarının idamesi hedeflenirken, hücre içi solüsyonların Na^+ ve Ca^{++} düzeyleri çok düşüktür. Hücre dışı kardiyopleji solüsyonları genellikle çapraz klemp süresi daha kısa olması beklenen vakalarda kullanılır ve miyokardiyal korumayı en uygun hale getirmek için her 15-20 dakikada bir tekrarlanır. Buna karşın hücre içi kardiyoplejiler uzun bir miyokardiyal durgunluk zaman aralığı temin ederler ve özellikle çapraz klemp süresi uzun olan operasyonlarla uyumludurlar (Chambers ve Fallouh 2010, Valooran ve ark. 2016).

Kan veya kristalloid kardiyoplejinin kalbe verilmesinde kullanılan farklı teknikler mevcuttur. Bu teknikler arasında, devamlı-aralıklı infüzyon, antegrad-retrograd ya da selektif ostial perfüzyon ve soğuk-sıcak kardiyopleji gibi uygulamalar yer alır. Cerrahi işlem sırasında aralıklı kardiyopleji uygulamasıyla stabil bir ortam ve kansız, yeterli bir cerrahi görüş sağlanması amaçlanır. Kardiyopleji solüsyonu belirli aralıklarla verilerek, durgun ve hipotermik miyokardın oksijen ve substrat ihtiyacı karşılanır ve iskemik hasara karşı koruma sağlanır. Cerrahi görüş alanının fazla önemli olmadığı operasyonlarda durgun haldeki kalbe devamlı koroner perfüzyon da uygulanabilir. Kardiyopleji solüsyonu devamlı ya da aralıklı şekilde, aort kökünden antegrad olarak verilebilir. Ayrıca baypas grefti yoluyla ya da koroner ostiumlardan direkt olarak antegrad uygulama yapmak da mümkündür. Aort kapak yeterli ve kaçırıyor ise ilk infüzyon (indüksiyon dozu) genellikle aort kökü içine uygulanır. Koroner arter hastalığı, aort yetmezliği gibi durumlarda aort kökünden antegrad olarak verilen kardiyopleji homojen olarak dağılmayabilir. Bu durumda kardiyopleji solüsyonu, koroner sinüs içine yerleştirilen bir kateterden retrograd yolla verilir. Retrograd yol daha çok kollateral dolaşımı zayıf olan kalplerde homojen kardiyopleji dağılımı sağlamak için kullanılmaktadır. Sağ ventrikül ön kısmındaki koroner venöz damarlar koroner sinüse boşalmadığından dolayı, retrograd yolla yapılan kardiyopleji uygulamasının sağ ventriküle dağılımı yetersiz kalabilir. Antegrad infüzyonu tercih eden cerrahlar, retrograd kardiyopleji dağılımının homojen olmadığı ve ekstra kateterin ameliyat sahasını tıkadığı görüşünde iken retrograd kardiyopleji savunucuları aort kökü içinde hava toplanabileceğini ve bu durumun antegrad uygulama sırasında hava embolilerine neden olabileceğini savunmaktadırlar (Doenst ve ark. 2003). Yapılan deneysel bir çalışmada, retrograd kardiyoplejinin heterojen bir perfüzyon sağladığı, sağ ventrikül

miyokardını koruma kabiliyetinin zayıf olduğu, bireyler arasında değiştiği ve retrograd kardiyoplejinin sağladığı miyokard perfüzyonunun normotermik koşullar altında normal miyokard enerji metabolizmasını sürdürmek için gereken dozdan daha düşük olduğu gösterilmiştir (Oriaku ve ark. 2000). Kardiyoplejik solüsyonlar sıcak (37°C), soğuk (4-12°C) veya ılık (28-30°C) şekilde uygulanabilir. Soğuk kardiyoplejik uygulamalarla miyokard yaklaşık 10-20°C arası sıcaklığa getirilerek metabolik hızı azaltılır. Böylece enerji ve oksijen gereksinimi düşürülür. Sıcak kardiyopleji solüsyonları ise genellikle cerrahi işlemin sonunda çapraz klemp kaldırılmadan önce uygulanır (hot shot). Kalbin ısınmasını, koroner kapiller damarlardaki metabolik atıkların temizlenmesini ve reperfüzyon hasarının azaltılmasını sağlar (Şenay ve Alhan 2008b).

Literatürde, kardiyopleji solüsyonlarına eklenen çeşitli substratların miyokardiyal koruma üzerine olan etkilerinin değerlendirildiği bazı deneysel çalışmalar bulunmaktadır. Kardiyopleji solüsyonuna diltiazem, verapamil ve nifedipin gibi Ca⁺⁺ kanal engelleyici ilaçların ilavesi ile kardiyak fonksiyonlarda iyileşme gözlemlendiği, miyokardiyal hasarı gösteren kardiyak enzim düzeylerinde azalma sağlandığı, miyokardiyal lipid peroksidasyonunun azaldığı, buna karşın ATP katabolizması ve glutasyon seviyesinin korunduğu bildirilmiştir. Anjiyotensin dönüştürücü enzim engelleyiciler kaptopril ve lizinoprilin kardiyopleji solüsyonuna ilavesinin miyokardiyal hasarı azalttığı ve tek başına uygulanan kardiyoplejiye göre miyokardiyal koruyucu etkiyi artırdığı belirlenmiştir. Kardiyopleji solüsyonuna deferoksamin, aspartat, glutamat ve albuminin ilave edildiği çalışmalarda da, deferoksaminin endotel fonksiyonunu koruduğu ve miyokard hasarını azalttığı, aspartat ve glutamatın miyositlerin anaerobik enerji üretimine katkıda bulunarak iskemik fazda koruma sağladığı, albuminin ise reperfüzyon hasarına bağlı kardiyak ödem oluşumunu azaltarak kardiyak koruyucu etki gösterdiği bildirilmiştir. Nitrik oksit salınımını artırmak amacıyla kardiyopleji solüsyonuna nitrik oksit prekürsör aminoasidi L-arjininin ilave edilmesinin, ya da reperfüzyon sonrası oluşan oksidatif stresi azaltmak için süperoksit dismutaz ve katalaz gibi antioksidanların ilavesinin miyokardiyal hasarı azalttığı belirlenmiştir (Ağırçöl 2009).

2.5.2. Uyarılma-Kasılma Eşleşmesindeki Miyokardiyal Durdurma Hedef Noktaları

Kardiyopleji solüsyonlarıyla kardiyak durgunluğu çeşitli şekillerde tetilemek için uyarılma-kasılma bağlantısı içindeki özgül süreçler hedeflenir. Uyarılma-kasılma

kademelerindeki bağlantıları önlemek ve miyokardiyal durgunluğu tetiklemek için, çeşitli farmakolojik ajanların etkilemeyi hedeflediği iyonik mekanizmalar iki ana kategoriye ayrılır. Bunlardan ilki hızlı Na⁺ kanallarının aktivitesini engellemek ve aksiyon potansiyelinin başlatılmasını önlemektir. Bu durum iki şekilde sağlanabilir. Bunlar: (i) istirahat membran potansiyelini Na⁺ kanalı aktivasyon eşliğinden uzaklaştırma; (a) hücre dışı hiperkalemi ile (hücre dışı K⁺ yoğunluğunun artırılması) depolarizasyonu tetikleme yoluyla (daha pozitif bir istirahat membran potansiyeli oluşturarak, örn. STH-2), (b) K⁺ kanal açıcılar tarafından (örn. pinasidil ve adenozin) polarizasyon/hiperpolarizasyonun tetiklenmesi ile (istirahat membran potansiyeli değerinde veya bu değere yakın bir membran potansiyeli oluşturarak) ya da (ii) Na⁺ kanal bloke ediciler ile (örn. tetrodotoksin, lidokain, prokain ve esmolol) polarizasyonu tetikleme yoluyla (istirahat membran potansiyeline yakın bir membran potansiyeli oluşturarak) hızlı Na⁺ kanalı aktivasyonunu direkt olarak durdurmaktır (Chambers ve Fallouh 2010).

İkinci etki mekanizması, miyosit kasılmasını önlemek için Ca⁺⁺ ile aktive olan mekanizmaların engellenmesidir. Bu durum üç şekilde elde edilebilir. Bunlar: (i) hipokalsemi (Bretschneider HTK solüsyonunda olduğu gibi hücre dışı Ca⁺⁺ iyonunun sıfır olması), (ii) sarkomlemmal Ca⁺⁺ kanallarının doğrudan bloke edilmesi (yüksek Mg⁺⁺, Ca⁺⁺ kanal engelleyiciler - diltiazem, verapamil, esmolol) ve (iii) direkt miyofilament engellenmesidir (Ca⁺⁺ duyarsızlaştırma - 2,3 butandion monoksim) (Chambers ve Fallouh 2010).

Bunlara ek olarak, çoklu hücrel hedefleri engellemek de mümkündür. Na⁺ ve Ca⁺⁺ kanallarının her ikisinin de direkt olarak bloke edilmesiyle (esmolol), hem aksiyon potansiyelinin iletimi hem de miyosit kasılması önlenebilir (Chambers ve Fallouh 2010).

2.5.2.1. Hızlı Sodyum Kanallarının Engellenmesi

2.5.2.1.1. Hücre Dışı Hiperkalemi (Depolarize Durgunluk)

Hiperkaleminin durgunluk oluşturma ilkesi, daha pozitif bir değere sahip (daha az negatif) yeni bir istirahat membran potansiyeli oluşturmaktır. Tipik olarak hiperkalemik, hipotermik, glikoz içeren, hücre dışı (ekstraselüler), kristalloid veya kan bazlı kardiyopleji solüsyonlarıyla (örn. STH-2) yaklaşık -85 mV olan istirahat membran

potansiyeli yaklaşık -60 mV'ye kadar depolarize edilerek, eşik değeri -70 ila -65 mV olan hızlı Na⁺ kanalları inaktive edilir ve diyastolik durgunluğun gerçekleşmesi sağlanır (depolarize durgunluk). Hızlı Na⁺ kanallarının aktivitesinin durması, başka bir aksiyon potansiyelinin yayılmasını engeller. Bu durumda herhangi bir repolarizasyon da gerçekleşmez. Kardiyoplejik durdurmanın tesis edilmesiyle şiddetli iskeminin karakteristiği olan ATP tüketiminin yanı sıra miyokardiyal oksijen tüketimi de önemli ölçüde azaltılır. Hiperkalemik kardiyopleji solüsyonlarıyla sağlanan hücre dışı yüksek K⁺ yoğunluğunun, 10 ila 30 mmol/L arasında bir güvenlik aralığı vardır. Hücre dışı K⁺ yoğunluğu yaklaşık 10 mmol/L iken membran, voltaj bağımlı Na⁺ kanalının aktivasyon eşiği olan -65 mV'ye depolarize olur. Membranı daha da depolarize eden 30 mmol/L'nin üzerindeki hücre dışı K⁺ düzeylerinde ise membran yaklaşık -35 mV'ye depolarize olarak yaklaşık -40 mV'lik bir eşiğe sahip olan yavaş Ca⁺⁺ kanalını aktive eder. Bu durum miyosit içine doğru Ca⁺⁺ akımına neden olarak özellikle reperfüzyon sırasında Ca⁺⁺ aşırı yüklenmesi, kontraktür ve sonuç olarak miyokard hasarına yol açan bir tablo oluşturur. STH-2'nin K⁺ yoğunluğu 16 mmol/L'dir. Yani yukarıda bahsedilen hücre dışı K⁺ yoğunluğu güvenlik aralığının ortalarına tekabül eder. Dolayısıyla membran potansiyeli STH-2 ile yaklaşık -60 mV'ye kadar depolarize edilerek, hem hızlı Na⁺ kanallarının, hem de yavaş Ca⁺⁺ kanallarının aktivasyon eşiğinden uzak tutulmuş olur. Ancak STH-2'deki bu K⁺ yoğunluğu tarafından tetiklenen membran potansiyellerinde ters etkilere neden olabilecek hücrel iyonik akımlar devam edebilmektedir. STH-2 ile sağlanan hiperkalemik kardiyoplejik durdurma sırasında, membran potansiyeli nispeten depolarize bir seviyede dengelenir (yaklaşık -60 mV). Hücre zarı boyunca uzanan Na⁺ kanallarının çoğu bu membran potansiyelinde hızlı bir şekilde etkisiz hale gelerek aksiyon potansiyeli oluşumu ve yayılımını önler. Ancak söz konusu membran potansiyelinde voltaj kapılı Na⁺ kanallarının bir kısmı açık kaldığı için bir pencere akımı oluşur. Na⁺ kanallarının açık kalmasının nedeni, yaklaşık -85 mV olan istirahat membran potansiyelinin hücre dışı hiperkalemi ile yaklaşık -60 mV'ye depolarize olurken eşik değeri -70 ila -65 mV olan hızlı Na⁺ kanallarının bir kısmını da aktive etmesidir. Dolayısıyla membran hücre dışı hiperkalemi ile -60 mV'ye depolarize edildiğinde Na⁺ kanallarının tümü kapatılmış olmaz. Böylece Na⁺ iyonu söz konusu pencere akımı vasıtasıyla hücre içine akmaya devam eder. Sürekli haldeki bu Na⁺ akımının, -50 mV membran potansiyelinde aktif olan ters mod Na⁺/Ca⁺⁺ değişimini çalıştırarak hücre içi Ca⁺⁺ birikimine neden olduğu düşünülmektedir. Na⁺ pencere

akımı, Ca^{++} pencere akımı vasıtasıyla hücre içi Ca^{++} iyonunun artmasına yol açarak, kalp durgun koşuldayken bile kasılmasına neden olur. Hücre içine doğru Na^+ akımına neden olan Na^+-H^+ değiştirici gibi başka iyonik mekanizmalar da mevcuttur. Oluşan yoğunluk farklarını enerji bağımlı pompalar yoluyla düzeltme girişimleri, kritik enerji bileşiklerinin tüketilmesine neden olarak miyokard derlenmesini geciktirir. Bu nedenle hiperkalemik kardiyopleji solüsyonları hızlı miyokardiyal durdurmayı tetiklemek için en popüler ve en yaygın olarak kullanılan yöntem olsa da, en uygun miyokardiyal korumayı her zaman sağlayamayabilir (Chambers ve Hearse 1999, Habertheuer ve ark. 2008, Chambers ve Fallouh 2010, Govindapillai ve ark. 2013).

2.5.2.1.2. Potasyum Kanal Açıcılar (Hiperpolarize Durgunluk)

ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının açılması, istirahat membran potansiyelinin K^+ denge potansiyeline doğru (yaklaşık -90 mV) kaymasına neden olan artan bir sarkolemmal K^+ akışına neden olur. Bu durum daha negatif bir istirahat membran potansiyeli oluşumunu (hiperpolarizasyon) tetikleyerek, membran potansiyelinin hızlı Na^+ kanalı aktivasyon eşiğinden uzak tutulmasını sağlar. ATP'ye duyarlı K^+ kanallarının açılmasını sağlayan ilaçların yüksek konsantrasyonları (aprikalim, pinasidil, nikorandil gibi) hiperpolarizasyonun devamını sağlayarak miyokardiyal durdurmayı tetikleyebilir. Bir endojen pürin nükleozidi olan adenzinin de 50 μ mol/L konsantrasyonda miyokardiyal durdurmayı tam olarak tetiklediği ve membran K^+ geçirgenliğini artırarak istirahat membran potansiyelinden yaklaşık 12 mV daha fazla bir hiperpolarizasyona neden olduğu gösterilmiştir. Adenzin reseptörü tarafından aktiveştirilen bir K^+ kanalı vasıtasıyla etki ettiğinden dolayı K^+ kanal açıcılara benzer etkilere sahiptir (Chambers ve Fallouh 2010).

Membran potansiyelinin istirahat potansiyeline yakın veya daha negatif olduğu, polarize veya hiperpolarize bir halde kalbin elektromekanik olarak durmasını sağlamamanın bir takım avantajları vardır. Membranlar arası iyon yoğunluğu farkları istirahat membran potansiyelinde dengelenir. Bu durum iskemi sırasında ortaya çıkan iyon dengesizliklerini önler. Bunun sonucu olarak az sayıda pompa veya kanal aktif hale gelir ve metabolik talep ihmal edilebilir. Böylece miyokardın yüksek enerjili fosfat depoları korunmuş olur. Bununla birlikte Na^+ ve Ca^{++} kanalları bu istirahat potansiyellerinde kapalı olduğundan, Na^+ ve Ca^{++} iyonlarının hücre içine doğru akımlarının ortadan kaldırılması veya en aza indirilmesi birincil öneme sahiptir.

Böylece hücre içine doğru Na^+ veya Ca^{++} akımı ve aşırı yüklenme olasılığı azaltılır (Chambers ve Hearse 1999).

2.5.2.1.3. Sodyum Kanal Engelleyiciler (Polarize Durgunluk)

Tetrodotoksin, prokain ve lidokain gibi ilaçlar istirahat membran potansiyeline yakın bir membran potansiyeli oluşturarak hızlı Na^+ kanalı aktivasyonunu direkt olarak durdurur ve polarize durgunluğu tetiklerler. Na^+ kanalının doğrudan engellenmesi, aksiyon potansiyelinin voltaja bağlı olarak etkinleşen hızlı Na^+ girişi tarafından tetiklenen depolarizasyonunu önlemenin etkili bir yoludur. Tetrodotoksin, Na^+ kanalının etkili ve seçici bir engelleyicisidir. Hücre dışı yüzeyin yakınındaki Na^+ kanal reseptörlerine bağlanır ve bu nedenle etkisi kolayca tersine çevrilebilir. Oldukça toksik olmasından dolayı sadece deneysel olarak kullanılmakta, kardiyoplejik bir ajan olarak klinikte kullanılamamaktadır. Bununla birlikte prokain ve lidokain gibi lokal anestetik etkilere sahip ajanlar, klinikte tek başına veya diğer ajanlarla birlikte kardiyak durgunluk oluşturmak için yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Tetrodotoksinin aksine, bu ajanlar Na^+ kanalının hücre içine yakın reseptörlerine bağlanarak daha uzun süreli bir etkinlik sağlarlar (Chambers ve Fallouh 2010).

2.5.2.2. Kalsiyum İle Aktive Olan Mekanizmaların Engellenmesi

2.5.2.2.1. Hipokalsemi

Hücre dışı (ekstraselüler) bir perfüzyon solüsyonundan Ca^{++} iyonunun tamamen çıkarılması L-tipi Ca^{++} kanallarından hücre içine Ca^{++} girişini etkin bir biçimde önleyerek, sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} iyonunun tetiklediği Ca^{++} salınımını engeller. Bu durum miyofilamentlerin uyarılma-kasılma eşleşmesini ortadan kaldırarak kalbi diastolde durdurur (Chambers ve Fallouh 2010).

Bretschneider HTK solüsyonu (Custodiol HTK), hücre dışı yüksek K^+ yoğunluğu kaynaklı miyokariyal durdurmaya alternatif, hücre içi (intraselüler) bir kardiyopleji solüsyonudur. Kalbin Bretschneider HTK solüsyonuyla durdurulması, membran dengeleyicisi olarak kullanılan düşük Na^+ (12 mmol/L) ve prokainin (7,4 mmol/L) sıfır Ca^{++} ile kombine edilmesiyle tetiklenir. Ayrıca düşük hücre dışı Na^+ , hızlı Na^+ kanalı aracılığıyla aksiyon potansiyelinin başlangıcındaki hızlı Na^+ akımını zayıflatır. Bu durum membran potansiyelini istirahat membran potansiyeli değerine yakın tutarak

polarize bir durgunluk sağlar. Bununla birlikte sıfır Ca^{++} ihtiva eden bu solüsyon, düşük Na^+ /yüksek Mg^{++} yoğunluğu ve hipoterminin etkisi ile azaltılmış olmasına karşın, kalsiyum paradoksunu tetikleme potansiyeline sahiptir. Ca^{++} iyonunun kardiyoplejik solüsyonlardan çıkarılması, kardiyopleji solüsyonunun uygulandığı Ca^{++} içermeyen dönemde Na^+/Ca^{++} değiştirici kanalı aracılığıyla Ca^{++} iyonunun hücre dışına çıkmasına ve hücre içi Na^+ yüklenmesine, reperfüzyon aşamasında Ca^{++} içeren solüsyonlarla perfüzyon sağlandığında ise hücre içi aşırı Ca^{++} yüklenmesine neden olur. Bu durum kontraktüre, boşluklu bağlantıların ve interkale disklerin gevşemesi gibi şiddetli yapısal hasara yol açar. Buna kalsiyum paradoksu adı verilir. Bretschneider HTK solüsyonu her ne kadar sıfır Ca^{++} içeren bir solüsyon olarak anılsa da, içeriğinde eser miktarda da olsa Ca^{++} iyonu bulunmaktadır. Bu durum kalsiyum paradoksunu önleyici etmenlerden birisidir (Chambers ve Hearse 1999, Chambers ve Fallouh 2010).

2.5.2.2.2. Kalsiyum Kanal Engelleyiciler

L-tipi Ca^{++} kanalının bloke edilmesi Ca^{++} akışında bir düşüşe neden olarak sarkoplazmik retikulumdan Ca^{++} iyonunun tetiklediği Ca^{++} salınımını engeller ve kardiyak fonksiyonu durdurur. Bu durum çeşitli yollarla elde edilebilir. Hücre dışı yüksek Mg^{++} konsantrasyonları, Ca^{++} iyonuyla yer değiştirmek suretiyle doğal bir L-tipi Ca^{++} kanal engelleyicisi olarak görev yaparak miyokardiyal durdurmayı tetikleyebilir. Mg^{++} iyonu, K^+ iyonundan daha az etkili olmasına ve miyokardiyal durdurmayı tetiklemek için daha yüksek hücre dışı konsantrasyonlara ihtiyaç duymasına rağmen bir kardiyoplejik ajan olarak görev yapabilir. Nitekim daha önce, 1972'de Kirsch solüsyonunda olduğu gibi, Mg^{++} konsantrasyonu 160 mmol/L olan, fakat aynı zamanda yüksek konsantrasyonda Na^+ kanal engelleyici prokain de içeren (11 mmol/L) bir kardiyoplejik ajan olarak kullanılmıştır (Chambers ve Fallouh 2010).

L-tipi Ca^{++} kanalını özel olarak hedefleyen ve bu kanalın engelleyicisi olarak işlev gören verapamil, diltiazem ve nifedipin gibi ilaçlar, yüksek konsantrasyonlarda tek başlarına kardiyoplejik ajanlar gibi davranabilir ve miyokardiyal durdurmayı, koruyuculuğu hiperkalemik kardiyopleji ile karşılaştırılabilir düzeyde tetikleyebilirler. Bununla birlikte bu ajanlar genellikle, L-tipi Ca^{++} kanallarına olan yüksek ilgilerine bağlı olarak uzun süreli negatif inotropik etkilere sahiptirler ve etkilerinin geri döndürülebilirliği hiperkalemi ile görülenden daha yavaştır (Chambers ve Fallouh 2010).

2.5.2.2.3. Direkt Miyofilament Engellenmesi

Ca^{++} iyonunun Ca^{++} kanalı vasıtasıyla sarkolemmal seviyedeki etkisini engellemeye alternatif bir yöntem de, hücre içinde Ca^{++} iyonunun miyofilamentlerin kasılması üzerine olan doğrudan etkisini engellemektir. Bu durum, aktin ve miyozin arasında kuvvet üreten çapraz köprü oluşumunu engelleyerek miyofibrillerin duyarsızlaşmasını sağlayan 2,3-butandion monoksim ile tetiklenebilir (Chambers ve Fallouh 2010).

Miyozin molekülünün başları aktin filamanına bağlanarak çapraz köprüler meydana getirir, hareket eder ve daha sonra ayrılırlar. Milyonlarca miyozin başının bu hareketi, kuvvet üretimine ve kasların kısılmasına neden olur. Bağlanma, kuvvet üretimi, ayrılma ve yeniden birleşme olaylarının tekrar eden işleyişi çapraz köprü döngüsü olarak adlandırılır. Her bir çapraz köprü döngüsü bir ATP molekülü gerektirir. Çapraz köprü döngüsü Ca^{++} iyonu kasılabilir aparata bağlandığında başlatılır. Kasılabilir aparatın bu Ca^{++} geçişini engelleyebilen 2,3 butandion monoksim, Ca^{++} varlığında dahi kasılma aktivitesini tamamen bastırarak miyokard enerji talebini önemli ölçüde azaltabilme kapasitesindedir (Vahl ve ark. 1995).

2.5.2.3. Çoklu Hücrel Hedeflerin Engellenmesi

Yüksek esmolol konsantrasyonları (yaklaşık 1 mmol/L) kalbi diyastolde durduran kardiyoplejik bir ajan olarak işlev görür. Esmololün milimolar konsantrasyonları, L-tipi Ca^{++} kanallarını ve hızlı Na^{+} kanallarını inhibe ederek belirgin bir negatif inotropi, aksiyon potansiyeli iletiminin önlenmesi ve diyastolik polarize bir durgunluğun tetiklenmesine neden olur (Chambers ve Fallouh 2010).

2.6. Pediyatrik Kalp Cerrahisinde Miyokardiyal Koruma

2.6.1. İmmatür ve Olgun Miyokard Arasındaki Fizyolojik Farklılıklar

İmmatür ve yetişkin miyokard arasındaki birçok farklılık arasında, pediyatrik kalp cerrahisinin güvenli bir şekilde yürütülmesi için özel dikkat gerektiren, immatür kalpteki iskemi toleransı, kasılma işlevinin düzenlenmesi ve diğer özelliklerin anlaşılmasında önemi olan bazı özgül farklılıklar vardır (Doenst ve ark. 2003).

Yenidoğan kalbinde miyokard kütesinin %30'u kasılabilir doku içerirken, olgun miyokarda bu oran %60'tır. İmmatür miyokard daha az mitokondriye sahiptir ve

oksidatif kapasitesi daha düşüktür. Substrat metabolizması açısından erişkin miyokardında ATP üretiminin %90'a kadar olan kısmının yağ asitlerinin oksidasyonundan elde edildiği görülürken, yenidoğan kalbinin ana substratı glikozdur. Olgun miyokardla karşılaştırıldığında normal immatür miyokardın iskemiye karşı toleransı daha fazladır. Çünkü immatür miyokardın glikojen depoları yetişkin kalbine göre daha yüksektir ve glikoz anaerobik olarak daha uzun süre kullanılabilir (Turkoz 2013).

Ca^{++} metabolizması açısından bakıldığında immatür kalplerde Ca^{++} metabolizmasının olgunlaşmamış olduğu görülür. Sarkoplazmik retikulum yetersiz gelişmiştir ve Ca^{++} depolama kapasitesi düşüktür. Ca^{++} yoğunlukla dış ortamdan hücre içine doğru gerçekleşen akımla sağlanır. Bu fark immatür miyokardın iskemi sonrası Ca^{++} aşırı yüklenmesine çok daha fazla tepki vermesine neden olur. Yenidoğanlarda kullanılan normal ya da yüksek Ca^{++} yoğunluğu içeren kardiyopleji solüsyonlarının zararlı etkilerini tanımlayan birçok rapor bulunmaktadır. Bu nedenle immatür miyokardın korunması için kullanılan çoğu kardiyopleji solüsyonunun normal yoğunluğun altında bir Ca^{++} içeriği vardır (Schlensak 2005).

Birçok enzim sistemi büyüyen organizmalarda tam olarak gelişmemiştir. Kalpte, iskemi toleransı bağlamında ilişkili olduğu düşünülen iki enzim sistemi vardır. Bunlardan ilki, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon redüktaz gibi enzimleri içeren antioksidan savunma sistemidir. Bu enzim sistemi serbest radikalleri temizler ve hücreleri bunların zararlı etkilerinden korur. Belirli bir iskemi periyodunun ardından reperfüzyon sırasında serbest radikal oluşumunun önemli derecede artması nedeniyle, antioksidan savunma sisteminin olmaması kalbin serbest radikal hasarına normalden daha yatkın olmasına neden olur. Diğer enzim plazma zarına bağlanan ve adenosin monofosfatın adenezine reaksiyonunu katalizleyen 5'-nükleotidazdır. Yenidoğanda iskemi sırasında ATP tüketimi 5'-nükleotidaz aktivitesinin düşük olması nedeniyle daha yavaş gerçekleşmektedir (Doenst ve ark. 2003).

Hipoksik yenidoğan kalbi yetişkinlere kıyasla iskemiye daha duyarlıdır. İnfantlarla karşılaştırıldığında, çocuklarda çok daha az reperfüzyon hasarı ve daha iyi klinik sonuçlar görülür. Siyanotik kalp kusurlarında antioksidan savunma sistemi azalır. İskemik önkoşullama yenidoğan kalplerinde etkisizdir. Fizyolojik olarak, immatür miyokard düşük ventriküler esnekliğe, daha az ön yük rezervine, azalmış katekolamin

duyarlılığına, maksimum adrenerjik uyarılara karşı daha az inotropik rezerve sahiptir ve anestetik ajanlara daha fazla negatif inotropik yanıt verir. Pediatrik hastalarda kardiyak çıktı (output) kalp hızı ve sinüs ritmine daha bağımlıdır. Ard yükteki artış belirgin bir hemodinamik bozulma meydana getirir (Turkoz 2013).

2.6.2. Pediatrik Miyokardiyal Korumada Kullanılan Kardiyoplejik Solüsyon ve Teknikler

Pediatrik hasta grubunda, hipoksi veya diğer fizyolojik değişiklikler (basınç/hacim aşırı yükü) oldukça yaygındır. Hipoksik stres altındaki kalplerin iskemiye toleransı daha azdır ve kardiyoplejik koruma yöntemindeki değişikliklere karşı daha hassastırlar. Pediatrik kardiyak cerrahide kullanılan kardiyopleji solüsyonlarının çoğu, yetişkin kardiyak tecrübelerden türetilmiştir. Bununla birlikte, yapısal, fonksiyonel ve metabolik farklılıklar göz önüne alındığında, yetişkin kardiyopleji stratejilerinin pediatrik hastalara uyarlanması temelde mantıksız ve potansiyel olarak zararlıdır (Allen 2004a).

Günümüzde pediatrik kalp cerrahisinde kullanılan birçok farklı kardiyopleji solüsyonu ve yöntemi vardır. Bunlar, kullanılan solüsyonun tipi (hücre içi veya hücre dışı), dilüsyon oranı (kristalloid veya kan kardiyoplejisi), uygulama yönü (antegrad veya retrograd), uygulama sıklığı (tek doz veya aralıklı dozlar şeklinde), uygulama sıcaklığı (hipotermik, ılık, normotermik) ve dozaj gibi açılardan farklılık gösterirler. Kardiyoplejinin, kasılabilir bileşenleri diyastolik olarak durdurma, elektriksel aktiviteyi sona erdirmeye, metabolik aktiviteyi azaltma, dokulara aralıklı olarak oksijen sağlama (özellikle kan kardiyoplejisi ile), asit-baz dengesini koruma, yüksek ozmotik basıncı sürdürme, reperfüzyonu modifiye etme, düşük toksisiteye sahip olma ve etkisinin geri döndürülebilir olması gibi avantajları vardır. Tüm kardiyoplejik solüsyonların bileşiminin altında hızlı durdurma sağlama, hipotermi, substratlar, uygun pH ve membran dengelemesi gibi temel ilkeler yatar (Turkoz 2013).

Pediatrik kalp cerrahisinde kristalloid ve hiperkalemik kan kardiyoplejisi tekniklerinin her ikisi de yaygın olarak kullanılmaktadır. Yetişkin hastalarda kan kardiyoplejisi kullanımı baskın iken, kristalloid kardiyopleji pediatrik hasta grubunda daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Araştırmaların çoğunda kan ve kristalloid kardiyopleji arasında miyokardiyal koruma açısından çok fazla fark bulunmadığı

görülmektedir (Allen 2004b). Kristalloid kardiyoplejinin, ucuzluk, uygulama kolaylığı ve tek bir uygulamanın kalbi uygun bir şekilde durdurmak için yeterli olması gibi avantajları varken, kan kardiyoplejisinin daha fizyolojik olma, oksijen taşımını için hemoglobinin kullanılması, metabolik substratlar ve fizyolojik tamponlar içermesi, fizyolojik ozmotik basınç sağlama, daha az hemodinüsyona neden olma ve oksijen serbest radikal temizleyicileri içermesi gibi özellikleri avantajları arasında gösterilebilir (Turkoz 2013).

Pediyatrik miyokardın korunmasında Ca^{++} yoğunluğunun önemli bir yeri vardır. Çünkü Ca^{++} iyonunun yüksek seviyeleri iskemi ve reperfüzyon sırasında hücre hasara neden olur. Klinik uygulamalarda baypas devresindeki pH, hemodilüsyon, sıcaklık, K^+ ve sistemik Ca^{++} seviyelerindeki değişkenlik nedeniyle, genellikle kardiyopleji iyonize Ca^{++} yoğunluğunda geçici değişiklikler meydana gelir. Bu nedenle iskemik yenidoğan miyokard başlangıçta öngörülenden daha yüksek ya da daha düşük kardiyoplejik Ca^{++} düzeylerine maruz kalma riski altındadır ve bu da Ca^{++} aracılı hasar riskini artırabilir. Herhangi istenmeyen bir geçici Ca^{++} artışının pediyatrik miyokard korumasındaki önemi daha fazladır. Çünkü olgunlaşmamış miyositler yetişkinlere kıyasla belirli bir Ca^{++} yüküyle başa çıkmada daha az beceriklidirler. Hücresel Ca^{++} girişini engelleyen Mg^{++} ilavesi, yüksek kardiyoplejik Ca^{++} yoğunluklarından kaynaklanan hasarı önleyebilir. Mg^{++} , hücresel membrandan Ca^{++} girişini engelleme yoluyla hücre içi Ca^{++} düzeylerini ayarlayabilme yeteneğindedir ve aynı zamanda sarkolemmal membran bağlanma yerlerinden Ca^{++} iyonunu uzaklaştırır. Ancak bu durum, ATP üretiminde düşüşü de beraberinde getiren, oksidatif fosforilasyon bağlantısının kesilmesine neden olabilecek mitokondriyal Ca^{++} alımını da önler. İskemi sonrası Ca^{++} girişi, Mg^{++} iyonunun reperfüzyon sırasında Ca^{++} ile yer değiştiren Na^+ akımını önlemesinden dolayı daha da sınırlandırılır (Allen 2004b).

Pediyatrik açık kalp cerrahisinde kardiyopulmoner baypas sırasında miyokard koruması için STH-2 hücre dışı kristalloid kardiyopleji solüsyonu (Plegisol) yaygın olarak kullanılmaktadır. Kristalloid kardiyopleji solüsyonları, kardiyoplejik durdurmayı hızlı etkili Na^+ kanallarının veya Ca^{++} iyonu ile aktive olan mekanizmaların engellenmesi yoluyla gerçekleştirirler. Hiperkalemi, STH-2 ve bunun modifikasyonlarında olduğu gibi hızlı etkili Na^+ kanallarını engellemek için kullanılır.

STH-2 kristalloid kardiyopleji solüsyonu, miyokardı korumak için her 30 dakikada bir verilmelidir (Korun ve ark. 2013).

Ca^{++} ile aktive olan mekanizmalar hipokalsemik solüsyonlar tarafından engellenebilir. Bretschneider HTK solüsyonu (Custodiol) 1970'lerde Bretschneider ve arkadaşları tarafından tanımlanmış çok düşük Na^{+} ve Ca^{++} içeriğine sahip, hücre içi iyon yoğunluklarını temel alan (intraselüler) kristalloid bir kardiyopleji solüsyonudur. Bretschneider solüsyonunun tek bir yüksek dozu miyokardı uzun süre korumak için yeterlidir. Liu ve ark. (2008) pediyatrik kalp cerrahisinde Bretschneider solüsyonunun tek bir dozunun 2 saatten fazla bir iskemi süresine kadar miyokard koruması için yeterli olduğunu göstermiştir. Tek doz kardiyopleji stratejisinin sunduğu kolaylıklar, operasyonun akışının kesintiye uğramaması ve daha da önemlisi çapraz klemp süresinin buna bağlı olarak kısalmasıdır. Bretschneider solüsyonunun kalbi koruyucu etkisi, histidin asidik metabolitleri uzaklaştırarak anaerobik glikolizin etkinliğini artırması, ketoglutaratın reperfüzyonda oksidasyon için uygun bir ortam yaratarak enerji üretimini artırması (krebs döngüsünde aracı olarak görev yapması ve NAD'ın bir öncüsü olması), triptofanın hücre zarını dengelemesi ve mannitolün hücre ödemi azaltması ile ilişkilidir. Bretschneider solüsyonu ile yapılan tek bir doz perfüzyonun (40-50 ml/kg) kardiyopulmoner baypas devresine geri çekilmesi, hemodinamik göstergeleri etkileyecek şekilde hemodilüsyona ve hiponatremiye neden olur. Bu nedenle uygulamada Bretschneider kardiyopleji solüsyonu genellikle cerrahlar tarafından ototransfüzyon sistemine çektilir. Miyokardın reperfüzyonundan önce, hiponatremi yüksek yoğunlukta sodyum klorür (% 10 NaCl) ile düzeltilmelidir (Liu ve ark. 2008).

Del Nido kardiyopleji solüsyonu, diyastolik durdurmayı 180 dakikaya kadar uzun bir süre temin edebilme kapasitesi bulunan hücre dışı (ekstraselüler) içerikli bir kardiyopleji solüsyonudur (Charette ve ark. 2012). Del Nido ve ark. tarafından, konjenital kalp cerrahisi sırasında neonatal kalplerde kullanmak üzere ideal bir kardiyopleji solüsyonu araştırması ile tasarlanmış ve geliştirilmiştir (Matte ve Del Nido 2012). Del Nido kardiyopleji solüsyonu Ca^{++} içermeyen, hücre dışı, lidokain ve Mg^{++} ile modifiye edilmiş depolarize edici bir ajandır. İskemik durdurma sırasında membran hiperpolarizasyonunun miyokardiyal metabolik ihtiyaçları düşürmesi ve sonuç olarak miyokardiyal korumayı artırması prensibi Del Nido kardiyopleji solüsyonunun temelini oluşturur. İçeriğinde bulunan lidokain (Na^{+} kanal engelleyeci), miyosit membranını belli

bir seviyeye kadar polarize eder ve hücrede Na^+ ve Ca^{++} birikimini engelleyerek hiperkalemik depolarize durdurmanın olumsuz etkilerini ortadan kaldırır. Ayrıca solüsyondaki magnezyum sülfat (MgSO_4) içeriği, çapraz klempin alınması sırasında hücre içi Ca^{++} aşırı yüklenmesini azaltarak özellikle Ca^{++} taşıma yeteneği olgunlaşmamış olan pediyatrik kalplerde ek bir koruma sağlar. Del Nido solüsyonunun ileri sürülen bir diğer avantajı da kullanımı sonrası hiperglisemi oluşmamasıdır (Charette ve ark. 2012). Del Nido solüsyonu orijinal olarak tek doz, hacmen bir birim kan ve dört birim kristalloid olacak şekilde, antegrad tarzda, 8-12°C sıcaklıkta verilir. Del Nido kardiyoplejisinin rutin bileşenleri: potasyum klorür (KCl), mannitol, sodyum bikarbonat (NaHCO_3) ve magnezyum sülfattır (MgSO_4). Yüksek K^+ içeriği hareketsiz, gevşek bir kalp sağlarken, diğer bileşenler miyokardiyal ödem, Ca^{++} akışı, miyokardiyal kontraktür, reperfüzyon aritmileri ve hücre içi asidoz ile mücadele etmeyi amaçlar. Del Nido solüsyonunun ayırt edici bileşenleri baz solüsyonu olan Plasmalyte ve membran dengeleyici ajan olan %1 Lidokain'dir (Matte ve Del Nido 2012).

Tekrarlanan sıcak kan kardiyoplejisinin (normotermik) pediyatrik ve neonatal kalp cerrahisinde güvenilir ve etkili olduğu gösterilmiştir. Sıcak kardiyoplejinin soğuk kardiyoplejiye göre en önemli avantajı miyokarda tüm enzimatik aktivasyonu sürdürmesi ve ATP sentezinin daha etkin olmasıdır. Dezavantajı ise sürekli verilme ihtiyacı (kalp sıcak olduğundan kardiyopleji verilmesinin kesilmesi ile hızla ATP seviyesinin düşmesi) ve hipotermik kardiyoplejideki gibi, verilmediği aralıkların (20 dk.) güvenli olmamasıdır. Normotermik kardiyoplejinin kesilmesi veya yetersiz dağılımı, anaerobik metabolizma ve sıcak iskemik hasarı tetikleyebilir. Bu sorundan kaçınmak için ılık kan kardiyoplejisi (29°C) kullanımı öne sürülmüştür. Bu tekniğin miyokard metabolik aktivitesini engellemeden, anaerobik miyokardiyal laktat ve asit salınımını azalttığı bildirilmiştir. Kalp sıcaklığının 37°C'den 29°C'ye düşürülmesi kardiyopleji kesildiğinde veya homojen olmaması durumunda iskemik hasara karşı bir tampon görevi görür (Hayashida ve ark. 1998, Kıralı 2006, Durandy ve Hulin 2007).

Sıcak veya ılık kan kardiyoplejisi bağlamında, konsantre durdurucu ajanlar ile minimal olarak seyreltilmiş oksijenlenmiş kan (mikropleji), kardiyoplejik araç olarak standart 4:1 kan-kristalloid dilüsyonuna alternatif bir teknik olarak öne sürülmüştür. Mikropleji, miyokardiyal durdurmayı sağlamak için yüksek doz veya düşük doz K^+ ile karıştırılmış soğuk veya sıcak oksijenlenmiş kandan oluşur. Mini-kardiyopleji konsepti,

standart 4:1 seyreltme oranına kıyasla oldukça iyi belgelenmiş avantajlara sahiptir. Bunlar; (1) daha fazla sayıda kırmızı kan hücresinin, hemoglobinin oksijene olan ilgisinin azalmasıyla birlikte (oksihemoglobin ayrışma eğrisinin sağa kayması) dokulara oksijen arzını iyileştirmesi, (2) aşırı sıvı yükünün sınırlandırılması nedeniyle kan hacmi kontrolünün iyileştirilmesi, (3) elektrikle çalışan basit bir pompanın daha karmaşık kan/kristalloid karıştırma cihazlarının yerine geçmesinin sağladığı pratiklik ve (4) kan/kristalloid karıştırıcı cihazlar, çeşitli biyokimyasal katkı maddeleri ve ultrafiltre veya hücre koruyucu (cell saver) gibi sıvı uzaklaştırıcı cihazlar ile ilgili masrafların ortadan kaldırılmasının sağladığı maliyet etkinliği olarak sıralanabilir (Menasché 1996, Hayashida ve ark. 1998).

2.6.3. Dünya Geneline Pediyatrik Kalp Cerrahisinde Kullanılan Kardiyopleji Teknikleri

Dünya genelindeki pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinde çeşitli miyokardiyal koruma teknikleri kullanılmaktadır. Kotani ve ark.'nın (2013) kuzey Amerika'daki Konjenital Kalp Cerrahları Topluluğu üyesi tüm doktorların %46'sının katılımıyla gerçekleştirdikleri anket araştırmasının sonuçlarına göre, ankete katılan cerrahların %86'sının kan temelli kardiyopleji solüsyonlarını tercih ettiği görülmektedir (%38 del Nido solüsyonu, %32 kliniğe özgü solüsyonlar, %11 STH-2, %5 mikroplejik solüsyonlar). Cerrahlar tarafından tercih edilen kristalloid kardiyopleji türleri Custodiol® HTK (%7), STH-2 (%5) ve kliniğe özgü solüsyonlardan (%2) oluşmaktadır. Soğuk kardiyopleji (<10°C) %93'lük bir oranla en sık tercih edilen tekniktir ve hot shot ankete katılan tüm cerrahların %21'i tarafından kullanılmaktadır. Modere hipotermik kardiyopulmoner baypas uygulaması (26°-30°C) yenidoğan ve bebeklerde, çocuk ve ergenlere kıyasla daha yaygın olarak görülmektedir. En yaygın olarak antegrad uygulamaların yapıldığı bildirilmiştir (% 89). Kardiyopleji dozları arasındaki daha uzun zaman aralıklarının del Nido ve Custodiol® HTK solüsyonlarını kullanan cerrahlar ile ilişkili olduğu ve bu solüsyonların aortik çapraz klemp süresinden bağımsız olarak tek bir doz şeklinde uygulandığı tespit edilmiştir.

Güncel klinik uygulamaları belirlemek amacıyla Amerikan Ekstrakorporeal Teknoloji Topluluğu'nun içindeki iki komite olan Uluslararası Kanıta Dayalı Perfüzyon Uygulamaları Birliği ve Pediyatrik Perfüzyon Komitesi'nin dünya çapında yürüttüğü, Harvey ve ark. (2012) tarafından yayınlanan internet tabanlı bir anket araştırmasının sonuçlarına göre, merkezlerin %68'i yüksek K⁺ içeren depolarizan kardiyoplejik

solüsyonları kullanmaktadır. Miyokard koruması için hiperpolarizan (Custodiol® HTK) veya modifiye depolarizan (del Nido) solüsyonları tercih eden merkezlerin oranı ise %32'dir. Del Nido kullanımı kuzey Amerika'da (%32), Custodiol® HTK kullanımı ise Avrupa'da (%31) diğer kıtalara oranla daha yaygındır. Kardiyopleji uygulamaları en sık olarak 4/1 oranında (kan/kristalloid), tek gidişli silindirik (roller) pompalar yoluyla yapılmaktadır. Orta ve güney Amerika'da diğer kıtalardan farklı olarak merkezlerin yaklaşık %50'si, uygulamaları basınç torbası (pressure cuff) ile yaptığını bildirmiştir. Buna ek olarak cerrah tarafından bir enjektör ile kardiyoplejinin direkt olarak verilmesi tekniği en yüksek oranla yine bu bölgede yapılmaktadır (%14). Okyanusya'da kardiyoplejik solüsyonun uygulanmasında, %80'ini tek gidişli, %20'si ise devridaim sistemli olan silindirik pompalar kullanılmaktadır.

Itoh ve ark.'nın (2012) Japonya'daki 70 konjenital kalp cerrahisi merkezindeki perfüzyonistlerle elektronik posta yoluyla gerçekleştirdiği anket araştırmasının sonuçlarına göre (katılım oranı %76), merkezlerin %58'i kristalloid kardiyopleji solüsyonlarını, %32'si ise kan kardiyoplejisi solüsyonlarını kullanmaktadır. Geri kalan %10 kristalloid ve kan kardiyoplejisi solüsyonlarının her ikisini de tercih etmektedir. Sıcak (normotermik) kan kardiyoplejisi uygulayan merkez bulunmamaktadır. Kardiyopleji solüsyonu infüzyon sıcaklığı merkezlerin % 46'sında 0-5°C, % 24'ünde 5-10°C, % 13'ünde 10-15°C, % 7'sinde 15-20°C ve % 3'ünde 20-28°C şeklindedir.

Ungerleider (2004) tarafından yayınlanan, Konjenital Kalp Cerrahları Topluluğu'nun tüm üyelerine gönderilen ve 2003 Amerikan Göğüs Cerrahisi Derneği ile 2004 Göğüs Cerrahları Topluluğu'nun toplantılarında gerçekleştirilen anketlerin yanıtlarının derlendiği makaleye göre, Konjenital Kalp Cerrahları Topluluğu üyelerinin kristalloid kardiyopleji solüsyonlarından kan kardiyoplejisi solüsyonlarına doğru geçiş yaptığı görülmüştür. Kardiyopleji uygulamasının, elle ya da yerçekimi sistemlerinden ziyade silindirik pompalar ile yapıldığı bildirilmiştir. Hiçbir üyenin tipik yenidoğan ameliyatlarını kardiyopleji kullanmadan gerçekleştirmediği, bunun yanı sıra aortik tıkkama süresi 30 dakikayı aşan operasyonlarda kardiyoplejinin yalnızca bir kez mi yoksa çoklu aralıklarla mı verileceği konusunda ayrıldıkları görülmüştür. Retrograd kardiyopleji tekniğinin bazı üyeler tarafından ara sıra kullanıldığı, ancak düzenli olarak kullanan hiçbir üyenin bulunmadığı bildirilmiştir.

Literatürde ülkemiz pediatrik kalp cerrahisi kliniklerinin kardiyopleji

uygulamalarıyla ilgili herhangi bir araştırma bulunmamaktadır. Literatürdeki bu açığın giderilmesiyle birlikte, pediyatrik kalp cerrahisindeki miyokard koruyucu stratejilerin ülkemiz kliniklerindeki güncel bir profilinin oluşturulması sağlanacaktır. Böylece pediyatrik kalp cerrahisi profesyonelleri ulusal uygulamalarla ilgili bir referans elde edecek, ayrıca dünyadaki genel uygulamalarla kıyas yapabileceklerdir. Bu durum farkındalık oluşumu sağlayarak daha etkin hasta uygulamalarının önünü açabilir.



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması, Türkiye’deki pediatrik kalp cerrahisi kliniklerinde kullanılan kardiyopleji uygulamalarının aydınlatılması amacıyla tasarlanmış, tanımlayıcı tipte bir anket araştırmasıdır.

3.1. Araştırmanın Evreni

Araştırmanın evrenini Türkiye’de pediatrik kalp cerrahisi yapılan kamu, özel ve üniversite hastaneleri oluşturmaktadır. Tarafımızca, Türkiye genelinde pediatrik kalp cerrahisi yapılan 30 merkez tespit edilmiştir. 30 merkezin 26’sındaki (%86,6) perfüzyonistlere ulaşılmış ve kliniklerde aktif olarak çalışan toplam 75 pediatrik kalp cerrahisine ait güncel uygulamalar tespit edilmiştir.

3.2. Araştırma Soruları

Araştırmada yanıtlanması amaçlanan sorular şunlardır:

1. Ülkemizdeki pediatrik kalp cerrahisi merkezlerinin demografik özellikleri (kamu, özel veya üniversite hastanesi olarak dağılımları, ameliyat sayıları, görev yapan cerrah ve perfüzyonist sayıları) nelerdir?
2. Ülkemizdeki pediatrik kalp cerrahisi merkezlerinde hasta yaş gruplarına göre (neonatal, infant, çocuk, adölesan) tercih edilen kardiyopleji stratejileri (kardiyopleji tipi, dilüsyon oranı, kardiyopleji ve sistemik soğuma sıcaklığı, topikal soğutma ve hot shot kullanımı, uygulama yönü, dozaj) nelerdir?

3.3. Veri Toplama Yöntemi

Araştırmada veri toplama aracı olarak kullanılan 14 soruluk anket formu (Ek 1), Kotani ve ark.’nın 2013 yılında sonuçlarını yayınladıkları, Kuzey Amerika’daki pediatrik kalp cerrahisi kliniklerinin kardiyopleji uygulamaları anket çalışmasından, araştırmacının izni alınarak (Ek 2) uyarlanmıştır. Basılı anket formları 3-6 Kasım 2016 tarihleri arasında yapılan Türk Kalp-Damar Cerrahisi Kongresi’ne katılan, pediatrik kalp cerrahisi ameliyatlarında aktif olarak görev yapan perfüzyonistlere dağıtılmış, katılımcılardan demografik bilgiler ve kliniklerinde kullanılan pediatrik kardiyopleji teknikleri ile ilgili soruları cevaplandırmaları istenmiştir. Ankette kardiyopleji formülasyonları, dozaj ve uygulama ve perfüzyon stratejileri üzerine yoğunlaşmıştır.

Konjenital kalp cerrahisine giren hasta yaş gruplarının çeşitliliğinden dolayı, kardiyopleji tekniğine ilişkin sorular yaş gruplarına göre kategorilendirilmiştir. Cevapları standardize etmek için, katılımcılardan soruları, kardiyoplejik durdurma gerektiren, ancak tipik olarak dolaşımsal durdurmaya (sirkulator arest) ve ek bir miyokardiyal koruma planına ihtiyaç duyulmayan belli başlı vakalar için değerlendirmeleri istenmiştir. Anketteki yaş ve önerilen prosedür kategorileri şunlardır: kompleks bir düzeltme ameliyatına giren (örn: trunkus arteriozus) neonatanlar (<30 gün), kompleks bir düzeltme ameliyatına giren (örn: TOF) infantlar (1-6 ay arası), kompleks bir düzeltme ameliyatına giren (örn: mitral kapak tamiri) çocuklar (6 ay-6 yaş arası) ve kompleks bir düzeltme ameliyatına giren (örn: mitral kapak replasmanı) adölesanlar (6-18 yaş arası). Analizleri kolaylaştırmak için, kardiyopleji solüsyonları da del Nido, Custodiol, Plegisol (St. Thomas), mikropleji ve özel (kliniğe özgü solüsyonlar) olmak üzere 5 grupta kategorilendirilmiştir.

Kongrede ankete katılan perfüzyonistler ve Perfüzyonistler Derneği aracılığıyla, kongreye katılmayan diğer pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinde çalışan perfüzyonistlerin iletişim bilgilerine ulaşarak, anketin sonlanım tarihi olan 18 Aralık 2016 tarihine kadar (31 Ekim-18Aralık), elektronik posta ya da telefon görüşmesi yoluyla geriye kalan kliniklerin verileri de toplanmıştır.

3.4. Etik Onayı

Araştırma, Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19/10/2016 tarih ve 18-07 nolu onayı ile gerçekleştirilmiştir (Ek 3). Araştırmanın amacı, verilerin ne amaçla kullanılacağı ve gönüllülüğe ilişkin konular, basılı olarak dağıtılan ve elektronik posta yoluyla gönderilen anket formlarının ilk sayfasında yer alan Gönüllü Bilgilendirme Formu'nda (Ek 4) anlatılmıştır. Anketi telefonda yanıtlayan kişilere Gönüllü Bilgilendirme Formu'ndaki bilgiler sözel olarak anlatılmıştır. Kongrede, basılı anketleri dolduran katılımcılara onam formları imzalatılmış, anketi telefon görüşmesi ya da elektronik posta yoluyla cevaplayan katılımcıların da sözel onamları alınmıştır.

3.5. Verilerin Değerlendirilmesi

Ankette, görev yapılan kliniğin adı ve kamu, özel ya da üniversite hastanesi olma durumu, bir yıl içindeki ortalama pediyatrik açık kalp vaka sayısı, klinikteki aktif

pediyatrik kalp cerrahisi sayısı ve klinikteki aktif pediyatrik perfüzyonist sayısı gibi demografik bilgilere ilişkin değişkenler ile yaş gruplarına göre pediyatrik açık kalp ameliyatlarında kullanılan kardiyopleji solüsyonu tipi (del Nido, Custodiol, Plegisol, mikropleji, kliniğe özel, diğer) ve her bir solüsyonu kullanan cerrah sayısı, kullanılan kardiyopleji solüsyonu tipine göre kan/kristalloid oranı (1/1, 2/1, 3/1, 4/1, 1/4, >60/1, sadece kristalloid, diğer), kullanılan kardiyopleji tipine göre indüksiyon sıcaklığı (<5°C, 6°-10°C, 11°-20°C, 21°-30°, >31°C), hasta yaş gruplarına göre kullanılan sistemik soğuma sıcaklıkları (<18°C, 19°-20°C, 21°-25°C, 26°-30°C, 31°-35°C, 36°-37°C), kullanılan kardiyopleji tipine göre topikal soğutma, hot shot kullanımı durumu ve kullanan cerrah sayısı, kardiyopleji uygulama yönü (antegrad, retrograd, antegrad/retrograd kombine), kullanılan kardiyopleji tipine göre indüksiyon dozu (5 ml/kg, 10 ml/kg, 15 ml/kg, 20 ml/kg, 25 ml/kg, 30 ml/kg, 35 ml/kg, 40 ml/kg), kullanılan kardiyopleji tipine göre idame doz (5 ml/kg, 10 ml/kg, 15 ml/kg, 20 ml/kg, 25 ml/kg) ve kullanılan kardiyopleji tipine göre dozlar arası zaman aralığı (10 dk, 20 dk, 30 dk, 40 dk, 50 dk, 60 dk, >60 dk) gibi kardiyopleji tekniğine ilişkin değişkenler toplanmıştır. Kliniğinde pediyatrik açık kalp cerrahisi yapılmayan perfüzyonistlere anket uygulanmamıştır.

Anket cevapları Microsoft Excel (Microsoft® Office, 2010 Proofing Tools©, Microsoft Corporation, Redmond, USA) programı kullanılarak derlenmiştir. Ankete katılanlar anket formu doldurmuş, doldurulan anketlerdeki veriler Excel sayfasına aktarılmıştır. Pediyatrik kalp cerrahilerine ait kardiyopleji uygulamalarına ilişkin veriler tablo haline getirilmiş ve sonuçlar yüzde olarak ifade edilmiştir. Yüzde olarak ifade edilen verilerde toplam cerrah sayısı (n=75) payda olarak kullanılmıştır.

3.6. Araştırmanın Kısıtlamaları

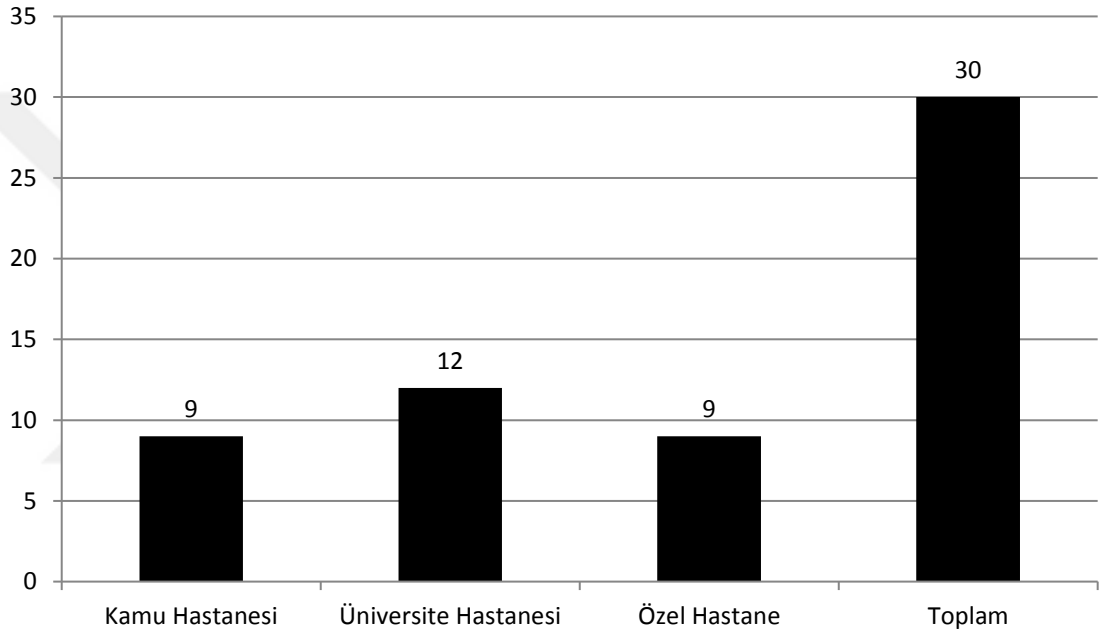
Araştırma sırasında pediyatrik kalp cerrahisi merkezlerinin tespit edilmesinde her ne kadar bölgesel perfüzyonistlerin desteği alındıysa ve mevcut imkanlarla tüm merkezlere ulaşılmaya çalışıldıysa da, tespit edemediğimiz pediyatrik kalp cerrahisi yapılan merkezler olabilir. Hali hazırda ülkemizdeki pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinin sayısını ve yerini gösteren bir liste mevcut değildir. Bunun yanı sıra, tespit edilebilenler içinden 2 merkez çeşitli gerekçelerle araştırmaya katılmayı reddetmiş, 2 merkezde çalışanların telefon ya da elektronik posta bilgilerine ise, anketin veri toplama zamanı olan 31 Ekim-18 Aralık 2016 tarihleri arasında ulaşamamıştır. Kendilerine

sosyal medya uygulamaları aracılığıyla ulaşılmaya çalışıldıysa da sonuç alınamamıştır. Bu noktada, mevcut araştırma verilerinin tüm evreni yansıtmadığının tarafımızca belirtilmesi önemlidir. Araştırma verileri sadece ankete cevap veren merkezlere ait uygulama modellerini yansıtmakta olup, cevap vermeyen merkezlerin uygulamalarına ilişkin bir bilgi sağlayamamaktadır.

Bu anket araştırması, ülkemiz genelindeki pediatrik kalp cerrahisi kliniklerinde kullanılan kardiyoplejik uygulamaların bir profilinin oluşturulması ve uzmanların farklı uygulamalar hakkında fikir edinmesi amacıyla yapılmıştır. Kardiyak işlev ve sağ kalım gibi hasta sonuçları toplanmamış ve kardiyopleji stratejisinin hasta sonuçları üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir. Miyokardiyal korumanın etkinliğinin objektif olarak belirlenmemesi, stratejiler arasında karşılaştırma yapılması olanağını kısıtlamaktadır. Bu çalışma, araştırmaya katılan merkezlerdeki tüm cerrahların, eşdeğer ve tatmin edici bir miyokard koruması elde ettiklerini varsaymaktadır.

4. BULGULAR

Ankete, ülke genelinde tarafımızca tespit edilen 11 ildeki (İstanbul 11, Ankara 6, İzmir 4, Gaziantep 2, Adana 1, Antalya 1, Bursa 1, Erzurum 1, Eskişehir 1, Kayseri 1, Kocaeli 1) 30 pediyatrik kalp cerrahisi merkezi içerisinde (Şekil 2), pediyatrik vakalarda aktif olarak görev yapan 26 perfüzyonist katılmıştır (26 merkez, Ek 5). Toplam 2 merkeze, anket bilgilerinin toplanması ve incelenmesi için planlanan süre içerisinde (31 Ekim-18 Aralık) ulaşılamamıştır; 2 merkez ise ankete katılmayı reddetmiştir. Ankete katılım oranı %86,6 olarak gerçekleşmiştir.



Şekil 2: Türkiye’de pediyatrik açık kalp cerrahisi yapılan merkezlerin kurumlara göre dağılımı

4.1. Ankete Katılan Pediyatrik Kalp Cerrahisi Merkezleri İle İlgili Bulgular

Ankete katılan pediyatrik açık kalp cerrahisi yapılan merkezlerin 7’sini sağlık bakanlığına bağlı kamu hastaneleri (%26,9), 12’sini üniversite hastaneleri (%46,2) ve 7’sini özel hastaneler (%26,9) oluşturmuştur. Bu merkezlerde bir yıl içinde yapılan pediyatrik açık kalp ameliyatı yaklaşık sayısı, katılımcılar tarafından ortalama olarak 211 ve toplamda 5505 olarak bildirilmiştir (Tablo 2). Ankete katılan merkezlerde, pediyatrik vakalarda aktif olarak görev yapan toplam cerrah sayısı 75, perfüzyonist sayısı ise 73 olarak tespit edilmiştir. Bu cerrahların %29,3’ü kamu (22 cerrah), %46,7’si üniversite (35 cerrah), %24’ü özel (18 cerrah); perfüzyonistlerin ise %28,7’si kamu (21

perfüzyonist), %52,1'i üniversite (38 perfüzyonist) ve %19,2'si özel (14 perfüzyonist) hastanelerde çalışmaktadır.

Tablo 2: Bir yıl içindeki pediyatrik açık kalp ameliyatı yaklaşık sayılarının ankete katılan hastanelere göre dağılımı

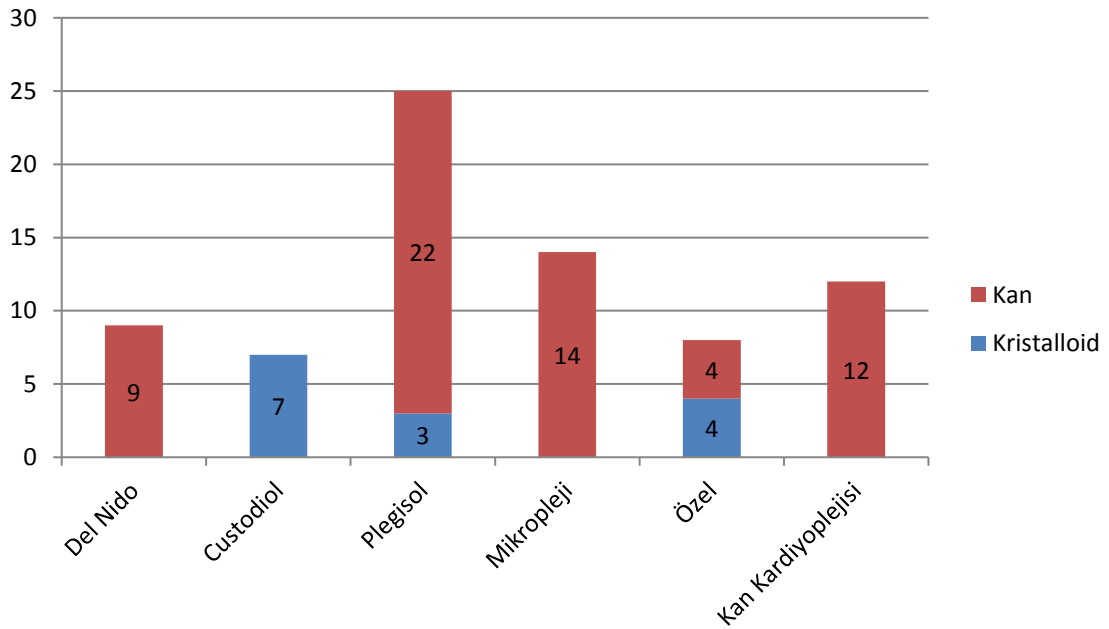
Hastane	Yaklaşık Pediyatrik Vaka Sayısı / 1 Yıl	%
Kamu Hastaneleri	1235	22,4
Üniversite Hastaneleri	2345	42,6
Özel Hastaneler	1925	35
Toplam	5505	100

4.2. Ankete Katılan Pediyatrik Kalp Cerrahisi Merkezlerinde Kullanılan Kardiyopleji Solüsyonları ve Perfüzyon Stratejileri İle İlgili Bulgular

Analizlerin kolaylaştırılması ve sonuçların tek tip hale getirilmesi amacıyla, katılımcılardan kliniklerinde kullandıkları kardiyopleji stratejileri ile ilgili soruları, ankette yer alan çeşitli yaş gruplarına ait (neonatan, infant, çocuk, adölesan) vaka senaryolarına göre cevaplandırmaları, cerrahlara göre değişen farklı uygulamaları da bildirmeleri istenmiştir. Ancak, ankete katılan pediyatrik açık kalp cerrahisi merkezlerinde kardiyopleji tipi seçimi ve uygulama yöntemlerinde, yaş grupları ve vaka tipine göre bir ayrımın yapılmadığı görülmüştür. Genel olarak kliniklerde tüm yaş grupları ve vakalar için sabit bir prosedürün uygulandığı ve klinikteki tüm cerrahlar tarafından aynı yöntemlerin benimsendiği, az sayıda merkezde (3 merkez) kardiyopleji tipi seçiminde cerrahlara göre farklı tercihlerin bulunduğu bildirilmiştir.

4.2.1. Kardiyopleji Tipleri

Ankete katılan 26 merkezdeki toplam 75 cerrahtan, kan bazlı kardiyopleji solüsyonlarını tercih edenlerin sayısı 61 (%81,3), kristalloid bazlı solüsyonları tercih edenlerin sayısı 14 (%18,7) olarak belirlenmiştir (Şekil 3). En yaygın olarak kullanılan solüsyon 10 farklı merkezdeki 25 cerrah (%33,3) tarafından kullanılan St. Thomas Hastanesi No:2 (Plegisol) solüsyonudur. Bunu 14 cerrahla (%18,7) mikropleji solüsyonu (6 merkez), 12 cerrahla (%16) hiperkalemik kan kardiyoplejisi (Buckberg) solüsyonu (3 merkez), 9 cerrahla (%12) del Nido solüsyonu (4 merkez), 8 cerrahla (%10,7) kliniğe özgü solüsyonlar (4 merkez), ve 7 cerrahla (%9,3) Bretschneider HTK (Custodiol) solüsyonu (2 merkez) izlemektedir.



Şekil 3: Ankete katılan merkezlerde cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonu tipleri

4.2.2. Dilüsyon Oranları

4 kısım kan 1 kısım kristalloid ve >60:1 (kan:kristalloid) dilüsyon oranları, anket sonuçlarına göre en çok tercih edilen solüsyonlar olan St. Thomas (Plegisol) ve mikropleji kullanan cerrahlar tarafından 12 klinikte (Plegisol 4:1→6 merkez, mikropleji >60:1→6 merkez) yaygın bir biçimde kullanılmaktadır (Tablo 3). Ayrıca, 4:1 kan:kristalloid dilüsyon oranına sahip hiperkalemik kan kardiyoplejisi kullanan cerrah sayısı da oldukça fazladır (3 merkez). Bununla birlikte del Nido kardiyopleji solüsyonu

1:4 ve 1:5 dilüsyon oranlarında (1:4→3 merkez, 1:5→1 merkez), Plegisol solüsyonu 1:4 dilüsyon oranında (2 merkez), kliniğe özel solüsyonlar 1:1 ve 4:1 dilüsyon oranlarında (1:1→1 merkez, 4:1→1 merkez) kullanılmaktadır. Custodiol solüsyonunu kanla beraber kullanan herhangi bir merkez bulunmamaktadır. Custodiol solüsyonu 2 merkezde, Plegisol solüsyonu 2 merkezde ve kliniğe özel solüsyonlar 2 merkezde olmak üzere, sadece kristalloid olarak uygulanmaktadır.

Tablo 3: Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre dilüsyon oranları (kan: kristalloid)*

Solüsyon↓	1:1	2:1	3:1	4:1	1:4	1:5	>60:1	Sadece Kristalloid
Del Nido	-	-	-	-	6	3	-	-
Custodiol	-	-	-	-	-	-	-	7
Plegisol	-	-	-	14	8	-	-	3
Mikropleji	-	-	-	-	-	-	14	-
Özel	2	-	-	2	-	-	-	4
Kan Kardiyoplejisi	-	-	-	12	-	-	-	-
Toplam	2	-	-	28	14	3	14	14

* Her bir hücredeki rakamlar, söz konusu dilüsyon oranını tercih eden cerrahların toplam sayısını göstermektedir.

4.2.3. Kardiyopleji Sıcaklıkları

Ankete katılan merkezlerdeki cerrahların büyük bir kısmı (%72) soğuk kardiyopleji (<10°C) kullanmaktadırlar (Tablo 4). Del Nido, Custodiol kullanan cerrahların tamamı ve Plegisol kullanan cerrahların geneli soğuk uygulamaları tercih ederlerken, mikropleji, kan kardiyoplejisi ve kliniğe özel solüsyon kullanımında, farklı merkezlerde sıcak, ılık ve soğuk uygulamalara yer verildiği görülmektedir.

Tablo 4: Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre indüksiyon sıcaklıkları*

Solüsyon↓	<5°C	6°-10°C	11°-20°C	21°-30°C	>31°C
Del Nido	9	-	-	-	-
Custodiol	-	7	-	-	-
Plegisol	10	11	2	2	-
Mikropleji	-	6	2	4	2
Özel	4	2	-	2	-
Kan Kardiyoplejisi	5	-	2	-	5
Toplam	28	26	6	8	7

* Her bir hücredeki rakamlar, söz konusu kardiyopleji sıcaklıklarını tercih eden cerrahların toplam sayısını göstermektedir.

4.2.4. Sistemik Soğuma Sıcaklıkları

Ankete katılan 26 merkezin 17'sinde (50 cerrah), hastaları soğutmada yaş grubu ve vaka tipine göre bir ayırım gözetmeksizin tüm vakalarda aynı uygulamalar söz konusu olurken, diğer 9 merkezdeki cerrahların (25 cerrah), ankette önerilen yaş gruplarına özgü vaka senaryolarına göre farklı uygulamalarda buldukları, ankete katılanlar tarafından bildirilmiştir.

Buna göre, neonatanlarda 4 merkezdeki toplam 11 cerrah (%14,7) derin hipotermi kullanırken (<20°C), 11 merkezdeki 32 cerrah (%42,7) ılımlı hipotermi (26°-30°C) ve 8 merkezdeki 26 cerrah (%34,6) hafif hipotermi (31°-35°C) kullanmayı tercih etmektedir (Tablo 5). İnfant yaş grubunda, neonatan yaş grubuna benzer şekilde cerrahların %14,7'si derin hipotermi kullanırken (4 merkez→11 cerrah), %36'sı ılımlı hipotermi (10 merkez→27 cerrah) ve %41,3'ü hafif hipotermi (9 merkez→31 cerrah)

kullanmaktadır. Çocuk ve adölesan yaş gruplarında, iki yaş grubunda da aynı olmak üzere, 25°C'nin altındaki sıcaklıkların kullanılmadığı, tüm yaş gruplarında normotermiyi tercih eden 1 cerrah hariç cerrahların tamamının ılımlı (%48, 13 merkez→38 cerrah) ve hafif hipotermi (%50,6, 12 merkez→36 cerrah) kullandıkları görülmektedir.

Tablo 5: Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından yaş gruplarına göre uygulanan sistemik soğuma sıcaklıkları*

Yaş Grupları →	Neonatan	İnfant	Çocuk	Adölesan
<18°C	3	3	-	-
19°-20°C	8	8	-	-
21°-25°C	5	5	-	-
26°-30°C	32	27	36	36
31°-35°C	26	31	38	38
36°-37°C	1	1	1	1
Toplam	75	75	75	75

* Her bir hücredeki rakamlar, söz konusu vücut sıcaklıklarını tercih eden cerrahların toplam sayısını göstermektedir.

4.2.5. Topikal Soğutma ve Hot Shot Kullanımı

Miyokardın topikal olarak soğutulması ankete katılan merkezlerdeki tüm cerrahların %64'ü tarafından tercih edilmektedir (20/26 merkez). Topikal soğutmanın en sık kullanımının Plegisol solüsyonu ile birlikte olduğu görülmektedir (7 merkezdeki

17 cerrah). Bunu sırasıyla, Del Nido (4 merkezdeki 9 cerrah) ve Custodiol (2 merkezdeki 7 cerrah), kliniğe özel solüsyonlar (3 merkezdeki 5 cerrah), mikropleji (3 merkezdeki 5 cerrah) ve kan kardiyoplejisi (1 merkezdeki 5 cerrah) solüsyonları takip etmektedir (Tablo 6).

Hot shot tüm merkezlerdeki cerrahların %42,6'sı tarafından kullanılmaktadır (13/26 merkez). Hot shot'ın en sık kullanımının kan kardiyoplejisi solüsyonu ile (3 merkezdeki 12 cerrah), daha sonra sırasıyla Plegisol (5 merkezdeki 9 cerrah), Del Nido (2 merkezdeki 4 cerrah), mikropleji (1 merkezdeki 3 cerrah), Custodiol (1 merkezdeki 2 cerrah) ve kliniğe özel solüsyonlar (1 merkezdeki 2 cerrah) ile birlikte olduğu görülmektedir (Tablo 6).

Tablo 6: Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre topikal soğutma ve hot shot kullanımı*

Solüsyon↓	Topikal Soğutma	Hot Shot
Del Nido	9 / 9 (%100)	4 / 9 (%44,4)
Custodiol	7 / 7 (%100)	2 / 7 (%28,5)
Plegisol	17 / 25 (%68)	9 / 25 (%36)
Mikropleji	5 / 14 (%35,7)	3 / 14 (%21,4)
Özel	5 / 8 (%62,5)	2 / 8 (%25)
Kan Kardiyoplejisi	5 / 12 (%41,6)	12 / 12 (%100)
Toplam	48 / 75 (%64)	32 / 75 (%42,6)

* Yüzdeler, tek bir hücredeki cerrahların oranını ifade etmektedir.

4.2.6. Kardiyopleji Uygulama Yönü

Ankete katılan 26 merkezdeki 75 cerrahtan 52'si (%69,3) yalnızca antegrad yoldan kardiyopleji uygulamayı tercih ederken (18 merkez), 23 cerrah (%30,7) hem antegrad hem retrograd kardiyopleji uygulamalarını kullanmaktadır (8 merkez). Sadece retrograd yolu kullanan cerrah bulunmamaktadır.

4.2.7. İndüksiyon ve İdame Dozları

Ankete katılan merkezlerdeki cerrahların %56'sının en yaygın olarak kullandıkları indüksiyon kardiyopleji dozu 20 ml/kg'dır (15 merkez). Diğer cerrahlar 5 ile 30 ml/kg arasında değişen indüksiyon dozlarını tercih etmektedirler. Kliniğe özel solüsyon kullanan 1 merkezdeki 2 cerrah, indüksiyon dozunu hasta vücut ağırlığına göre değil, vücut yüzey alanına göre hesaplanan dozda vermektedir (180 cc/m²/dk x 2 □ 15ml/kg). Ankete katılan cerrahlar tarafından en çok tercih edilen solüsyon olan Plegisol kullanan 25 cerrahın 19'u, ikinci en çok tercih edilen solüsyon olan mikropleji kullanan 14 cerrahın 9'u ve Del Nido solüsyonu kullanan 9 cerrahın tamamı 20 ml/kg'lık indüksiyon dozunu tercih etmektedir (Tablo 7).

Tablo 7: Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre indüksiyon dozları *

Solüsyon↓	5 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg	20 ml/kg	25 ml/kg	30 ml/kg	35 ml/kg	40 ml/kg
Del Nido	-	-	-	9	-	-	-	-
Custodiol	-	-	2	-	-	5	-	-
Plegisol	-	2	2	19	-	2	-	-
Mikropleji	2	-	3	9	-	-	-	-
Özel	-	-	4	-	-	4	-	-
Kan Kardiyoplejisi	-	5	-	5	-	2	-	-
Toplam	2	7	11	42	-	13	-	-

* Her bir hücredeki rakamlar, söz konusu indüksiyon dozlarını tercih eden cerrahların toplam sayısını göstermektedir. Özel solüsyon kullanan iki cerrah vücut yüzey alanına dayalı hesaplanan dozaj kullanmaktadır.

Kardiyopleji idame dozları, ankete katılan merkezlerdeki cerrahlar tarafından genellikle indüksiyon dozunun yarısı şeklinde uygulanmaktadır. En sık kullanılan idame doz 10 ml/kg'dır (%52). Custodiol kullanan 2 merkezdeki 7 cerrah, Del Nido solüsyonu kullanan 3 merkezdeki 6 cerrah, Plegisol kullanan 1 merkezdeki 2 cerrah ve kliniğe özel solüsyon kullanan 1 merkezdeki 2 cerrahın idame doz kullanmadığı, tek doz kardiyopleji uygulamasını tercih ettiği bildirilmiştir (Tablo 8). Kardiyopleji indüksiyon dozunu vücut yüzey alanına göre hesaplanan dozda veren, özel solüsyon kullanan 2 cerrah, idame dozunu da aynı şekilde uygulamaktadır (180 cc/m²/dk x 1 □ 5 ml/kg).

Tablo 8: Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre idame dozlar*

Solüsyon↓	5 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg	20 ml/kg	25 ml/kg	İdame kullanmayan
Del Nido	-	3	-	-	-	6
Custodiol	-	-	-	-	-	7
Plegisol	3	20	-	-	-	2
Mikropleji	5	9	-	-	-	-
Özel	4	2	-	-	-	2
Kan Kardiyoplejisi	5	5	2	-	-	-
Toplam	17	39	2	-	-	17

* Her bir hücredeki rakamlar, söz konusu indüksiyon dozlarını tercih eden cerrahların toplam sayısını göstermektedir. Özel solüsyon kullanan iki cerrah vücut yüzey alanına dayalı hesaplanan dozaj kullanmaktadır.

4.2.8. Dozlar Arası Zaman Aralıkları

Kardiyoplejinin 20 dk'da bir idame doz şeklinde tekrarlanması, %38,6'lık oran ile ankete katılan merkezlerdeki cerrahlar tarafından en çok tercih edilen yöntemdir. Bunu %29,3 ile 30 dk ve %22,7 ile 60 dk'nın üzerindeki uygulamalar izlemektedir (Tablo 9). Custodiol kullanan 2 merkezdeki 7 cerrah, Del Nido solüsyonu kullanan 3 merkezdeki 6 cerrah, Plegisol kullanan 1 merkezdeki 2 cerrah ve kliniğe özel solüsyon kullanan 1 merkezdeki 2 cerrahın, çapraz (cross) klemp süresine bakmaksızın yalnızca tek doz kardiyopleji kullandıkları bildirilmiştir. İndüksiyon ve idame dozlarını vücut yüzey alanına göre hesaplanan dozda veren, özel solüsyon kullanan 2 cerrah, kardiyopleji dozları arasında süreyi değil, kalp ısısını baz almaktadır. Ankete katılan tüm cerrahlar arasında doz aralıkları karşılaştırıldığında, del Nido ve Custodiol solüsyonlarını uygulayan cerrahların, St. Thomas (Plegisol), özel, kan kardiyoplejisi ve mikroplejik gruplara kıyasla dozlar arasında daha uzun zaman aralıklarını kullandıkları görülmektedir.

Tablo 9: Ankete katılan kliniklerdeki cerrahlar tarafından tercih edilen kardiyopleji solüsyonlarına göre dozlar arası zaman aralıkları*

Solüsyon↓	10 dk	20 dk	30 dk	40 dk	50 dk	60 dk	>60 dk	Kalp ısısına göre
Del Nido	-	-	-	-	-	3	6	-
Custodiol	-	-	-	-	-	-	7	-
Plegisol	-	4	19	-	-	-	2	-
Mikropleji	-	11	3	-	-	-	-	-
Özel	-	2	-	2	-	-	2	2
Kan Kardiyoplejisi	-	12	-	-	-	-	-	-
Toplam	-	29	22	2	-	3	17	2

* Her bir hücredeki rakamlar, söz konusu zaman aralıklarını tercih eden cerrahların toplam sayısını göstermektedir. Özel solüsyon kullanan iki cerrah doz tekrarında kalp ısısını baz almaktadır.

5. TARTIŞMA

Literatürde, dünya genelindeki pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinin uygulamalarını yerel, bölgesel ve uluslararası perspektifte belgeleyen birçok araştırma bulunmaktadır (Itoh ve ark. 2012, Kotani ve ark. 2013, Harvey ve ark. 2012). Bu anket araştırmaları, bölgelerdeki uygulama farklılıklarını ortaya koymakta ve kalp ekipleri için bir referans sağlamaktadır. Ülkemizdeki pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinin uygulamalarını ortaya koyan bu tarz çalışmalara literatürde rastlanılmamaktadır. Mevcut tez araştırmamızda bu eksikliği gidermek adına, açık kalp cerrahisi ameliyatlarında miyokardiyal koruma için altın standart olan kardiyopleji kullanımının, ülkemiz pediyatrik kalp merkezlerindeki farklı ve güncel uygulamalarının ortaya konulması amaçlanmıştır.

Uygulama anketleri uygulamalardaki belirli fikir birliği alanlarına ilişkin bilgi sağlasalar da bu fikir birliği alanları, bunların kanıta dayalı veya en iyi uygulamalar olduğu anlamına gelmemektedir. Bu noktada uygulama anketlerinin kanıta dayalı bilgi ve klinik uygulamalar arasındaki boşlukların belirlenmesinde yararlı bir araç olduğu söylenebilir. Bunun yanı sıra anket araştırmaları, eksik örnekleme ve katılımcıların anket sorularını yanlış yorumlamasından dolayı iki büyük hata kaynağı oluşturabilmektedir. Bunlardan ilki örnekleme hatasına (seçim biası-selection bias) neden olurken, diğeri klinik uygulamaları ya da katılımcı görüşlerini doğru bir şekilde yansıtmayan sonuçların ortaya çıkmasına (bilgi toplama biası-information bias) neden olmaktadır. Her iki hata türü de yanıtlardan uygun olmayan çıkarımlar yapılmasına sebep olabilmektedir (Groom ve ark. 2005). Mevcut araştırmamızın evrenini Türkiye’de pediyatrik kalp cerrahisi yapılan kamu, özel ve üniversite hastaneleri oluşturmuştur. Örneklemeyle ilişkin hataları azaltmak için tüm pediyatrik merkezlerin araştırılmasına gayret edilmiştir. Bununla birlikte Türkiye’de pediyatrik kalp cerrahisi yapılan merkezlerle ilgili herhangi bir liste bulunmadığından dolayı, merkezlerin tespiti için sahada aktif olarak çalışan perfüzyonistlerden bölgesel olarak bilgi edinildiyse de gerçek bir payda belirlenememiş olabilir. Merkezlerle irtibatın sağlanması ve ankete katılımların teşvik edilmesi için bölgesel perfüzyonistlerden yardım alınması, ayrıca katılmayanlara elektronik posta yoluyla peş peşe birçok davet gönderilmesi yanıt oranını artırmıştır (%86,6). Analiz birimi olarak kalp merkezlerinin seçimi, merkez içindeki uygulama varyasyonlarından dolayı başka bir hata kaynağı

oluşturabileceğinden, merkez içindeki varyasyonları yakalamak için sorular, bir yanıt merkezi tarafından birden fazla yanıt verilebilecek şekilde yapılandırılmıştır. Sorularda yer alan kardiyopleji uygulamalarını kullanan cerrah sayısı bu noktada önem kazanmıştır. Verilerin analizinde de merkezlerden ziyade uygulamayı yapan cerrah sayısı dikkate alınmıştır. Katılımcıların anket sorularını yanlış yorumlamasından kaynaklanacak hataların önüne geçmek için ise cevaplarında tutarsızlık bulunan katılımcılar telefonla tek tek aranarak belirsiz veriler açıklığa kavuşturulmuştur.

Ündar ve ark. (2012), ülkemizde konjenital kalp cerrahisinin iyileştirilmesi ve daha fazla hastaya ulaşma amacıyla önerilerini sundukları makalelerinde, mevcut merkez sayısının ve kapasitesinin tespit edilmesinin, ihtiyacın ne olduğunun ve yeni merkezlerin nerede olması gerektiğinin belirlenmesinin ve merkezlerin standartlarının oluşturulmasının gerekliliğini bildirmişlerdir. Kervan ve ark.'nın 2011 yılında sonuçlarını yayınladıkları araştırmalarında ise, Türkiye'de kalp cerrahisi ve anjiyografi hizmeti verilen toplam merkez sayısı 46 il 207 merkez olarak belirlenmiş ve bu merkezlerden 9 ildeki 22 klinikte konjenital kalp cerrahisi yapıldığı bildirilmiştir. Aynı çalışmada konjenital kalp cerrahisi yapılan merkezlerin 6'sının sağlık bakanlığına bağlı kamu hastanesi, 9'unun üniversite hastanesi, 7'sinin ise özel hastane olduğu belirlenmiştir. Belirlenen bu pediyatrik kalp merkezlerinde 2009 Ocak-Aralık ayları arasında yapılan toplam vaka sayısının 5328 olduğu ve bu sayının Avrupa Konjenital Kalp Hastalıkları Komitesinin girişim gerektiren doğuştan kalp hastalığı kriterlerine uygun olduğu belirtilmiştir. Mevcut tez çalışmamızda, ülkemizde pediyatrik kardiyak cerrahi yapılan klinik sayısı tarafımızca 11 il ve 30 klinik olarak belirlenmiştir. Bu merkezlerin kurumlara göre dağılımının 9 kamu hastanesi, 12 üniversite hastanesi ve 9 özel hastane şeklinde olduğu görülmektedir. Bir yıllık yaklaşık vaka sayıları anketimize katılan 26 klinikte ortalama 211 ve toplamda 5505 olarak bulunmuştur. Ankete katılmayan merkezlerle beraber bu sayının aslında daha fazla olduğu da göz önüne alınırsa, ülkemizdeki güncel pediyatrik kardiyak vaka sayılarının Kervan ve ark.'nın (2011) makalelerinde belirttikleri Avrupa Konjenital Kalp Hastalıkları Komitesinin girişim gerektiren doğuştan kalp hastalığı kriterlerine göre daha iyi durumda olduğu söylenebilir. Ancak yurt genelindeki dağılıma bakıldığında, merkezlerin daha çok İstanbul, Ankara ve İzmir gibi büyük şehirlerde bulunduğu dikkat çekmektedir. Mevcut araştırmada, bu üç büyük şehirdeki pediyatrik kalp merkezi sayısı 21 olarak tespit edilmiştir. Bu sayı tespit edilen tüm merkezlerin %70'ini temsil etmektedir (21/30).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 31 Aralık 2016 itibariyle Türkiye nüfusu 79.814.871 kişidir. Bu kişilerden İstanbul'da ikamet edenlerin sayısı 14.804.116, Ankara'da ikamet edenlerin sayısı 5.346.518 ve İzmir'de ikamet edenlerin sayısı 4.223.545'tir. İlk üç sırada bulunan bu şehirlerin toplam nüfusu 24.374.179'tur. Bu sayı Türkiye nüfusuna oranlandığında yaklaşık %30,5 olduğu görülmektedir. Sonuç olarak Türkiye'nin toplam nüfusunun yaklaşık %30,5'inin ikamet ettiği üç büyük şehirdeki pediyatrik kalp cerrahisi merkezlerinin, Türkiye'deki tüm merkezlerin %70'ini teşkil ettiği anlaşılmaktadır. Bu durum Ünder ve ark.'nın (2012) ameliyat şansı bulamayan hastalarla ilgili endişelerinin ve yeni merkezlere olan ihtiyaç ile ilgili önerilerinin yerinde olduğunu destekleyen bir bulgudur.

Araştırmamızda elde edilen kardiyopleji teknikleri ile ilgili veriler ülkemiz pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinde çeşitli kristalloid ve kan bazlı kardiyoplejik formülasyonların kullanıldığını göstermektedir. Anket sonuçlarına göre kan bazlı kardiyopleji solüsyonu kullanım oranı %81,3 iken, kristalloid bazlı kardiyopleji solüsyonu kullanım oranı %18,7 olarak bulunmuştur. Bu oranlar Kotani ve ark.'nın (2013) yakın zamanda Kuzey Amerika pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinde gerçekleştirdikleri anket araştırmasının sonuçlarına benzerdir (%90 kan ve %10 kristalloid). Literatürde, olgunlaşmamış miyokarda kan veya kristalloid temelli kardiyopleji kullanımını destekleyen deneysel ve klinik kanıtlar tartışmalı durumdadır. Modi ve ark. (2004) çalışmalarında, tek başına ya da kanla karıştırdıkları St. Thomas Hastanesi solüsyonunu (Plegisol), sıcak reperfüzasyon varlığında veya yokluğunda kalp cerrahisine giren pediyatrik hastalarda, kristalloid ve kan kardiyoplejisini karşılaştırmak için kullanmışlardır. Kan ve kristalloid kardiyopleji arasında tüm gruplarda çapraz klemp zamanı ve klinik sonuçlar açısından, asiyanotik hastalarda ise ATP, ATP/ADP, glutamat seviyeleri ve Troponin I salınımı değişkenleri açısından fark bulamamışlar, ancak sıcak reperfüzasyonlu kan kardiyoplejisinin siyanotik hastalarda ATP, ATP/ADP, glutamat seviyeleri değişkenleri açısından kristalloid kardiyopleji ve soğuk kan kardiyoplejisine göre tek başına daha iyi bir koruma sağladığı sonucuna ulaşmışlardır. Bir başka klinik çalışmada Young ve ark. (1997) pediyatrik kalp cerrahisi hastalarında yaptıkları çalışmada antegrad soğuk kan kardiyoplejisi (4:1 kan:kristalloid oranında Plegisol) ve kristalloid kardiyoplejiyi (Plegisol) karşılaştırmışlar, inotropik destek, ventriküler fonksiyon, komplikasyon oranı, yoğun bakımda kalma süresi ve 30 günlük sağ kalım oranı sonlanım noktaları açısından, hipotermik kardiyoplejik durdurma

sırasında antegrad soğuk kan kardiyoplejisinin kristalloid kardiyoplejiye karşı açık bir klinik avantajının bulunmadığı sonucuna varmışlardır. Kan temelli kardiyopleji (özel karışım) ve kristalloid kardiyoplejiyi (Plegisol) karşılaştıran diğer bir klinik randomize çalışmada ise, yenidoğanlarda (neonatal) kristalloid kardiyopleji kullanılarak üstün bir postoperatif kardiyak çıktı (output) sağlandığı, ancak bu farkın infant (bebek) grubunda belirgin olmadığı gösterilmiştir (Sinha ve ark. 2008). Imura ve ark.'nın (2001) çalışmasında ise, soğuk kristalloid kardiyopleji (STH-1) kullanılan pediatrik hasta gruplarında, infantlara kıyasla çocukların çok daha az reperfüzyon hasarı ve daha iyi klinik sonuçlara sahip olduğu ve bu faktörlerin iskemik süre ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca siyanozun infantların sonuçlarını etkilemediği, ancak siyanotik çocukların asiyanotik çocuklara göre çok daha kötü reperfüzyon hasarı ve klinik sonuçlar gösterdiği belirtilmiştir. Bolling ve ark.'nın (1997) gerçekleştirdiği deneysel çalışmada, kan bazlı kardiyoplejinin etkinliğinin yalnızca endotel hasarında ve hipoksik kalplerde görüldüğü, hipoksik olmayan kalplerde ise bu etkinliğin ortaya çıkmadığı bildirilmiştir.

Araştırmamızda STH-2 (Plegisol) solüsyonunun, pediatrik kardiyak cerrahlar arasında %33,3'lük bir oranla en çok tercih edilen kardiyopleji tipi olduğu görülmüştür. St. Thomas solüsyonu gibi ekstraselüler solüsyonlar, plazmada bulunan yoğunluklara benzer Na^+ ve Ca^{++} yoğunluklarına sahip iken, Bretschneider HTK (Custodiol) gibi hücre içi (intraselüler) solüsyonlar, hücre içi ortama benzeyen düşük Na^{++} ve Ca^{++} yoğunlukları içerirler. Modifiye St. Thomas solüsyonu ile Bretschneider HTK solüsyonunun, pediatrik hastalarda klinik değişkenler ve sağ ventriküler biyopsi örneklerinde apoptoz ve proliferasyon endeksleri açısından karşılaştırıldığı Korun ve ark.'nın (2013) çalışmasında, iki solüsyon arasında klinik veya histopatolojik olarak saptanabilir bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, daha uzun çapraz klemp sürelerinde Bretschneider HTK ile miyokardın daha iyi korunma imkanı olduğu bildirilmiştir. Liu ve ark. (2008) pediatrik kalp cerrahisinde HTK'nın tek bir dozunun 2 saatten fazla bir iskemi süresine kadar miyokard koruması için yeterli olduğunu göstermişlerdir. Bretschneider HTK solüsyonu anketimize katılan merkezlerdeki cerrahlar tarafından en az kullanılan solüsyondur. Bunun nedeninin, Bretschneider HTK (Custodiol) solüsyonunun transplantasyon için çoklu organ koruma solüsyonu olarak yaygın kullanımına karşın (Edelman 2013) pediatrik kardiyak cerrahide yeni popülerlik kazanan bir uygulama olması, maliyet açısından uygun olmaması ve düşük

Na⁺ konsantrasyonuna sahip intraselüler kardiyopleji kullanımıyla birlikte sıklıkla hiponatremi (sodyum düşüklüğü) görülmesi olduğu düşünülebilir. Pediyatrik popülasyonda hiponatreminin, intraselüler solüsyonlar kullanıldığında daha sık görüldüğü ve postoperatif nöbet gelişimi ile ilişkili olduğu bazı yayınlarda bildirilmiştir (Kim ve ark. 2011, Lindner ve ark. 2012).

Dünya genelindeki pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinde ve yetişkin kardiyak operasyonlarda popülaritesi artan bir diğer kardiyoplejik solüsyon del Nido kardiyopleji solüsyonudur. Del Nido, Kotani ve ark.'nın (2013) araştırmasına göre Kuzey Amerika pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinde en sık kullanılan kardiyopleji solüsyonudur (%38). Bu sonuç Harvey ve ark.'nın (2012) uluslararası ölçekte gerçekleştirdikleri araştırmada da benzer olarak bulunmuştur. Bu araştırmaya göre del Nido kardiyoplejisi Kuzey Amerika'da daha yaygın iken (%32), Custodiol HTK solüsyonu Avrupa kliniklerinde daha yaygın olarak kullanılmaktadır (31%). Del Nido solüsyonu Custodiol solüsyonu gibi intraselüler değil, Mg⁺⁺ ve lidokain ile modifiye edilmiş ekstraselüler bir kardiyopleji solüsyonudur. Kim ve ark. (2011), Bretschneider HTK ve del Nido kardiyopleji solüsyonlarını, pediyatrik kardiyak hastalarda kardiyopulmoner baypas sırasındaki Na⁺ konsantrasyonu dalgalanması (hiponatremi) ve postoperatif nöbet insidansı arasındaki ilişki üzerinden karşılaştırmışlardır. Kardiyopulmoner baypas sırasında Na⁺ konsantrasyonunda meydana gelen dalgalanmaların santral sinir sistemini olumsuz olarak etkilediğini belirttikleri çalışmalarında, del Nido solüsyonuyla karşılaştırıldığında HTK solüsyonu kullanımının anlamlı Na⁺ dalgalanması ve hiponatremi ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. Mevcut araştırmamızda, pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerindeki cerrahlar tarafından del Nido solüsyonu kullanım oranı %12 olarak tespit edilmiştir. Del Nido solüsyonu, Custodiol solüsyonunda olduğu gibi tek bir doz ile yaklaşık 3 saate kadar uzun süreli bir miyokardiyal koruma sağlayabilme avantajına sahiptir. Charette ve ark. (2012) çapraz klemp süresi 90 dakikanın üzerinde olan konjenital kalp cerrahisi hastalarının verilerini kullandıkları klinik çalışmalarında, tek doz del Nido kardiyopleji solüsyonu ve kliniklerinde daha önce uygulanan teknik olan modifiye edilmiş multi-doz yetişkin solüsyonu alan hastaları iki grupta retrospektif olarak incelemişlerdir. Çapraz klemp süresi 2 saatin üzerinde olan, del Nido solüsyonu uygulanan hastaların verilerinin de dahil edildiği çalışmada, pediyatrik kalp cerrahisinde tek doz kardiyopleji ile 90 dakikanın üzerinde miyokardiyal durdurmanın güvenle uygulanabileceğine dair kanıtlar sunulmuştur. Kardiyopulmoner baypas ve çapraz

klemp süresi, postoperatif komplikasyon gelişimi, vücut ağırlığı, operatif zorluk, intraoperatif kan transfüzyonu parametreleri açısından çapraz klemp süresi 90 dakikanın üzerinde olan tek-doz del Nido ve multi-doz modifiye yetişkin kardiyoplejisi alan gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Verilen kardiyopleji dozlarının sayısı ve perioperatif kan glukoz seviyeleri arasında anlamlı sonuçlara ulaşılmış, del Nido uygulanan grupta perioperatif glikoz seviyeleri anlamlı bir şekilde düşük bulunmuştur. Ayrıca iki saatin üzerinde çapraz klemp süresi olan hastalarda, tek doz del Nido solüsyonu ile herhangi bir elektriksel aktivite oluşmadan ve miyokardiyal disfonksiyon yaşanmadan operasyonların tamamlandığı, ancak kısa süreli çapraz klempelerde kalp ritminin ve kasılma gücünün daha geç geri geldiği bildirilmiştir. Mick ve ark. (2015) del Nido'nun tek bir indüksiyon dozu şeklinde uygulanmasının, operasyonun akışını kesintiye uğratmamasından dolayı çapraz klemp süresini kısaltan bir etken olduğunu bildirmişlerdir. Kardiyopleji dozunun daha az sıklıkta tekrarlanmasının getirdiği avantajların del Nido solüsyonunun yaygınlaşmasını kolaylaştırdığı söylenebilir. Del Nido solüsyonu, O'Brien ve ark.'nın çalışmasında (2009) deneysel ve klinik olarak modifiye Buckberg (hiperkalemik kan kardiyoplejisi) solüsyonu ile karşılaştırılmıştır. Sıçan kalplerinden enzimatik ayrıştırma yöntemiyle elde edilen kardiyomiyositlerde, del Nido grubunda daha fazla tam elektromekanik pasiflik ve erken reperfüzyon döneminde daha düşük diyastolik Ca^{++} seviyeleri elde edilmiştir. Ayrıca Buckberg kardiyoplejisinin uygulandığı gruptaki kardiyomiyositler elektrostimülasyon ile uyarılabilirliklerini sürdürürlerken, del Nido kardiyopleji grubunda bu durum gözlenmemiştir. Çalışmanın klinik ayağında ise iskemik miyokardiyal hasarın göstergesi olan serum troponin T salınımının, del Nido kardiyoplejisi uygulanan pediyatrik hastalarda anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Mikropleji, anketimize katılan merkezlerdeki cerrahlar tarafından ikinci en sık kullanılan kardiyopleji yöntemidir (%18,7). Mini kardiyopleji tekniği, oksijenatörün arteriyel çıkışından alınan sıcak ya da soğuk kana kalbi durdurucu ajanların (yüksek ya da düşük doz K^+ gibi) minimal hacimlerde ve genellikle bir infüzyon pompası yardımıyla takviye edildiği, 4:1 kan kardiyoplejisi tekniğine alternatif olarak geliştirilmiş bir yöntemdir (Menasché 1996). Mikroplejinin, sistemik hemodilüzyon ve miyokardiyal ödemin azaltılması, miyokardiyal enerji depolarının daha iyi korunması ve daha iyi bir oksijen sunumu gibi potansiyel faydaları bulunduğu bildirilmiştir (Türköz 2005). Hayashida ve ark. (1998) minimal olarak seyreltilmiş ılık kan kardiyoplejisinin

etkilerini standart 4:1 kan/kristalloid oranına sahip ılık kan kardiyoplejisine karşı değerlendirdikleri prospektif randomize bir klinik çalışmada, kardiyopleji sırasında mini kardiyopleji grubunda miyokard oksijen tüketiminin anlamlı olarak daha yüksek ve anaerobik metabolizmanın göstergesi olan laktat salınımının 4:1 grubuna göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu, reperfüzyon sırasında ise laktat kullanımının hızla geri kazanıldığını ve miyokarda spesifik kreatin kinaz izoenzimi ve tiyobarbitürik asit reaktif maddelerinin daha düşük seviyelerde salındığını, ayrıca tekniğin postoperatif daha iyi bir sol ventrikül fonksiyonu sağladığını bulmuşlardır. Minimal olarak seyreltilmiş ılık kan kardiyoplejisinin, aralıklı kardiyopleji sırasında oksijen arzında bir artış ile aerobik ortamı optimize ederek, standart 4:1 seyreltme tekniğine göre üstün bir miyokard koruması sağlayabileceği sonucuna ulaşmışlardır. Buna karşın, Velez ve ark.'nın (2001) gerçekleştirdikleri deneysel bir çalışmada ise tam kan kardiyoplejisi ile (minipleji), dilüe kardiyopleji arasında fizyolojik açıdan büyük bir farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Bojan ve ark. (2013) yenidoğan büyük arter transpozisyonu operasyonlarında, soğuk Custodiol kardiyoplejisi ile oksijenlenmiş sıcak kan mikrolejisini troponin I salınımı ve ameliyat sonrası kısa dönem sonuçlar açısından karşılaştırmışlar ve büyük arter transpozisyonu uygulanan yenidoğanlarda Custodiol kardiyoplejisi kullanımının mikrolejiye göre daha büyük bir troponin salınımıyla ilişkili, daha zayıf bir miyokardiyal koruma sağladığını bildirmişlerdir.

Kardiyopleji solüsyonu dilüsyon oranlarına bakıldığında, Harvey ve ark.'nın (2012) araştırmasına göre dünya genelindeki kliniklerde en sık kullanılan kan/kristalloid dilüsyon oranının 4:1 olduğu görülmektedir. Kotani ve ark. (2013), Kuzey Amerika kliniklerinde kliniğe özgü solüsyon ve St. Thomas solüsyonu kullanan cerrahlar arasında 4 kısım kan/1 kısım kristalloid dilüsyon oranının yaygın olduğunu, 1 kısım kan/4 kısım kristalloid dilüsyon oranının del Nido solüsyonu kullanan cerrahlar tarafından kullanıldığını, ayrıca Custodiol solüsyonunun kanla birlikte kullanılmadığını bildirilmişlerdir. Mevcut araştırmamızda 4:1 dilüsyon oranının anketimize katılan merkezlerdeki cerrahlar tarafından en sık kullanıldığı ve daha çok St. Thomas (Plegisol) ve Buckberg hiperkalemik kan kardiyoplejisi solüsyonu kullanan cerrahlar tarafından tercih edildiği tespit edilmiştir. Del Nido ve Custodiol solüsyonlarının Kotani ve ark.'nın (2013) sonuçlarına benzer şekilde, sırasıyla 1:4 ve sadece kristalloid şeklinde yaygın olarak kullanıldığı bulunmuştur. Ayrıca ülkemiz pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerinde yaygın olarak kullanılan mikrolejik tekniklerden dolayı minimal

dilüsyonların da (>60:1) sıklıkla tercih edildiği görülmektedir. Bu noktada kan kardiyoplejisi solüsyonlarının kana eklenen herhangi bir kristalloid solüsyondan ibaret olmadığının belirtilmesi önemlidir. St. Thomas (Plegisol) gibi solüsyonların bileşenleri, mevcut seviyelerde en iyi korumayı sağlamak üzere ayarlanmıştır. Kristalloid bir solüsyon olarak en iyi biçimde çalışmaktadır. Solüsyonun kanla karıştırılması nihai (hastaya gönderilen) bileşimi değiştirerek aynı seviyede koruma sağlayamayabilir. Bu durumun tersi olarak, kan ile karıştırıldıktan sonra çeşitli bileşenlerin ideal seviyelerinin yakalandığı kan kardiyoplejisi solüsyonları geliştirilmiştir. Bu nedenle cerrahların sadece bu amaca yönelik olarak formüle edilmiş kan kardiyoplejisi solüsyonlarını kullanmaları önerilmektedir (Allen 2004b).

Anketimize katılan merkezlerdeki pediyatrik kardiyak cerrahlar arasında kardiyopleji solüsyonu indüksiyonunda çoğunlukla soğuk uygulamalar (<10°C) kullanılmaktadır (%72). Kotani ve ark.'nın (2013) araştırmasında soğuk uygulamaların oranı %93 olarak tespit edilmiştir. Literatürde sıcak ve soğuk kardiyopleji uygulamalarını kıyaslayan birçok yayın bulunmaktadır. Her iki tekniğin de miyokardiyal korumadaki üstünlüğü tartışmalı durumda olsa da, çalışmalarda genel bulguların daha çok sıcak uygulamalar lehine olduğu söylenebilir. Kronon ve ark.'nın (2000) gerçekleştirdiği deneysel bir çalışmada, hipoksik stres altında olmayan normal kalplerde kardiyopleji indüksiyon sıcaklığının öneminin bulunmadığı, sıcak veya soğuk indüksiyon ile miyokard fonksiyonlarının ve metabolik aktivitenin tamamen korunduğu gösterilmiştir. Ancak hipoksik strese maruz kalan kalplerde reoksijenizasyon işlemi takiben oksijen aracılı meydana gelen hasarın miyokard korumasını derinden etkilediği ve bu kalplerde soğuk kardiyoplejik indüksiyon ile hipoksik strese bağlı hasarın daha fazla artmasının önlenmediği, ancak reoksijenizasyondan kaynaklanan yaralanmanın iyileştirilemediği bildirilmiştir. Bunun aksine, 3-5 dakikalık sıcak bir kardiyoplejik indüksiyon ile hipoksi/reoksijenizasyon hasarının onarılması kolaylaştırılarak miyokardiyal fonksiyonun tamamen korunabildiği, bununla birlikte sıcak kardiyoplejik indüksiyonun faydalarının yalnızca aspartat ve glutamat içeriyor olması durumunda ortaya çıktığı belirtilmiştir. Substrat zenginleştirme olmadan sıcak indüksiyonun soğuk indüksiyona göre ek bir fayda sağlamayacağı sonucuna ulaşılmıştır. Soğuk kristalloid kardiyopleji indüksiyonu ile açık kalp cerrahisi uygulanan, hipoksik stresi (siyanoz) bulunan veya bulunmayan infant ve çocuk hastaların dahil edildiği Imura ve ark.'nın (2001) çalışmasında ise, klinik sonuçlar, miyokardiyal metabolizma ve reperfüzyon

hasarına ilişkin endeksler değerlendirilmiştir. Değerlendirilen klinik sonuçlar, inotrop ve ventilatör desteği, yoğun bakım ve hastanede kalma sürelerini içermiştir. İskemik sürenin (çapraz klemp) başında ve sonunda toplanan ventriküler biyopsilerde miyokardiyal metabolizmada iskemi ile tetiklenen değişiklikler belirlenmiştir (adenin nükleotidleri, pürinler, laktat ve amino asitler). Reperfüzyon hasarı Troponin I'nın postoperatif salınımının ölçülmesi ile değerlendirilmiştir. Çocuk ve infantlarda kardiyoplejik durdurma sırasında iskemik stresin kanıtı olarak, hücresel metabolitlerde belirgin değişiklikler olduğu gösterilmiştir. İnfantlara kıyasla, çocuklarda daha az reperfüzyon hasarı ve daha iyi klinik sonuçların ortaya çıktığı ve bu faktörlerin iskemik süre ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Siyanozun infantların sonuçlarını etkilemediği, ancak siyanotik çocukların asiyanotik çocuklara göre çok daha kötü reperfüzyon hasarı ve klinik sonuçlar gösterdiği bildirilmiştir. Pediyatrik açık kalp cerrahisinde miyokardın soğuk kristalloid kardiyopleji ile korunmasının boyutunun, yaş ve siyanoz derecesine bağlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Durandy ve Hulin (2007), pediyatrik kardiyak cerrahide ılık kan kardiyoplejisi deneyimlerini analiz ettikleri geniş ölçekli çalışmalarında (1400 hasta), aralıklı ılık kan kardiyoplejisi uygulamasını soğuk kan kardiyoplejisi ile retrospektif olarak karşılaştırmışlardır. Analiz edilen parametreler, kardiyoplejik solüsyonun hidrik dengesi, çapraz klembin kaldırılmasından sonra ritmin tekrar geri kazanılması, ventriküler septal defect - fallot tetralojisi - atriyoventriküler septal defect - büyük arterlerin transpozisyonu şeklindeki dört tanısız grubun mekanik ventilasyon, yoğun bakımda kalma süresi ve mortalite insidansları, aortik çapraz klempmeden 12 saat sonraki troponin seviyeleri ve tüm hastaların yoğun bakım ünitesinde kalma süreleri bileşenlerinden oluşmuştur. Araştırmacılar, kıyaslanan gruplar arasında analiz edilen parametrelere ilişkin benzer sonuçlar elde etmişler ve pediyatrik kalp cerrahisinde normotermik miyokardiyal korumanın soğuk kardiyoplejiye alternatif, sonuçları iyileştiren bir yöntem olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bir başka çalışmada Bojan ve ark. (2013), 35°-36°C'de aralıklı olarak verdikleri ılık kan kardiyoplejisi solüsyonu ile 4°C'de uyguladıkları Custodiol solüsyonunu, büyük arter transpozisyonu operasyonuna giren pediyatrik hastalarda, Troponin I salınımı ve kısa dönem sonuçlar açısından karşılaştırmışlar, 30 günlük mortalite ve troponin konsantrasyonlarının Custodiol grubunda daha yüksek olduğunu bulmuşlardır.

Anketimize katılan pediyatrik kalp cerrahisi kliniklerindeki cerrahlar arasında sistemik soğuma sıcaklığı olarak, ankette önerilen, sıklıkla derin hipotermi ve

dolaşımsal durdurma (sirkulatuvar arrest) gerektirmeyen vaka senaryolarına göre, ılımlı (26°-30°C) ve hafif hipotermik (31°-35°C) uygulamaların tüm yaş grupları için genel olarak kullanıldığı görülmektedir. Kotani ve ark.'nın (2013) araştırmasında da benzer olarak ılımlı ve hafif hipotermik uygulamaların daha sık kullanıldığı bildirilmiştir. Soğuk kardiyopleji (%72) ve miyokardın topikal olarak soğutulması uygulamalarının (%64) da yaygın olarak kullanıldığı göz önüne alındığında, ülkemiz pediatrik kalp cerrahisi ameliyatlarında hipotermik uygulamaların ön planda olduğu söylenebilir. Soğuk kardiyopleji, topikal miyokardiyal soğutma ve sistemik hipotermi, uzun yıllardan beri açık kalp cerrahisi ameliyatlarında temel olarak kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir. Bununla birlikte, topikal hipoterminin frenik sinir hasarına neden olabilmesi, mitokondri ve sarkoplazmik retikulum fonksiyonlarının hipotermiyle birlikte bozulmasıyla beraber miyokard enerji kaynaklarının tükenmesi gibi dezavantajlar, 1990'lı yıllardan itibaren yetişkin ve pediatrik miyokard korumasında normotermik perfüzyon ve kardiyopleji uygulamalarının kullanılmasını gündeme getirmiştir (Turkoz 2013). Bununla ilgili olarak Durandy ve Hulin (2006), pediatrik kalp cerrahisinde sıcak perfüzyon ve kan kardiyoplejisi ile ilgili deneyimlerini analiz ettikleri 1400 hastalık bir çalışmanın sonuçlarını yayınlamışlardır. Hastaların %99'unda sinüs ritminin spontan olarak yeniden başladığı, vakaların %46'sında Troponin I değerinin 10 ng/ml'nin altında olduğu, nörolojik komplikasyon ve peritoneal diyaliz ile tedavi edilen renal yetmezlik prevalansının literatür verileriyle kıyaslanabilir düzeyde olduğu, ortalama mekanik ventilasyon sürelerinin 48 saatin altında olduğu ve 1400 hastanın %86'sında yoğun bakımda kalış süresinin 48 saatin altında olduğu bulunmuş ve normotermik cerrahinin hipotermik cerrahiye göre güvenli ve geçerli bir alternatif olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Poncelet ve ark.'nın (2011) prospektif randomize çalışmalarında ise, sistemik normotermi-sıcak kan kardiyoplejisi ile soğuk kristalloid kardiyopleji-sistemik hipotermi yaklaşımları karşılaştırılmış, hücre içi ATP seviyelerinin iki grup arasında anlamlı farklılık göstermediği, normotermi-sıcak kan kardiyoplejisi grubunda kardiyoplejik durdurma sırasında ATP konsantrasyonunun arttığı ve daha sonra başlangıç değerlerine geri döndüğü ve bu değişikliklerin soğuk protokolde gerçekleşmediği gibi veriler elde edilmiştir. Normotermi-aralıklı sıcak kan kardiyoplejisi protokollerinin konvansiyonel yaklaşımlarla karşılaştırıldığında zararlı olmadığı sonucuna ulaşılmış, aralıklı sıcak kan kardiyoplejisi grubunda hücresel iskemik hasarın yokluğunu yansıtan daha fizyolojik bir sabit ATP durumu

gözelemlendiği bildirilmiştir.

Anketimize katılan kliniklerde kullanılan kardiyopleji solüsyonlarıyla birlikte miyokardın topikal olarak soğutulması uygulamalarına bakıldığında, del Nido ve Custodiol kullanan cerrahların tamamının miyokardı soğutmada buzlu serum kullanmayı tercih ettikleri, diğer cerrahların da değişen oranlarda bu uygulamaya yer verdikleri görülmektedir (toplam %64). Alassar ve ark. (2014), miyokardiyal korumaya ek olarak topikal soğutma kullanımını araştıran çalışmaları derledikleri makalelerinde, topikal soğutmanın kalp cerrahisi geçiren hastalarda miyokard koruması için gereksiz bir yardımcı olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Topikal soğutmanın herhangi bir ilave kardiyovasküler yararı olduğuna dair bir kanıt bulunamamıştır. Çeşitli çalışmalarda topikal hipoterminin frenik sinir hasarıyla ilişkili olduğu, diyafragma paralizisine neden olduğu ve pulmoner komplikasyonları artırdığına işaret edildiği bildirilmiştir. Bununla birlikte, araştırmamızda Custodiol kullanan cerrahların tamamının topikal soğutmayı da beraberinde uygulamaları, bunun iskemi sırasında hipotermi devam ettirilmediği sürece intraselüler kardiyopleji tiplerinin daha az etkili olduğu gerçeğine dayandığını düşündürmektedir (Amrani ve ark. 1992).

Terminal sıcak kardiyopleji (hot shot), anketimize katılan merkezlerdeki cerrahların %42,6'sı tarafından kullanılmaktadır. Bu oran Kuzey Amerika'daki pediatri kliniklerinde %21 (Kotani ve ark. 2013), dünya genelindeki pediatri kliniklerde %24 (Harvey ve ark. 2012) olarak tespit edilmiştir. Kronon ve ark.'nın (2000) gerçekleştirdikleri deneysel çalışmada, aortik çapraz klemp kaldırılmadan önce 3-5 dakika boyunca terminal sıcak kan kardiyoplejisi infüzyonunun, normal kan ile reperfüzyona kıyasla 70 dakikalık durgunluk sonrası miyokardiyal fonksiyonel derlenmeyi iyileştirdiği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra, terminal sıcak kardiyoplejik reperfüzasyonun aspartat ve glutamat ile zenginleştirilmesinin, etkinliği büyük ölçüde artırarak tam fonksiyonel iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Pediyatrik hastalarda, amino asit zenginleştirilmesi bulunmayan terminal sıcak reperfüzasyon uygulamasının klinik yararları Toyoda ve ark. (2003) tarafından da teyit edilmiştir. Sıcak reperfüzasyon alan hastalarda daha az miyokard hasarı ve aerobik metabolizmaya daha hızlı bir dönüş gerçekleşmiştir. Modi ve ark.'nın (2004) gerçekleştirdikleri bir başka klinik randomize çalışmada soğuk kristalloid kardiyopleji, soğuk kan kardiyoplejisi ve soğuk kan kardiyoplejisi sonrası terminal olarak hot shot verilmesi uygulamaları karşılaştırılmıştır.

Sağ ventriküler biyopsi örnekleri üzerinden değerlendirilen miyokardiyal serbest amino asit korunması, en yüksek olarak hot shot uygulanan siyanotik hastalarda gözlenmiştir. Yukarıda bahsedilen, kan kardiyoplejisinin kana eklenen herhangi bir kardiyoplejik solüsyondan ibaret olmadığı hususuna benzer şekilde, sıcak reperfüzasyon (hot shot) da sıcak olarak verilen herhangi bir solüsyon değildir. Sıcak reperfüzasyon solüsyonları, reperfüzyon hasarını sınırlamak için özel olarak formüle edilmiştir ve bileşimleri miyokardiyal durdurmayı sürdürmek için kullanılan kardiyoplejik solüsyonlardan oldukça farklıdır. Aortanın klempli olduğu dönemde oluşabilecek herhangi bir iskemik hasarı tersine çevirebilmek için, reperfüzasyon solüsyonlarının en az 4 ila 5 dakika verilmesi gerekmektedir (Allen 2004a). Terminal sıcak kan kardiyoplejisi, hipotermik durgunluk sonrası reperfüzyon hasarını önlemek ve kardiyak fonksiyonun iyileşmesini geliştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu tekniğin yararlı etkilerinden sorumlu mekanizma, reperfüzyon başlangıç periyodu sırasında hiperkalemik, hipokalsemik sıcak reperfüzasyon kullanılarak kardiyak durgunluğun idame ettirilmesine dayanır. Terminal sıcak kan kardiyoplejisi, yüksek enerjili fosfat depolarının yenilenmesini sağlar ve elektromekanik iş üretimi boyunca hücrel onarımı destekler (Tenpaku ve ark. 1998). Aşgün'e¹ göre; hot shot uygulaması ile, soğuk olan organellerin (özellikle mitokondri) ısıtılması ve ATP üretimi için hazır hale gelmesi sağlanır. Bu sırada hot shot içindeki K⁺, miyokard durgun halde tutarak enerji tüketimini engeller. Böylece miyokard reperfüzyona hazırlanmış olur. Kalp çalışmaya başladığında kullanacağı ATP'yi fosfat depolarından değil, aktif mitokondriden elde eder. Bu durum miyokardiyal fonksiyona ve iyileşmeye katkı sağlar. Oysa hot shot verilmeden doğrudan çapraz klemp kaldırılıp reperfüzyona geçildiğinde, henüz organeller ve mitokondri soğuk olduğundan ATP üretilmez. Reperfüzyonla beraber koroner dolaşımdaki K⁺ yıkanır ve kalp çalışmaya başlar. Elektromekanik aktivite için ihtiyaç duyulan ATP henüz soğuk olan mitokondri tarafından üretilmez ve ATP depolarından kullanılır. Bu durum iskemik hasar oluşumuna ve iyileşmenin gecikmesine yol açar. Tenpaku ve ark.'nın (1998) çalışmasındaki, kalp fonksiyonlarının iyileşmesinden sorumlu, terminal sıcak kan kardiyoplejisinin aracılık ettiği mekanizmanın, kasılmanın yeniden başlamasının mikrotübül repolimerizasyonunun tamamlanmasının ardından gerçekleştiği bulgusu, bu hipotezi destekler niteliktedir. Kardiyak miyositlerde mikrotübüller; mitokondri, sarkoplazmik retikulum, plazma zarı ve diğer organellerin hücre içi düzenlenişinde ve

¹ Kişisel görüşme

sarkoplazma yoluyla organeller arasında maddelerin taşınmasında görev alırlar. Daha önceki çalışmalarda, çeşitli hücrelerdeki mikrotübüllerin soğuk uygulama ile bozulduğu ve daha sonra yeniden ısınmayla birlikte tekrar polimerize oldukları gösterilmiştir (Tenpaku ve ark. 1998).

Anketimize katılan merkezlerdeki cerrahların daha çok antegrad uygulamaları tercih ettikleri görülmüştür (%69,3). Sadece retrograd uygulama yapan cerrah ise bulunmamaktadır. Kotani ve ark.'nın (2013) çalışmasında da sadece retrograd uygulamayı kullanan cerrah bulunmazken, antegrad uygulamayı tercih eden cerrahların oranı %89 olarak tespit edilmiştir. Ungerleider'in (2004) araştırmasında da, Amerikan Konjenital Kalp Cerrahları Topluluğu üyelerinin retrograd uygulamayı rutin olarak kullanmadıkları bildirilmiştir.

Pediyatrik kalp cerrahisi hastaları, genellikle küçük vücut yüzey alanına sahip olan ve toplam kan hacmi oldukça düşük olan hastalardır. Bu hastalarda kullanılan başlangıç sıvılarının (prime) ve operasyon sırasında verilen sıvıların hacimleri büyük önem arz etmektedir. Uygulanan sıvı hacmi fazlalığı bu hastalarda ciddi hemodilüsyon kaynağı olabilmektedir. Dolayısıyla pediyatrik açık kalp cerrahisinde söz konusu sıvı hacimleri çok dikkatli hesaplanarak uygun hacimlerde, hastalara uygulanır. Bu anlamda verilecek olan kardiyopleji miktarı da, kan veya kristalloid bazlı olmasına bağlı olarak pediyatrik hastalarda hemodilüsyonu etkileyebilecek etmenler arasındadır. Günday ve Bingöl'ün (2014) prospektif randomize klinik çalışmasında, kristalloid kardiyoplejinin kan kardiyoplejisine kıyasla daha fazla intraoperatif hemodilüsyona neden olduğu ve kan transfüzyonu ihtiyacını artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca hemodilüsyon ve artmış transfüzyonun, postoperatif erken dönemde yoğun bakım ünitesi ve hastanede kalış sürelerini uzattığı bildirilmiştir. Anketimize katılan cerrahlar arasında kan bazlı kardiyopleji kullanımının daha çok tercih edilmesinin (% 81,3) dilüsyonal avantajlardan kaynaklandığı düşünülebilir. Uygulanan indüksiyon ve idame doz hacimlerine bakıldığında sırasıyla 20 ml/kg ve 10 ml/kg'lık hacimlerin anketimize katılan merkezlerdeki cerrahlar tarafından en sık olarak tercih edildiği görülmektedir. Tekniğe ilişkin çeşitli makalelerde, genel olarak pediyatrik kardiyak operasyonlarda kan bazlı kardiyopleji başlangıç infüzyon oranının 30 ml/kg, tekrar infüzyon oranının 10 ml/kg olduğu bildirilmektedir (Drinkwater ve Laks 1993, Allen ve ark. 2001, Schlensak 2005). Kan bazlı kardiyopleji solüsyonlarının daha yaygın olarak tercih edildiğinin belirlendiği

Kotani ve ark.'nın (2013) pediyatrik anket araştırmasında da (%86) en yaygın indüksiyon dozu 30 ml/kg, idame doz 10 ml/kg olarak bildirilmiştir.

Tüm kalplerde koroner arterlerden ayrı olarak perikardiyal ve bronşiyal bağlantılar yoluyla bir miktar kollateral kan akımı bulunur ve bu akım aorta pulmoner kollateralleri olan konjenital hastalarda daha da belirgin olabilmektedir. Bu akımın hacmi değişken olmakla birlikte verilen tüm kardiyoplejik solüsyonun yıkanmasına neden olabilir. Kalp sistemik perfüzyon ile aynı sıcaklığa sahip kollateral kan akımı ile tekrar ısıtıldığından, kardiyoplejik solüsyon kesildikten sonra miyokardiyal ısı artmaya başlar. Kardiyoplejik solüsyonların periyodik olarak 10-20 dakikada bir tekrarlanması, kollateral kan akımı yıkamasına karşı koymaktadır. Görünür bir mekanik aktivite olmasa da düşük seviyeli elektriksel aktivite devam edebileceğinden, kardiyoplejik yenileme sağlanmadığında miyokardiyal iyileşmenin gecikmesi durumu ortaya çıkabilir. Bu yüzden elektromekanik aktivite olmasa da çok dozlu kardiyopleji uygulamasının gerekli olduğu bildirilmektedir (Allen 2004b). Kardiyoplejinin periyodik olarak tekrarlanmasının; kalbin pasifliğini sürdürme, istenen hipotermi seviyesini düzenleme, asidozu tamponlama, anaerobik metabolizmayı engelleyen asit metabolitleri yıkama, kardiyoplejik solüsyonun oksijenlendirilmesi ile yüksek enerjili fosfatların yenilenmesi, iskemi esnasında tüketilen substratların yeniden temini ve hiperozmolarite ile ödemi engelleme gibi faydaları vardır. Kalbin, oksijenlenmiş kardiyoplejik solüsyon ile 2 dakika boyunca tekrar infüze edilmesi, kendisine gelen oksijeni kullanması için yeterli zamanı verir. Miyokard oksijen alımı, her yenileme esnasında bazal talepleri 10 kattan fazla aşabilmektedir. İskemiye daha da sınırlandırmak için, operasyon görüş alanı bozulmadığı sürece devamlı kardiyopleji infüzyonu da yapılabilir. Buna karşın, Murashita ve ark. (1991) tarafından gerçekleştirilen deneysel bir çalışmada, yenidoğan kalplerinde kardiyopleji dozları tekrarlandığında reperfüzyon sonrası daha fazla miyokardiyal ödem olduğu gösterilmiştir. Multidoz kristalloid kardiyoplejinin normotermik iskemiye karşı koruyucu olduğu ancak hipotermi altında yararlı etkilerinin kaybolduğu bildirilmiştir. Anketimize katılan merkezlerdeki cerrahların %38,6'sının kardiyopleji infüzyonunu 20 dakikada bir tekrarladıkları, geriye kalan cerrahların ise daha uzun zaman aralıklarını tercih ettikleri görülmektedir. Cerrahların %22,7'si ise çapraz klemp süresine bakmaksızın tek doz kardiyopleji uygulamaktadırlar. Son dönemlerde kompleks konjenital kalp cerrahisinde miyokard koruması için, özellikle Custodiol HTK gibi hiperpolarizan ve Del Nido gibi modifiye depolarizan solüsyonların

kullanımı giderek artan bir ilgi odağı haline gelmektedir. Bu solüsyonların tek doz tekniği ile etkili miyokard koruması sağlayabileceğine dair artan bir kanıt ve deneyim tecrübesi vardır (Charette ve ark. 2012, Liu ve ark. 2008). Harvey ve ark.'nın (2012) gerçekleştirdiği anket araştırmasında, dünya genelindeki pediatrik kalp cerrahisi kliniklerinin %32'sinde bu iki solüsyondan birinin kullanıldığı tespit edilmiştir. Mevcut anket araştırmamızda da tek doz stratejisini tercih eden 17 cerrahın 13'ünün del Nido ve Custodiol solüsyonlarını kullandıkları görölmektedir. Bu solüsyonlar güvenli iskemik süreyi artırmak ve idame kardiyopleji infüzyonlarının neden olduğu kesintileri azaltmak üzere tasarlanmışlardır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu anket araştırması ülkemiz genelindeki pediatrik kalp cerrahisi kliniklerinde kullanılan mevcut pediatrik kardiyoplejik uygulamaları, oldukça yüksek bir temsil oranıyla ortaya koymuştur. Ülkemizdeki ilk pediatrik kardiyopleji uygulamaları anketinin sonuçları özetlenmiş ve bu sonuçlar diğer ülkelerde yapılan benzer anketlerle karşılaştırılmıştır. Ülkemizdeki konjenital kalp cerrahları arasında miyokard koruma tekniklerinin oldukça değişken olduğu, bununla birlikte cerrahların daha ziyade antegrad çok dozlu soğuk kan kardiyoplejisi uygulamalarını tercih ettikleri görülmüştür. Araştırma kapsamında söz konusu uygulamaların etkinliğine ilişkin veriler toplanmadığı için, bu konuyla ilgili yorum yapılamamıştır. Kardiyoplejik uygulamaların postoperatif miyokardiyal performansı ne derece etkilediğinin objektif olarak değerlendirileceği başka çalışmalar yapılabilir. Bunun yanı sıra, mevcut stratejilerin geniş çeşitliliği randomize karşılaştırmaları başarısız kılacağından dolayı, miyokardiyal koruma stratejileri ile postoperatif miyokardiyal performansın belirteçlerini ilişkilendiren gözlemsel çalışmalar yapılması daha uygun görülmektedir.

Tarafımızca bu anket araştırmasının ülke genelinde pediatrik miyokard koruması uygulamalarını konu alacak gelecekteki herhangi bir araştırma için bir referans görevi göreceği umulmaktadır. Bu veriler, pediatrik kalp cerrahisindeki mevcut uygulama biçimlerinin, sahadaki pek çok uzmanın görüşlerine göre yeniden tanımlanmasına yardımcı olabilir. Konjenital kalp cerrahisinde deneyim temelli uygulamaların önemli bir yeri olsa da, uygulamaların akılcı bilimsel bir temele yerleştirilmesi için kanıta dayalı uygulamalara da önem verilmesi gerekir. Uygulama anketleri kanıta dayalı bilgi ve klinik uygulamalar arasındaki boşlukların belirlenmesinde yararlı araçlardır. Uygulamalardaki değişim ve ilerlemelerin detaylandırılması için bu tarz çalışmalar belirli aralıklarla güncellenmelidir.

Sonuç olarak, dünya genelinde uygulama kalıplarının sürekli değişim halinde olduğu ve bu alandaki ilerlemelerin sürekli olarak farkında olmamızın önemli olduğu kabul edilmelidir. Geçmişteki karar verme modellerini anlamak, klinik uygulamalardaki değişimin yaygınlaşmasına ilişkin öğretici bir bakış açısı sağlar. Randomize araştırmalar ve gözlemsel araştırmalar ile bilgi boşlukları doldurularak gelecekte kesin bir görüş birliği oluşturulabilir. Bu durum kardiyopulmoner baypas ile kalp cerrahisi geçiren yenidoğan, bebek ve pediatrik hastalar için iyileştirilmiş bir bakımın yolunu açacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Ağırçöl M. İzole sıçan kalbinde kardiyoplejik solüsyona atorvastatin ilavesinin miyokard koruması üzerine etkisinin incelenmesi. 2009, İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek lisans tezi, 120 sayfa, İstanbul, (Prof.Dr.B.Sönmez Uydeş-Doğan).
2. Alassar A, Bazerbashi S, Moawad N, Marchbank A. What is the value of topical cooling as an adjunct to myocardial protection? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 19(5): 856–60.
3. Allen BS, Barth MJ, Ilbawi MN. Pediatric myocardial protection: An overview. *Sem Thorac Cardiovasc Surg.* 2001; 13: 56– 72.
4. Allen BS. Pediatric myocardial protection: Where do we stand? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004a; 128(1): 11–3.
5. Allen BS. Pediatric myocardial protection: a cardioplegic strategy is the “solution”. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu.* 2004b; 7: 141–54.
6. Amrani M, Ledingham S, Jayakumar J, Allen NJ, Rothery S, Severs N. Detrimental effects of temperature on the efficacy of the University of Wisconsin solution when used for cardioplegia at moderate hypothermia. Comparison with the St. Thomas Hospital solution at 4 degrees C and 20 degrees C. *Circulation.* 1992; 86(5 Suppl): II-280-8.
7. Barret K, Brooks H, Boitano S, Barman S. Excitable Tissue: Muscle. In: *Ganong’s Review of Medical Physiology, Twenty-Third Edition.* McGraw-Hill, LANGE, New York. 2010; p 93-113.
8. Bilal MS, Sarıoğlu T. İskemik Miyokard İnjurisi ve İntraoperatif Miyokard Korunmasına Genel Bir Bakış. *Tgkdc Dergisi.* 1992; 1: 118-126.
9. Bojan M, Peperstraete H, Lilot M, Tourneur L, Vouhé P, Pouard P. Cold histidine-tryptophan-ketoglutarate solution and repeated oxygenated warm blood cardioplegia in neonates with arterial switch operation. *Ann Thorac Surg.* 2013; 95(4): 1390–6.
10. Bolling K, Kronon M, Allen BS, Wang T, Ramon S, Feinberg H. Myocardial protection in normal and hypoxically stressed neonatal hearts: The superiority of blood versus crystalloid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 113(6): 994–1005.

11. Buja LM, Vander Heide RS. Pathobiology of Ischemic Heart Disease: Past, Present and Future. *Cardiovasc Pathol.* 2016; 25(3): 214-20.
12. Canty JM, Duncker DJ. Coronary blood flow and coronary ischemia. In: Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (Eds). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 10th ed. Elsevier Saunders, Philadelphia. 2015; p 1029-1056.
13. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: Pharmacological arrest and cardioprotection during global ischemia and reperfusion. *Pharmacology and Therapeutics.* 2010; 127(1): 41-52.
14. Chambers DJ, Hearse DJ. Developments in cardioprotection: "Polarized" arrest as an alternative to "depolarized" arrest. *The Annals of Thoracic Surgery.* 1999; 68(5), 1960–6.
15. Charette K, Gerrah R, Quaegebeur J, Chen J, Riley D, Mongero L. Single dose myocardial protection technique utilizing del Nido cardioplegia solution during congenital heart surgery procedures. *Perfusion.* 2012; 27(2): 98–103.
16. Doenst T, Schlensak C, Beyersdorf F. Cardioplegia in pediatric cardiac surgery: Do we believe in magic? *Annals of Thoracic Surgery.* 2003; 75(5): 1668-77.
17. Drinkwater DC, Laks H. Pediatric cardioplegic techniques. *Sem Thorac Cardiovasc Surg.* 1993; 5: 168–75.
18. Durandy Y, Hulin S. Intermittent warm blood cardioplegia in the surgical treatment of congenital heart disease: Clinical experience with 1400 cases. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2007; 133(1): 241–6.
19. Durandy YD, Hulin SH. Normothermic bypass in pediatric surgery: Technical aspect and clinical experience with 1400 cases. *ASAIO J.* 2006; 52(5): 539–42.
20. Edelman JJB, Seco M, Dunne B, Matzelle SJ, Murphy M, Joshi P. Custodiol for myocardial protection and preservation: A systematic review. *Ann Cardiothorac Surg.* 2013; 2(6): 717–28.
21. Feliciano L, Henning RJ. Coronary Artery Blood Flow: Physiologic and Pathophysiologic Regulation. *Clin. Cardiol.* 1999; 22: 775–786.
22. Foëx P, Higham H. Cardiovascular physiology. In: Fee JPH, Bovill JG (Eds). *Physiology for Anaesthesiologists.* Taylor&Francis, Oxfordshire, 200;. p 1-31.
23. Gadsby DC. Ion channels versus ion pumps: The principle difference, in principle. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2009; 10(5): 344-52.

24. Govindapillai A, Hua R, Rose R, Friesen CH, O'Blenes SB. Protecting the aged heart during cardiac surgery: Use of del Nido cardioplegia provides functional recovery in isolated hearts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 146(4): 940-8.
25. Groom RC, Froebe S, Martin J, Manfra MJ, Cormack JE, Morse C. Update on pediatric perfusion practice in North America: 2005 survey. *J Extra Corpor Technol.* 2005; 37(4): 343–50.
26. Günday M, Bingöl H. Is crystalloid cardioplegia a strong predictor of intra-operative hemodilution? *J Cardiothorac Surg.* 2014; 9(1): 23.
27. Gunnes J, Jynge P. Fundamentals of the Past: Cardioplegia: The First Period Revisited. In: Podesser BK, Chambers DJ (Eds). Part II. An Update in Advanced Perioperative Protection. *New Solutions for the Heart.* Springer Vienna. 2011; p 15-40.
28. Habertheuer A, Kocher A, Laufer G, Andreas M, Szeto WY, Petzelbauer P, Wiedemann D. Cardioprotection: A review of current practice in global ischemia and future translational perspective. *BioMed Research International [Electronic Journal].* [https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014 ; 325725.](https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/325725)
29. Harvey B, Shann KG, Fitzgerald D, Mejak B, Likosky DS, Puis L. International pediatric perfusion practice: 2011 survey results. *J Extra Corpor Technol.* 2012; 44(4): 186–93.
30. Hayashi Y, Ohtani M, Sawa Y, Hiraishi T, Akedo H, Kobayashi Y, Matsuda H. Initial continuous and intermittent bolus cardioplegia administration: Efficacy of potassium-chloride and magnesium-sulfate as minimal additives for minimally-diluted blood cardioplegia. *Journal of Cardiovascular Surgery.* 2005; 46: 61–68.
31. Hayashida N, Isomura T, Sato T, Maruyama H, Higashi T, Arinaga K, Aoyagi S. Minimally diluted tepid blood cardioplegia. *Annals of Thoracic Surgery.* 1998; 65(3): 615–621.
32. Hedayati N, Schomisch SJ, Carino JL, Timothy Sherwood J, Lesnefsky EJ, Cmolik BL. Cardioprotection by St. Thomas' solution is mediated by protein kinase C and tyrosine kinase. *Journal of Surgical Research.* 2003; 113(1): 121–127.
33. Henning RJ, Olsson RA. Coronary blood flow and coronary ischemia. In: Rosendorff C (Ed). *Essential Cardiology Principles and Practice, Second Edition.* Humana Press, New Jersey, 2005. p 439-449.

34. Heusch, G. Heart rate in the pathophysiology of coronary blood flow and myocardial ischaemia: Benefit from selective bradycardic agents. *British Journal of Pharmacology*. 2008; 153(8): 1589–1601.
35. Imura H, Caputo M, Parry A, Pawade A, Angelini GD, Suleiman MS. Age-Dependent and Hypoxia-Related Differences in Myocardial Protection During Pediatric Open Heart Surgery. *Circulation*. 2001; 103(11): 1551-6.
36. Itoh H, Sano S, Pouard P. Pediatric perfusion in Japan: 2010 practice survey. *Perfusion*. 2012; 27(1): 72–7.
37. Iwai S, Markowitz SM, Mittal S, Stein KM, Lerman BB. Electrophysiology of cardiac arrhythmias. In: Rosendorff C (Ed). *Essential Cardiology Principles and Practice*, Second Edition. Humana Press, New Jersey, 2005. p 288.
38. Karthik S, Grayson AD, Oo AY, Fabri BM. A survey of current myocardial protection practices during coronary artery bypass grafting. *Ann R Coll Surg Engl*. 2004; 86(6): 413–5.
39. Kervan Ü, Koç O, Özatik MA, Bayraktar G, Şener E, Çağlı K, Paç M. Türkiye’deki kalp damar cerrahisi kliniklerinin dağılımı ve hizmetlerinin niteliği. *Tgkdc Dergisi*. 2011; 19(4): 483–489.
40. Kim JT, Park YH, Chang YE, Byon HJ, Kim HS, Kim CS. The effect of cardioplegic solution-induced sodium concentration fluctuation on postoperative seizure in pediatric cardiac patients. *Ann Thorac Surg*. 2011; 91(6): 1943–8.
41. Kırallı K. Editöre Mektup - Mini mi, yoksa kompleks kardiyopleji uygulaması mı?/ Minikardiyopleji yöntemi ile kardiyopleji uygulaması. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2006; 6: 289–91.
42. Koçer M, Karakısa H, Avcı A, Satar S. Rabdomiyoliz. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2016; 25(4): 586-607.
43. Korun O, Özkan M, Terzi A, Aşkin G, Sezgin A, Aşlamacı S. The Comparison of the Effects of Bretschneider’s Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate and Conventional Crystalloid Cardioplegia on Pediatric Myocardium at Tissue Level. *Artificial Organs*. 2013; 37(1): 76–81.
44. Kotani Y, Tweddell J, Gruber P, Pizarro C, Austin EH, Woods RK. Current Cardioplegia Practice in Pediatric Cardiac Surgery: A North American Multiinstitutional Survey. *Ann Thorac Surg*. 2013; 96(3): 923–9.

45. Kronon MT, Allen BS, Bolling KS, Rahman S, Wang T, Maniar HS. The role of cardioplegia induction temperature and amino acid enrichment in neonatal myocardial protection. *Ann Thorac Surg.* 2000; 70(3): 756–64.
46. Lejay A, Fang F, John R, Van JAD, Barr M, Thaveau F, Scholey JW. Ischemia reperfusion injury, ischemic conditioning and diabetes mellitus. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology.* 2016; 91: 11–22.
47. Lewin MB, Dreyer WJ, Fisher DJ. Pathophysiology of ischemic myocardial injury and methods of myocardial protection. In: Garson A Jr, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR (Eds). *The science and practice of pediatric cardiology.* Williams & Wilkins, Baltimore, Maryland, USA. 1998; p 279-295.
48. Lindner G, Zapletal B, Schwarz C, Wisser W, Hiesmayr M, Lassnigg A. Acute hyponatremia after cardioplegia by histidine-tryptophane-ketoglutarate: A retrospective study. *J Cardiothorac Surg.* 2012; 7: 52.
49. Liu J, Feng Z, Zhao J, Li B, Long C. The myocardial protection of HTK cardioplegic solution on the long-term ischemic period in pediatric heart surgery. *ASAIO Journal.* 2008; 54(5): 470–3.
50. Marieb EN, Hoehn K. Cardiac Muscle Fibers. In: Beuparlant S (Ed). *Human Anatomy & Physiology, Ninth Edition.* Pearson, Boston. 2013; p 671-74.
51. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at Boston Children’s Hospital. *J ExtraCorpor Technol.* 2012; 44: 98–103.
52. Menasche P. Blood cardioplegia: Do we still need to dilute? *Ann Thorac Surg.* 1996; 62(4): 957–60.
53. Mick SL, Robich MP, Houghtaling PL, Gillinov AM, Soltesz EG, Johnston DR. Del Nido versus Buckberg cardioplegia in adult isolated valve surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015; 149(2): 626–636.
54. Modi P, Suleiman MS, Reeves B, Pawade A, Parry AJ, Angelini GD, Caputo M. Myocardial metabolic changes during pediatric cardiac surgery: A randomized study of 3 cardioplegic techniques. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* 2004; 128(1): 67–75.
55. Mohrman DE, Heller LJ. Characteristics of Cardiac Muscle Cells. In: *Cardiovascular Physiology, Eighth Edition.* McGraw-Hill, USA, 2014. p 22-51.

56. Murashita T, Avkiran M, Hearse DJ. Detrimental effects of multidose hypothermic cardioplegia in the neonatal heart: The role of the frequency of cardioplegic infusions. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1991; 5: 183–90.
57. O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, O'Blenes SB, Litz DS, Friesen CLH. Pediatric Cardioplegia Strategy Results in Enhanced Calcium Metabolism and Lower Serum Troponin T. *Ann Thorac Surg.* 2009; 87(5): 1517–23.
58. Oriaku G, Xiang B, Dai G, Shen J, Sun J, Lindsay WG. Effects of retrograde cardioplegia on myocardial perfusion and energy metabolism in immature porcine myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000; 119(6): 1102–9.
59. Poncelet AJ, van Steenberghe M, Moniotte S, Detaille T, Beauloye C, Bertrand L. Cardiac and neurological assessment of normothermia/warm blood cardioplegia vs hypothermia/cold crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery: Insight from a prospective randomized trial. *Eur J Cardio-thoracic Surg.* 2011; 40(6): 1384–90.
60. Schlensak C. Myocardial protection in congenital heart surgery. *Multimed Man Cardiothorac Surg.* MMCTS / European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 2005-Jan1; 2005(1129): mmcts.2004.000729. doi: 10.1510/mmcts.2004.000729.
61. Shah S, Gnanasegaran G, Sundberg-Cohon J, Buscombe JR. The Heart: Anatomy, Physiology and Exercise Physiology. In: Movahed A, Gnanasegaran G, Buscombe JR, Hall M (Eds.). *Integrating Cardiology for Nuclear Medicine Physicians.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2009; p 3-22.
62. Sinha P, Zurakowski D, Jonas RA. Comparison of Two Cardioplegia Solutions Using Thermodilution Cardiac Output in Neonates and Infants. *Ann Thorac Surg.* 2008; 86(5): 1613–9.
63. Suominen P, Keski-Nisula J, Tynkkynen P, Kantoluoto S, Olkkola K, Mildh L. The effect of tepid amino acid-enriched induction cardioplegia on the outcome of infants undergoing cardiac surgery. *Perfusion.* 2012; 27(4): 338–344.
64. Şenay Ş, Alhan C. Kardiyopulmoner baypas sırasında miyokard korunması (kardiyopleji dışı teknikler). İçinde: Demirkılıç U (Ed). *Ekstrakorporal Dolaşım.* Eflatun Yayınevi, Ankara. 2008a; p 83-94.
65. Şenay Ş, Alhan C. Kardiyopulmoner baypas sırasında miyokard korunması (kardiyopleji dışı teknikler). İçinde: Demirkılıç U (Ed). *Ekstrakorporal Dolaşım.* Eflatun Yayınevi, Ankara. 2008b; p 221-36.

66. Tenpaku H, Onoda K, Imanaka-Yoshida K, Yoshida T, Shimono T, Shimpo H, Yada I. Terminal warm blood cardioplegia improves cardiac function through microtubule repolymerization. *Ann Thorac Surg.* 1998; 65(6): 1580-7.
67. Toyoda Y, Yamaguchi M, Yoshimura N, Oka S, Okita Y, Allen B. Cardioprotective effects and the mechanisms of terminal warm blood cardioplegia in pediatric cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125(6): 1242–51.
68. Tune JD, Richmond KN, Gorman MW, Feigl EO. Control of coronary blood flow during exercise. *Exp Biol Med (Maywood).* 2002; 227(4): 238-50.
69. Türköz R, Gülcan O, Türköz A. Minikardiyopleji yöntemi ile kardiyopleji uygulaması. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005; 6: 178–9.
70. Turkoz R. Myocardial Protection in Pediatric Cardiac Surgery. *Artif Organs.* 2013; 37(1): 16–20.
71. Ündar A, Bakır İ, Haydin S, Erek E, Ödemiş E, Yivli P, Ağırbaşı M. Türkiye’de Doğumsal Kalp Hastalıkları Cerrahisinin Bugünü ve Yarını. *Tgkdc Dergisi.* 2012; 20 (2): 181–85.
72. Ungerleider R. Practice patterns in neonatal cardiopulmonary bypass. *Semin Pediatr.* 2004; 7(1): 172–9.
73. Vahl CF, Bonz A, Hagl C, Timek T, Herold U, Fuchs H, Kochsiek N, Hagl S. ‘Cardioplegia on the contractile apparatus level’: Evaluation of a new concept for myocardial preservation in perfused pig hearts. *Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 43(4): 185-93.
74. Valooran GJ, Nair SK, Chandrasekharan K, Simon R, Dominic C. del Nido cardioplegia in adult cardiac surgery: Scopes and concerns. *Perfusion.* 2016; 31(1): 6-14.
75. Velez DA, Morris CD, Budde JM, Muraki S, Otto RN, Guyton RA. All-blood (miniplegia) versus dilute cardioplegia in experimental surgical revascularization of evolving infarction. *Circulation.* 2001; 104(12 Suppl 1): 1296-302.
76. Walker C, Spinale F. The structure and function of the cardiac myocyte: A review of fundamental concepts. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 375–82.
77. Yamamoto H, Yamamoto F. Myocardial protection in cardiac surgery: A historical review from the beginning to the current topics. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013; 61: 485–496.

78. Young JN, Choy IO, Silva NK, Obayashi DY, Barkan HE, Allen BS. Antegrade cold blood cardioplegia is not demonstrably advantageous over cold crystalloid cardioplegia in surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997; 114(6): 1002–9.



8. EKLER

EK 1: Anket Formu

TÜRKİYE'DE PEDIYATRİK KALP CERRAHİSİ YAPILAN KLİNİKLERDEKİ GÜNCEL KARDİYOPEJİ UYGULAMALARI ANKET FORMU					
1. Görev yaptığınız kalp cerrahisi kliniğinin adı: ...					
2. <input type="checkbox"/> Kamu Hastanesi <input type="checkbox"/> Özel Hastane <input type="checkbox"/> Üniversite Hastanesi					
3. Kliniğinizdeki bir yıl içindeki ortalama pediatrik açık kalp vaka sayısı: ...					
4. Kliniğinizde bulunan aktif pediatrik kalp cerrahisi sayısı: ...					
5. Kliniğinizde pediatrik ameliyatlarda görev alan aktif perfüzyonist sayısı: ...					
<p>Lütfen aşağıdaki kardiyopleji tekniği ile ilgili soruları, kardiyoplejik arest gerektiren, ancak tipik olarak sirkulator areste ve ek bir miyokardiyal koruma planına ihtiyaç duyulmayan belli başlı vakalar için değerlendiriniz [örn: kompleks bir düzeltme ameliyatına giren neonatanlar (<30 gün) (örn: trunkus arteriozus), kompleks bir düzeltme ameliyatına giren infantlar (1-6 ay arası) (örn: TOF), kompleks bir düzeltme ameliyatına giren çocuklar (6 ay-6 yaş arası) (örn: mitral kapak tamiri) ve kompleks bir düzeltme ameliyatına giren adölesanlar (6-18 yaş arası) (örn: mitral kapak replasmanı)]. Ekleme istediğiniz durumları tabloların altındaki not kısmına doldurunuz.</p>					
6. Aşağıdaki pediatrik açık kalp ameliyatlarında kullanılan kardiyopleji solüsyonu tiplerinden, kliniğinize uygun olanı işaretleyiniz.					
	Neonatan	İnfant	Çocuk	Adölesan	Tüm Yaş Grupları
del Nido	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...
Custodiol (Bretschneider HTK)	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...
Plegisol (St. Thomas)	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...
Mikropleji (100 mEq/L ya da 40 mEq/L potasyum konsantrasyonuna sahip oksijenize kan)	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...
Özel İçeriği: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...
Not: ... (Aynı cerrah, yaş gruplarına göre farklı kardiyopleji solüsyonu kullanıyorsa lütfen belirtiniz)					

7. Kullandığınız kardiyopleji solüsyonunun kan:kristalloid oranı nedir?

	del Nido	Custodiol	Plegisol	Özel	Mikropleji
1:1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2:1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3:1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4:1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
1:4	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mikropleji (>60:1)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sadece Kristalloid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Not: ... [Yaş gruplarına (neonatan, infant, çocuk, adölesan) ve cerraha göre olan değişiklikler varsa (örn: farklı teknikleri tercih eden birden fazla cerrah veya farklı yaş gruplarında farklı teknikleri tercih eden aynı cerrah) lütfen belirtiniz]

8. Kullandığınız kardiyopleji solüsyonunun verilış sıcaklığı nedir?

	del Nido	Custodiol	Plegisol	Özel	Mikropleji
<5°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6°-10°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11°-20°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21°-30°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
>31°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Not: ... [Yaş gruplarına (neonatan, infant, çocuk, adölesan) ve cerraha göre olan değişiklikler varsa (örn: farklı teknikleri tercih eden birden fazla cerrah veya farklı yaş gruplarında farklı teknikleri tercih eden aynı cerrah) lütfen belirtiniz]

9. Hasta yaş gruplarına göre kliniğinizde kullandığınız sistemik soğuma sıcaklıkları nedir?

	Neonatan	İnfant	Çocuk	Adölesan	Tüm Yaş Grupları
<18°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19°-20°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21°-25°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
26°-30°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31°-35°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
36°-37°C	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Not: [Cerraha göre (örn: farklı teknikleri tercih eden birden fazla cerrah veya farklı yaş gruplarında farklı teknikleri tercih eden aynı cerrah) olan değişiklikler varsa lütfen belirtiniz]

10. Kullandığınız kardiyopleji solüsyonu tekniği ile birlikte topikal soğutma ve hot shot kullanımı durumunu işaretleyiniz.

	Topikal soğutma	Hot Shot
del Nido	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...
Custodiol	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...
Plegisol	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...
Özel	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...
Mikropleji	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...	<input type="checkbox"/> Kullanan cerrah sayısı: ...

Not: ... [Yaş gruplarına göre (neonatan, infant, çocuk, adölesan) değişiklikler varsa lütfen belirtiniz]

11. Kardiyopleji solüsyonu uygulama yönünü işaretleyiniz.

Antegrad

Retrograd

Antegrad/Retrograd kombine

12. Kullandığınız kardiyopleji solüsyonu için uygun olan indüksiyon dozunu aşağıdaki tablodan işaretleyiniz.

	5 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg	20 ml/kg	25 ml/kg	30 ml/kg	35 ml/kg	40 ml/kg
del Nido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Custodiol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plegisol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Özel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mikropleji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Not: ... [Yaş gruplarına (neonatan, infant, çocuk, adölesan) ve cerraha göre olan değişiklikler varsa (örn: farklı teknikleri tercih eden birden fazla cerrah veya farklı yaş gruplarında farklı teknikleri tercih eden aynı cerrah) lütfen belirtiniz]

13. Kullandığınız kardiyopleji solüsyonu için uygun olan idame dozunu aşağıdaki tablodan işaretleyiniz.

	5 ml/kg	10 ml/kg	15 ml/kg	20 ml/kg	25 ml/kg
del Nido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Custodiol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plegisol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Özel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mikropleji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Not: ... [Yaş gruplarına (neonatan, infant, çocuk, adolesan) ve cerraha göre olan değişiklikler varsa (örn: farklı teknikleri tercih eden birden fazla cerrah veya farklı yaş gruplarında farklı teknikleri tercih eden aynı cerrah) lütfen belirtiniz]

14. Dozlar arası zaman aralığı için aşağıdaki tablodan size uygun olanı işaretleyiniz.

	10 dk.	20 dk.	30 dk.	40 dk.	50 dk.	60 dk.	> 60 dk.
del Nido	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Custodiol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plegisol	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Özel	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mikropleji	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

EK 2: Araştırmacı İzin Belgesi

小谷 恭弘 <yasuhiro.kotani@cc.okayama-u.ac.jp>

23.12.
2016

Alıcı: bana

Hi Mr. Ertosluk,

Thanks for your interest in my work done at Sickkids, Toronto.

You can create the survey whatever you want in "[Surveymonky.com](https://www.surveymonkey.com)". It is convenient free site that you can use for the survey.

We sent the survey to the surgeons who are in the CHSS. For you, you can send the survey to the perfusionist in Turkey.

I would recommend to talk to your perfusionist and make some questions that you want to ask in the survey.

Hope your work goes well.

Yasuhiro Kotani, MD, PhD
Staff Surgeon, Assistant Professor
Cardiovascular Surgery
Okayama University
2-5-1 Shikata, Okayama
Japan, 700-8558
Phone: [+81-86-235-7359](tel:+81-86-235-7359)
Fax: [+81-86-235-7431](tel:+81-86-235-7431)
Email: yasuhiro.kotani@cc.okayama-u.ac.jp

2016/12/23 6:01、Oskan Ertosluk <oskanertosluk@gmail.com> のメール :

Dear Yasuhiro Kotani,

My name is Özkan ERTOSLUK. I am a perfusion graduate student in the department of cardiovascular surgery, University of Canakkale Onsekiz Mart, TURKEY.

I've read your work about "Current Cardioplegia Practice in Pediatric Cardiac Surgery: A North American Multiinstitutional Survey" and I found it accomplished. In our country, there is not any study about that, so nobody knows who uses the which cardioplegic solution in pediatric cardiac surgery. We aim to clarify this obscurity with our works through the agency of your experience and leadership.

We would ask if you allow us to translate the questionnaire by showing your study as a reference in reputable magazines of our country at heart and vascular surgery.

So that we aim to profile our country's pediatric cardioplegia strategies and increase the cooperation of the cardiovascular professionals. Thanks for your informations and support.

Yours sincerely,

Özkan ERTOSLUK

EK 3: Etik Kurul Onay Formu

T.C.
ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı :18920478-050.01.04-E.118546
Konu :Başvuru İncelemesi

21.10.2016


Sayın Yrd.Doç.Dr. Halil Fatih AŞGÜN

Yürüttüğünüzü yapmış olduğunuz "Türkiye'de Pediyatrik Kalp Cerrahisi Yapılan Kliniklerdeki Güncel Kardiyopleji Uygulamaları Anketi" başlıklı 2011-KAEK-27/2016-E.107035 nolu projeniz ile ilgili olarak Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun almış olduğu 19/10/2016 tarih ve 18-07 nolu kararı aşağıdadır.

Bilgilerinize rica ederim.

Karar Tarihi :19.10.2016 14:00
Karar No :2016-18

Karar-07)2011-KAEK-27/2016-E.107035 no'lu araştırma ile ilgili olarak, proje yürütücüsü Yrd. Doç. Dr. Halil Fatih AŞGÜN'ün çalışması ile ilgili olarak raportörün hazırladığı değerlendirilmenin okunması sonrasında yapılan oylamada "**ETİK KURUL ONAYINI ALIR.**" kararı verilmiştir.


 e-imzalıdır

Prof. Dr. Öztürk ÖZDEMİR
Başkan

Not: 5070 sayılı elektronik imza kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Bilgi için:Faize OTURAN
Sekreter

EK 4: Gönüllü Bilgilendirme ve Onam Formu

 ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU					
Doküman:	Form-11	Revizyon No:	02	Revizyon Tarihi:	23 / 01 / 2012

1. Çalışmanın adı:
Türkiye’de pediyatrik kalp cerrahisi yapılan kliniklerdeki güncel kardiyopleji uygulamaları anketi.

2. Araştırmacıların adları, kurumları ve iletişim numaraları.
Yard. Doç.Dr.H.Fatih AŞGÜN Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi ABD
Özkan ERTOSLUK Çanakkale Onsekiz Mart Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Kalp Damar Cerrahisi ABD Perfüzyon Yüksek Lisans Bölümü 0.536.8279017

3. Araştırmanın amacı ve kısa özeti:
Literatürde, pediyatrik kalp cerrahisi sırasında optimal miyokard koruma stratejisini belirlemek amacıyla ortaya konmuş çok geniş çeşitlilikte yayın bulunmasına karşın, uzmanların kendi tercih ettikleri stratejileri genel uygulamalarla kıyaslayabilecekleri güncel veriler oldukça kısıtlıdır. Bu anket çalışmasında, Türkiye’de konjenital kalp cerrahisi yapılan kliniklerdeki güncel miyokard koruyucu uygulamaların bir profilinin çıkarılması amaçlanmaktadır. Böylece uzmanların, kendi tercih ettikleri miyokard koruyucu uygulamaların dışında, ülkemiz kliniklerinde başka ne tür uygulamalara yer verildiğini görebilecekleri bir referans elde edilerek literatüre katkıda bulunulacaktır. Ayrıca ulusal uygulamaların dünya geneline göre durumu da tespit edilebilecektir.

4. Bu araştırma için neden siz seçildiniz?
Kalp Damar Cerrahisi organizasyonu içerisinde, kardiyoplejiler hakkında bilgi verebilecek en donanımlı ve yetkili kişiler cerrahlar ve perfüzyonistlerdir.

5. Araştırmaya katılmak / bir kez katıldıktan sonra sonuna kadar devam etmek zorunda mıyım?
Ankete katılmada gönüllülük esastır. Ankete katılmamız, ülkemizdeki uygulamaların daha doğru bir şekilde tespit edilebilmesi için bir katkı sağlayacaktır. Anket sonrası herhangi anlaşılamayan, belirsiz bir veri olursa tekrar iletişime geçmemiz gerekebilir.

6. Katılmayı kabul edersem bana ne yapılacak?
Kliniğinizde pediyatrik açık kalp ameliyatlarında kullandığımız kardiyopleji tekniği ile ilgili soruları cevaplamanız istenecektir.

7. Araştırmaya katılmak size bir zarar verecek mi? Sizin için olumsuz yönleri/riskleri olacak mı?
Hayır.

8. Araştırmaya katılmanın size olası yararları nelerdir? Araştırmaya katılmak size bir fayda/üstünlük sağlayacak mı?
Pediyatrik kalp cerrahisindeki miyokard koruyucu stratejilerin, ülkemiz kliniklerindeki güncel bir profilini oluşturmak, ulusal uygulamalarla ilgili bir referans olması ve dünyadaki genel uygulamalara göre kıyas yapılarak, farkındalık yaratma açısından faydalı olacaktır.

9. Araştırma için masrafım olacak mı? Araştırmanın benim için maddi bedeli var mı?
Herhangi bir masraf söz konusu değildir. Sadece anket sorularını cevaplamanız için 5-10 dakikanızı ayırmanız istenecektir.

10. Kimlik bilgilerim ve elde edilen verilerin gizliliği nasıl sağlanacak?
Ankette, kişisel olarak bilgileriniz istenmese de, çalıştığımız hastaneyle ilgili demografik sorulara yer verilmiştir. Buradaki amaç tekrarlanan anketlerin önüne geçmektir. Elde edilen verilerin gizliliği araştırmacı tarafından etik kurallara uygun olarak sağlanacak ve çalışma sonunda veriler imha edilecektir.

11. Araştırma sonunda bana bilgi verilecek mi?
Yapılan çalışmanın verileri çalışma sonuna kadar gizli tutulacak ve herhangi bir veri paylaşımı olmayacaktır. Araştırma sonucu tez haline getirilerek yayınlanacaktır.

12. Araştırma sonuçlarına ne olacak?
Araştırma verileri yayın haline getirilerek literatüre aktarılacaktır.

13. Daha ayrıntılı bilgi için,
0.536.8279017 numaralı telefondan bana (Özkan ERTOSLUK, CCP, Perfüzyon Yüksek Lisans öğrencisi) ulaşabilirsiniz.

14. Teşekkür:
Araştırmamıza katıldığınız için teşekkür ederiz.

BU BİLGİLENDİRME FORMU SİZDE KALACAKTIR. ARAŞTIRMAYA KATILMAK İSTERSENİZ DİĞER SAYFADA YER ALAN ONAM FORMUNU İMZALAMANIZ GEREKMEKTEDİR.

ONAM FORMU (D²)

Araştırmanın Adı: Türkiye’de pediyatrik kalp cerrahisi yapılan kliniklerdeki güncel kardiyopleji uygulamaları anketi.

	Evet	Hayır
Gönüllü Bilgilendirme Formunu okudunuz mu?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma projesi size sözlü olarak da anlatıldı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Size araştırmayla ilgili soru sorma, tartışma fırsatı tanındı mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sorduğunuz tüm sorulara tatmin edici yanıtlar alabildiniz mi?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma hakkında yeterli bilgi aldınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Herhangi bir zamanda herhangi bir nedenle ya da neden göstermeksizin araştırmadan çekilme hakkına sahip olduğunuzu anladınız mı?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Araştırma sonuçlarının uygun bir yolla yayınlanacağına katılıyor musunuz?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Yukarıdaki soruların yanıtları size kim tarafından açıklandı? <i>Lütfen ismini yazınız.</i>		

İmza:

Adı / Soyadı:

Tarih:

EK 5: Ankete Katılan Pedyatrik Kalp Cerrahisi Kliniklerinin Listesi

ANKETE KATILAN MERKEZLER			
KAMU HASTANELERİ	ÜNİVERSİTE HASTANELERİ	ÖZEL HASTANELER	BULUNDUĞU ŞEHİR
Ankara Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları E.A.H.			Ankara
Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi			Ankara
Dr. Ersin Arslan E.A.H.			Gaziantep
Marmara Üniversitesi Pendik E.A.H.			İstanbul
İstanbul Mehmet Akif Ersoy Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi E.A.H.			İstanbul
Tepecik E.A.H.			İzmir
Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi E.A.H.			İzmir
	Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi		Adana
	Ankara Üniversitesi Cebeci Araştırma ve Uygulama Hastanesi		Ankara
	Gazi Üniversitesi Hastanesi		Ankara
	Hacettepe Üniversitesi Hastanesi		Ankara
	Akdeniz Üniversitesi Hastanesi		Antalya
	Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi		Bursa
	Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi		Eskişehir
	Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi		Erzurum
	Gaziantep Üniversitesi Şahinbey Araştırma ve Uygulama Hastanesi		Gaziantep

	Dokuz Eylül Üniversitesi Araştırma Uygulama Hastanesi		İzmir
	Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi		İzmir
	Erciyes Üniversitesi Yılmaz-Mehmet Öztaşkın Kalp Hastanesi		Kayseri
		Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi	Ankara
		Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi	İstanbul
		Acıbadem Bakırköy Hastanesi	İstanbul
		Medicana Beylikdüzü Hastanesi	İstanbul
		Medipol Üniversitesi Hastanesi	İstanbul
		Yeni Yüzyıl Üniversitesi Gaziosmanpaşa Hastanesi	İstanbul
		Anadolu Sağlık Merkezi Gebze Hastanesi	Kocaeli

EK 6: Özgeçmiş

Kişisel Bilgiler

Adı	ÖZKAN	Soyadı	ERTOSLUK
Doğum Yeri	NAZİLLİ	Doğum Tarihi	16.06.1983
Uyruğu	T.C.	TC Kimlik No	17609350450
E-mail	oskanertosluk@gmail.com	Tel	05368279017

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	EGE ÜNİVERSİTESİ FEN FAKÜLTESİ BİYOLOJİ BÖLÜMÜ (ÖRGÜN ÖĞRETİM-TÜRKÇE)	2007
Lise	İZMİR ATATÜRK LİSESİ	2001
İlköğretim	GAZİ İLKOKULU-ALSANCAK ORTAOKULU	1994-1997

Toplantılar

Türk Kalp-Damar Cerrahisi Ulusal Kongresi – Antalya - 2016

Perfüzyonistler Derneği Bölgesel Eğitim Toplantısı – Çanakkale - 2015

Perfüzyonistler Derneği Bölgesel Eğitim Toplantısı – İzmir - 2015

Perfüzyonistler Derneği II. Sempozyumu – Antalya - 2013

Sertifikalar

T.C. Sağlık Bakanlığı Perfüzyonistlik Yetki Belgesi

Ek.7. SİRALLİ TEZ KONTROL FORMU

	Evet	Hayır
1) Amblem renkli ve 2x2 cm boyutunda olmalıdır.		
2) Kapakta sadece başlık bold ve 14 punto, diğer yazılar normal renkte ve 12 punto yazılmalıdır.		
3) Tez savunma sınavında kabul edilmiş tezler için, tezin sırtı tez yazım kılavuzuna uygun olarak düzenlenmiş olmalıdır.		
4) Kabul edilmiş tez konusu ile tezin baş sayfasındaki tez konusu aynı olmalıdır.		
5) Beyan eksiksiz ve imzalı olarak Tez Yazım Kılavuzundaki gibi konmalıdır.		
6) Özet ve Summary 250'şer kelimeyi aşmamalıdır. (1 sayfa)		
7) Anahtar kelimeler (en fazla) 5 adet olmalıdır.		
8) İngilizce özetin başında konu başlığı yazılmalıdır.		
9) Metin ve kaynakların tümü 1,5 aralıklı olmalıdır.		
10) Tezde yazım karakteri olarak "Times New Roman" kullanılmalıdır.		
11) Web sayfa kaynakları metin içinde de geçmelidir (parantez içinde güncelleme tarihi ile birlikte). Kaynaklar bölümünde de cümlelerin en sonunda Erişim adresi ve Erişim tarihi sırasıyla verilmelidir.		
12) Çalışmanın Etik Kurul onayı, varsa kurum onayı tezin en arkasına konmalıdır.		

Tarih: ... / ... / 20...	Tarih: ... / ... / 20...
Öğrenci Adı ve Soyadı,	Danışmanın Adı ve Soyadı,
İmza	İmza

Ek.8.

ÇANAKKALE ONSEKİZ MART ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ SİRALLI/CİLTİ TEZ YAZIM KONTROL LİSTESİ

KONTROL BAŞLIĞI	ÖĞRENCİ	DANIŞMAN
Tez yazımında kullanılan yazı tipi	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sayfa kenar boşlukları	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kapak sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İç kapak sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Onay sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Beyan sayfası içeriği ve düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İçindekiler sayfası düzeni	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Teşekkür sayfası	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Türkçe özet	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
İngilizce özet	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Simgeler ve kısaltmalar dizini	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Şekiller dizini	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tablolar dizini	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tezin ön sayfalarının sıralaması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Ön sayfaların numaralandırılması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sayfalarının numaralandırılması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Başlıklarının numaralandırılması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Şekil, resim ve tablo numaralandırması	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Yöntem ve Gereç	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Bulgular	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tartışma	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Sonuç ve Öneriler	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kaynaklar	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Atıflar (alıntı ve göndermeler)	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Ekler (etik kurul onayı, vs)	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tez planı	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Dil (anlatım, yazım –imla)	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Kâğıt ve baskı özelliği	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tezin son şeklinin elektronik kopyası	<input type="checkbox"/> UYGUN	<input type="checkbox"/> UYGUN
Tarih: ... / ... / 20...	Tarih: ... / ... / 20...	
Öğrenci Adı ve Soyadı,	Danışmanın Adı ve Soyadı,	
İmza	İmza	

ÇOMÜ / SBE

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2017

