



T.C.

ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**CARDİOTROPHİN 1'İN ÇALIŞAN KALPTE VE VÜCUT DIŞI DOLAŞIM
DESTEĞİ İLE YAPILAN KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE
İSKEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ YERİ**

Dr. M.Ergun TECİMER

UZMANLIK TEZİ

BURSA - 2014



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

CARDİOTROPHİN 1'İN ÇALIŞAN KALPTE VE VÜCUT DIŞI DOLAŞIM
DESTEĞİ İLE YAPILAN KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE
İSKEMİNİN DEĞERLENDİRİLMESİNDEKİ YERİ

Dr. M.Ergun TECİMER

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Murat BİÇER

BURSA – 2014

İÇİNDEKİLER

Özet	ii
İngilizce Özet	iv
Giriş	1
Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass.....	4
1-Tanım.....	4
2-Tarihçe.....	4
3-Kalp Akciğer Makinası İçeriği.....	5
4-Teknik özellikler.....	8
5-Temel prensipler.....	9
6-Dezavantajlar.....	13
Çalışan Kalpte Koroner Arter Cerrahisi.....	15
1-Tarihçe.....	15
2-Temel prensipler.....	17
3-Teknik özellikler.....	22
4-Avantajlar.....	25
Gereç ve Yöntem	29
Bulgular.....	32
Tartışma.....	42
Kaynaklar	48
Teşekkür	57
Özgeçmiş.....	58

ÖZET

Günümüzde kalp-damar hastalıkları orta ve ileri yaş grubunda en önemli mortalite nedeni olup küresel ölümlerin %30'unu teşkil etmektedir. Koroner arter hastalığının sıklığının artmasına paralel koroner bypass operasyonlarında da artış olmaktadır. Cerrahi uygulamalar çoğunlukla kardiyopulmoner bypass altında yapılmasına karşın cerrahi deneyimin artması ile günümüzde koroner revaskülarizasyon ameliyatlarının %25-30 kadarı çalışan kalpte yapılmaktadır.

Koroner arter bypass operasyonu yapılan hastalarda, operasyon sonrasında miyokard hasarı gelişmesi önemli komplikasyonlar arasındadır. Bugün için teşhiste en sık kullanılan kardiyak biyobelirteçler kreatin kinaz-MB (CKMB) ve troponin (cTn)'dir. İskemi ve hipoksi ile salınımı uyarılan kardiotropin-1 (CT-1), Interlökin-6 ailesinin bir üyesidir. Bizim çalışmamızda vücut dışı dolaşım desteği ile çalışan kalpte koroner bypass uygulanan hastalarda gelişen miyokard hasarını göstermede CT-1'in yerini ve diğer kardiyak biyobelirteçler ile olan korelasyonunu araştırdık.

Çalışmamızda 20 hasta çalışan kalpte koroner arter bypass operasyonu ve diğer 20 hasta vücut dışı dolaşım (VDD) desteği kullanılarak ve kalbi durdurarak koroner arter bypass yapılan hastalardan oluşturuldu. Biyokimyasal tetkikler, hemogram, üre, kreatinin, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), CK, CKMB, cTn-I ve CT-1 düzeyleri preoperatif dönemde ve postoperatif 6.saatte çalışıldı. Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif dönem elektrokardiyografileri çekildi.

Çalışan kalpte koroner bypass (ÇKKB) grubunda postoperatif CT-1 ile postoperatif CK, CKMB ve cTn-I düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldığında anlamlı olduğu bulunmuştur. Vücut dışı dolaşım desteği ile yapılan koroner arter bypass (VDDKB) grubunda postoperatif CT-1 ile korelasyon analizi yapıldığında ise postoperatif CK, cTn-I düzeyleri anlamlı bulunmuştur.

Sonuç olarak çalışmamızda, her iki grupta CT-1'in postoperatif değerlerinin, preoperatif değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı Şekilde yükseldiği, miyokardiyal hasarı göstermede postoperatif CK, CKMB ve cTn-I ile pozitif korelasyon gstererek alternatif bir biyobelirte olarak kullanılabileceği gsterilmiştir.

Anahtar kelimeler: kardiotropin-1, koroner arter hastalığı, myokard hasarı.

SUMMARY

Role Of The Cardiotropin-1 In Evaluation Of Ischemia In Coronary Artery Bypass Surgery Performed On Beating Heart Or In Vitro Circulation Support

At the present time, cardiovascular diseases are the most primary reason of mortality rates in the middle and advanced age group and they involve %30 of death. Coronary artery disease's rates are increasing, relatedly to that coronary bypass operations are increasing too. Although, surgical operations are operated with cardiopulmonary bypass, nowadays nearly 25-30 percent of coronary revascularization operations are operated on beating heart thanks to increasing surgical experience.

After coronary artery bypass graft surgery, myocardium damage is one of the most important complications on patients. Cardiac biomarkers which are creatine kinase-MB (CKMB) and troponin (cTn) are mostly used to make diagnosis. Cardiotropin-1 (CT-1) which is release induced by ischaemia and hypoxia is member of interleukin-6 family. We researched significance of CT-1 to show myocardium damage after coronary artery bypass graft surgery and correlation with other cardiac biomarkers on both of group.

We organized two group of patient. Beating Heart Coronary bypass surgery to 20 patients from Coronary artery bypass with cardiopulmonary bypass to the other 20 patients. Patients' physical examinations were checked. Detailed medical history was taken from patients. Biochemical tests, hemogram, urea, creatinine, aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), CK, CK-MB, cTn-I and CT-1 levels were determined preoperatively and postoperatively at 6 hours. All patients' preoperative and postoperative period electrocardiographies were taken.

When postoperative CT-1 and correlation analysis was taken from beating heart coronary bypass surgery, postoperative CK, CKMB and cTn-I

levels was significant. When postoperative CT-1 and correlation analysis was taken from coronary arter bypass surgery with cardiopulmonary bypass, postoperative CK and cTn-I levels was significant.

Consequently, CT-1's postoperative values significantly increased when compared to preoperative values both of groups. CT-1 can be used to indicate myocardial damage by correlation positively with postoperative CK, CKMB and cTn-I so, it was showed that CT-1 can be used for alternative biomaker.

Keywords: cardiotropin-1, coronary artery disease, myocardial damage.

GİRİŞ

Günümüzde kalp-damar hastalıkları orta ve ileri yaş grubunda en önemli mortalite nedeni olup küresel ölümlerin %30'unu teşkil etmektedir (1). Dünyanın birçok ülkesinde olduğu gibi Türkiye'de de koroner kalp hastalığının prevalansı %4-5, insidansı ise %0.3-0.4 arasında değişmektedir. Buna göre ülkemizde, her yıl yaklaşık olarak 250-300 bin yeni koroner arter hastasının olması beklenir. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından yürütülen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine göre şu anda ülkemizde yaklaşık olarak 3-3.5 milyon koroner arter hastası olduğu tahmin edilmektedir (2, 3).

Sonraki yıllarda hızla yayılan vücut dışı dolaşım (VDD) yöntemi ve geliştirilen miyokard koruma yöntemleri, gerek kalp kapak ve defektleri ile büyük damar ameliyatlarında, gerekse koroner bypass ameliyatlarında yıllarca başarılı şekilde kullanılmış ve halen birçok cerrah ÇKKB ile yapılan anastomozların kalitesi konusunda çekincelere sahip oldukları için bu yöntemleri kullanmaktadırlar. VDD ve miyokard koruma teknikleri gelişmesiyle koroner cerrahisi yaygınlaşmıştır. Ancak yapay dolaşım yöntemleri özellikle uzun süren uygulamalarda birçok fizyolojik mekanizmayı olumsuz yönde etkiler. VDD sırasında kanın yapay yüzeylerle teması kan hücreleri ve humoral sistemlerin aktive ederek birçok korunma mekanizmasını tetikler ve sistemik inflamatuvar yanıtı yol açar. Aşırı tepki veya olağan hücrel ve humoral değişiklerin hemen tüm sistemlerde bazen önemli klinik patolojik tablolar oluşturabildiği bilinmektedir. Günümüzde birçok teknik gelişmeden faydalanarak VDD'nin organizmadaki olumsuz etkileri en aza indirilmeye ve yeterli güvenlik sağlanmaya çalışılmaktadır; ancak VDD halen morbidite ve mortaliteyi artıran bir uygulama olarak değerlendirilmektedir.

Çalışan kalpte koroner cerrahisi uygulamaları dünyadaki gelişmelere paralel olarak ülkemizde de önceleri çoğunlukla sol inen ve sağ koroner arterlere sınırlı olarak ve miyokard stabilizatörleri kullanılmadan hastaların

küçük bir kısmında (yaklaşık %5-15) uygulanmıştır. Çalışan kalpte koroner bypass tekniğindeki zorluk anastomoz bölgesinde kalbin hareket etmesi ve anastomoz bölgesinde akım bulunması nedeni ile görüş açısının bozulmasıdır. Bu problemi çözmek için stabilizatörler geliştirilmiştir. Böylece çalışan kalpte koroner bypass daha güvenli, etkili ve tekrar kullanılabilir metod olmuştur.

Stabilizatörlerin, şantların gelişmesi ve kalbin arkasındaki dallara ulaşmak için geliştirilen cerrahi teknikler ile gelecek yıllarda çalışan kalpte koroner bypass operasyonlarının sayısı artacaktır.

Vücut dışı dolaşım desteği ile operasyon yapılan hastalarda kompleks sistemik enflamatuvar yanıtı neden olarak postoperatif renal, pulmoner, nörolojik komplikasyonlar, birçok organ disfonksiyonuna ve kanamaya neden olmaktadır. Ayrıca VDD'a hazırlık döneminde arteriyel ve venöz kanülasyon gereksinimi, VDD'a geçiş ve ayrılmasında soğuma ve ısınma dönemleri operasyon süresini uzatmaktadır. Çalışan kalpte koroner bypass yoğun bakım kalış süresini, mekanik ventilasyon süresini, hastanede kalış süresini, kan transfüzyon ihtiyacını, oksijen kullanımı ve postoperatif komplikasyonları azalttığı için hastane masrafları azaltmaktadır. Konvansiyonel yöntemle kıyaslandığında erken dönemde ekonomik avantajları göz ardı edilmemelidir.

Çalışan kalpte ve vücut dışı dolaşım destekli koroner arter bypass cerrahi yöntemlerinde bölgesel iskemi-reperfüzyon yapılmakta ve bunun sonucunda her iki yöntemde çeşitli derecelerde miyokardiyal hasar oluşabilmektedir. Miyokard hasarını değerlendirmek için kardiyak biyobelirteçler kullanılmaktadır. Rutin olarak bakılan kardiyak biyobelirteçler değişiklik göstermekle birlikte en sık kullanılanlar kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve troponin'dir (cTn). cTn'in kardiyak isoformları spesifik miyokard hasar biyobelirteçleridir. Miyokarda spesifik olduklarından perioperatif miyokard enfarktüsü (MI) tanısının konmasına yardımcı olurlar. CABG operasyonu sonrasında orta düzeyde cTn-I ve cTn-T yükselmesi minimal reversible hasarı düşündürür. Carrier ve ark. (4), CABG operasyonu sonrasında aldıkları kan örneklerinde CK-MB düzeyleri ve cTn-I ile cTn-T değişikliklerini

takip ederek miyokard hasarını gösterebilecek cTn değerini belirlemeye çalışmışlardır. Postoperatif 24.saatte cTn-I in 3,9 ng/ml, 48 saatte cTn-T nin 3,4 ng/ml üzerinde bulunmasının perioperatif MI ile uyumlu olduğunu belirlemişlerdir. Adams ve ark. (5) ise cTn-I için üst limit olarak 3,1 ng/ml verirlerken diğer çalışmacılar 10-15 ng/ml yi kabul etmişlerdir (6). Kardiyak cerrahi sonrası önemli perioperatif miyokardiyal iskeminin göstergeleri; CK'nın 700 U/L, CK-MB' nin 20 U/L, CK-MB kitlesinin 45ng/ml nin üzerinde olmasıdır (7). Her iki biyobelirtecinde spesifite ve zamana bağlı sensitivite gibi dezavantajları mevcuttur. Sadece operasyon sonrasında değil, operasyon öncesinde ve hatta operasyon sırasında da bakılan bu biyobelirteçlerden en uygununu seçmek hastaya uygulanacak cerrahi yöntemi, ekstübasyon zamanını, yoğun bakım gözlemi ve hastanede kalış süresi ile ilgili bize bilgi sağlayabilir. Bu amaçla pek çok biyobelirteç üzerinde araştırma yapılmıştır.

Aminoasit yapısındaki benzerlikten dolayı kardiyotropin-1 (CT-1), interlokin-6 (IL-6) ailesine dahil olan inflamatuvar bir sitokindir. Bu aile transmembran protein gp130 aracılığıyla sinyal ilettiği ve yolları stimüle ettiğinden gp130 grubu sitokinler olarak bilinir (8). CT-1 mRNA, hem atriyum hem de ventriküllerde saptanmıştır. CT-1 ekspresyonu hipoksik stimülasyon sonrasında artar. Bu nedenle, CT-1 iskemik kalp hastalığının patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır. Prooksidanların ve fizyolojik hipoksinin embriyoid cisimciklerde HIF-1-alfa proteini ve mRNA ekspresyonu arttırdığı gibi CT-1' i de arttırdığını göstermiştir, bu da CT-1 ekspresyonunun reaktif oksijen türleri (ROS) ve hipoksi tarafından düzenlendiğine işaret etmektedir. CT-1' in fibrozise yol açıcı ve hipertrofik etkileri vardır. Skar formasyonunda ve remodelingdeki patofizyolojik olayların tüm basamaklarında rol oynamaktadır. Sonuçlar CT-1 ekspresyonunun ROS ve HIF-1-alfa tarafından düzenlendiğini göstermiş ve CT-1'in kardiyak hücrelerin sürvi ve proliferasyonunda kritik bir rol oynadığına işaret etmiştir. CT-1'in miyokardiyal hasar üzerinde önemli bir kardiyoprotektif etkiye sahiptir (9).

I- Kalp Cerrahisinde Kardiyopulmoner Bypass

1- Tanım

Akciğerin gaz değişimi ve kalbin pompalama fonksiyonunun geçici bir süre ile kalp akciğer makinası adı verilen cihaz yolu ile sağlanması işlemine kardiyopulmoner bypass (VDD) veya ekstrakorporeal dolaşım denir. Hastanın sistemik oksijenden fakir kanı sağ atriumdan makineye yönlendirir oksijen kana verilirken karbondioksit kandan uzaklaştırılır. Yeni oksijenlendirilmiş kan makineden hastanın aortasına gönderilir.

2- Tarihçe

Dr. John Gibbon 1930 yılında Massachusetts General Hospital de VDD'nin ilk temellerini atmış ve bir laboratuvar çalışmasını başarılı bir klinik uygulama şekline dönüştürmüştür. 1953 te Gibbon genç bir kadında pompa oksijenaratör kullanarak atrial septal defekt (ASD) onarımı operasyonu uygulamış, bu uygulamada tarihte VDD'nin ilk olarak başarı ile kullanıldığı operasyon olmuştur. Ancak bunu takiben Gibbon'un 4 hastasını kaybetmesi bazı tartışmalara sebep olmuştur (10).

Vücut dışı dolaşım desteği için pompa oksijenaratörleri üzerine 1940 yıllarında bazı cerrahlar çalışmalar yapmaya başladılar. 1951 yılında ilk kez kalp cerrahisinde pompa oksijenaratörü kullanıldı. Dennis ve Varco ASD onarımı operasyonu yaptılar. Opere edilen hasta daha sonra kaybedildi. Ancak yapılan otopside hastanın VDD'den değilde cerrahi hatası (ASD yerine patolojinin AV kanal defekti olduğu) sonrası kaybedildiği anlaşıldı (11). Daha sonraları Bjork (1948) (12), Senning (1952) (13), ve Craford (14) VDD ile ilgili çalışmalar ve ameliyatlar yaptılar.

Lillhei ve ark. (15), Minnessota Üniversitesinde laboratuvarda kontrollü kros sirkülasyonla çalıştılar ve oksijenaratör olarak bir intakt cisim kullandılar. Bu çalışma sonucu "azigos akım prensibi" (Andreason ve Watson, 1952 (16))

ortaya çıktı; burada çok düşük perfüzyona gerek vardı. Warden ve ark. (17) tarafından, 1954 yılında ilk ve son kez oksijenatör olarak anne kullanıldı.

Kirklin ve ark. (18), Mayo klinikte pompa oksijenatörle deneysel çalışmalara başladı, 1955 yılı mart ayında ilk kez pompa oksijenatörle VDD ile ventriküler septal defekt operasyonunu başarılı bir şekilde uyguladı. Böylece dünyada ilk kez pompa oksijenatör kullanılarak kalbin içinin açıldığı ilk operasyon yapılmış oldu.

3- Kalp Akciger Makinası İçerikleri

Tablo-1: Kalp akciğer makinasının ana ve yardımcı sistemleri.

Ana Komponentler	Kardiyotomi Sistemi
Arteriyel ve venöz kanüller	Aspirasyon kanülü
Venöz ve venoarteriyel rezervuar	Roller pompa veya vakum sistemi
Oksijenatör	Filtre ve rezervuar
Arteriyel filtre	Pompa
Isı değiştirici	SOL VENTRİKÜL VENT SİSTEMİ
KARDİYOPLEJİ SİSTEMİ	Atriyum veya ventrikül kateteri
Arter hat konneksiyonu	Roller pompa
İnfüzyon portu	CELL SAVER SİSTEMİ
Isı değiştirici	Aspirasyon kanülü
Roller pompa	Heparin infüzyonu ve aspirasyon hattı
DİYALİZ ULTRAFİLTRASYON	Vakum sistemi
Değişim ünitesi	Santrifüj ve sıvı solüsyonu
Roller pompa	İnfüzyon torbası

3-A. Pompalar

Roller, sentrifugal ve ventriküler pompa adı altında 3 tip pompa kullanılmaktadır. İlk ikisi en sık kullanılan pompalardır. Ventriküler pompa ise sıklıkla asist device'larda tercih edilmektedir.

3-A. a. Roller Pompalar

De Bakey tarafından geliştirilen ve açık kalp cerrahisinde en sık kullanılan pompa türüdür (19). Güvenli, kullanımı kolay ve maliyeti düşük pompalardır. Genellikle birbirine 180 derecelik açı yapan 2 adet silindirik yapının kanı taşıyan tüplerin üzerine sıra ile basınç uygulayarak dönmesi ve böylece tüp içindeki kana ivme kazandırması prensibi ile hareket eder.

Roller pompalara bağılı komplikasyonlar oklüzyon ve kalibrasyon hataları tüp kırılmaları, tüpün yapıldığı malzemeden kaynaklanan emboliler, hava embolisi ve pompa kan itici gücünün kaybıdır (20).

3-A.b. Sentrifugal Pompalar

Sentrifugal pompalar kinetik pompalardır. Kan bir elektrik motoruyla oluşturulan yapay girdap sayesinde meydana gelen merkezkaç gücü ile pompa boyunca pulsatil olmayan bir akım sağlayarak ilerler. Roller pompadan farklı olarak nonokluzivdir.

Özellikle impeller tip sentrifugal pompalar trombosit ve lökositlere daha az zarar verir, hava embolisi riski ve fibrinojen kaybı daha düşüktür (21). Trombin sentezi daha düşüktür ve daha az antikoagülasyona ihtiyaç duyarlar (22). Öte yandan roller pompalar basit ve ucuz olmaları, daha az başlangıç volümü kullanmaları, havanın uzaklaştırılmasının kolaylığı, afterloaddan bağımsız şekilde akım debisini sağlamaları ve daha yüksek miktarlarda pulsatil akım oluşturabilme özelleği ile sentrifugal pompalara üstünlük sağlamaktadır. Ayrıca sistemik enflamatuvar yanıtı daha az etkilediğine dair bilgiler mevcuttur (23, 24).

Tablo -2: Sentrifugal ve Roller Pompanın başlıca farklılıkları.

	Roller	Sentrifugal
Oklüzyon	Parsiyel veya total okluziv	Non okluziv
Pompa	Pozitif hacim yer değiştirici pompa	Pasif yer değiştirici kinetik pompa
Kanın itici gücü	Kan tüplere uygulanan basınç ile iletilir	Kan merkezkaç gücü ile itilir
Akım ve dakika dönüş	Akım (strok volüm).rpms	Rpms ve akım kademeli
Hız (rpms)	Akım direncine bağılı değildir	Akım direncine bağılıdır

3-B. Venoarteriyel Ve Kardiyotomi Rezervuarları

Venöz rezervuar yaklaşık üç litre kapasitesi olan genellikle polivinil'den imal edilen, kan–hava bariyeri içeren ve venöz dönüş ile arteriyel akım arasındaki dengeyi oluşturan haznedir.

3-C. Kardiyotomi Aspirasyon Sistemi

Ameliyat sahasındaki kanın tekrar perfüzata geri kazandırılmasını sağlayan sistemdir. Aspirasyon sistemi hemoliz, partikül, yağ ve gaz embolileri, hücresel agregasyon, trombosit hasarı ve kaybının en önemli nedenidir (25).

3-D. Oksijenatörler

Günümüzde iki tip oksijenatör öne çıkmaktadır.

a- Membran Oksijenatörler

b- Bubble Oksijenatörler

3-E. Isı Değiştirici

VDD esnasında beyin başta olmak üzere çeşitli organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için uygulanan sistemik hipoterminin sağlanması amacıyla ısı değiştirici sistemlere ihtiyaç vardır.

3-F. Filtre

Hava ve partikül embolilerini önlemek için kullanılır. Arteriyel filtreler lökosit kümelerini, trombosit birikimlerini ve parçalanmış olanları tutarak faydalı olabilirler (26).

3-G. Kardiyopleji Sistemi

Miyokardın korunması açık kalp cerrahisinin kritik noktalarından biridir. Aortik root yoluyla antegrad veya koroner sinus yoluyla, retrograd olarak potasyumdan zengin kan veya kristaloid solüsyonlar ile kalbin durdurulması ve miyokardın perfüzyonu gerekmektedir.

3-H. Priming Solüsyon (Başlangıç Solüsyonu)

Başlangıç volümü, plazmanın pH ve iyonik dağılımına benzer bir şekilde dengeli elektrolit solüsyonlarıyla hazırlanan ve bazende starch solüsyonları eklenmiş genelde eritrosit içermeyen volümdür. Erişkinde yaklaşık 2 litre civarındadır. Sadece kan ile hazırlanmış prime solüsyonları ile ilk deneyimler başarısız olmuş ve kanın splanknik yatakta göllenmesi ve şok

tablosu ile karakterize homolog kan sendromuna neden olmuştur (27). Prime sıvısına kan eklenmemesi ve perfüzin kana karışmasıyla elde edilen hemodilüsyonun birçok avantajı vardır. VDD esnasında hemodilüsyon, kan hücreleri ve proteinlere olan travmayı azaltır, idrar miktarını arttırarak sodyum ve potasyum klirensini arttırır, kan viskozitesini özellikle hipotermi esnasında düzeltir (28).

4- Teknik Özellikler

4-A. Arteriyel Kanülasyon

Kalp ameliyatlarında VDD uygulanacağı zaman genelde asendan aorta doğrudan kanüle edilir. Kanülasyon düşünülen alanda aortun adventisya ve mediyasına ksantrik iki adet kese boynu dikişi konulur. Kanülün çok derine gitmemesi için bir boyunluğu vardır. Kanülün ebadı en yüksek hız oranında 100 mmHg'yi aşmayacak düzeyde seçilir (29). Kanülün ucundan çıkan kanın türbülansının engellenmesi için düşük gradyan kullanılır, hatta ve bağlantılarda patlama olmaması için en yüksek basınç 250 mmHg'nin altında tutulur.

4-B. Venöz Kanülasyon

Venöz sistemden toplanan deoksijenize kan bir veya iki venöz kanül ve venöz hat ile yerçekimi sayesinde ekstrakorporeal sisteme drene olur. Venöz drenajın başarı ile gerçekleşebilmesi için rezervuarın hasta seviyesinden aşağıda olması ve hava bloğunun meydana gelmemesi için hatların tamamen sıvı veya kan ile dolu olması gerekmektedir.

4-C. Miyokard Korunması

Bu amaçla kardiyopleji ve kardiyopleji dışı yöntemler kullanılmaktadır. Kardiyopleji dışı yöntemler içerisinde en sık uygulanan ventriküler fibrilasyon ve hipotermik ventriküler fibrilasyondur. Basitçe kros klempin konması ve sistemik ve topikal hipotermi uygulanması olarak tanımlayabileceğimiz bu yöntemler, kardiyopleji solusyonlarına olan ilginin yeniden başladığı 1980'li yıllara kadar yaygın olarak kullanım alanı bulmuştur. Dezavantajları ise tekrarlayan kros klemp uygulamaları ile

aortada oluşabilecek olan hasar, emboli riski ve özellikle hipertrofik kalplerde subendokardiyal bölgeye olan yetersiz perfüzyondur.

Kardiyopleji olarak hem kristalloid solusyonlar hemde kan kardiyoplejisi kullanılabilir. Günümüzde kan kardiyoplejisi daha yaygın kullanım alanı bulmaktadır (30-33). Kardiyopleji solusyonlarının içeriği hakkında birçok çalışma yapılmıştır. Gerek kan gerekse kristalloid olsun içeriklerindeki elektrolit kompozisyonları, pH dereceleri ve ATP depolarını koruma amacıyla ilave edilen maddeler son yıllarda önem kazanmıştır. Kardiyopleji verilirken mutlaka belirli aralıklarla doz tekrarlanmalıdır. Burada kriter olarak alınması gereken parametre miyokardiyal ısı olmalıdır. Septum ısısının 18 derece üzerine çıkması durumunda doz tekrarlanmalıdır.

Sistemik hipotermi konusunda son yıllarda bir görüş ayrılığı yaşanmaktadır. Bazı cerrahlar sistemik hipotermi uygulamadan vücudu kendi ısısına bırakarak pasif soğuma sağlarlar. Bu şekilde vücut ısısı 33-34 dereceye kadar düşer. Soğuk kardiyopleji ile miyokard korunmasını sağlarlar. Kalp fonksiyonları iyi olan hastalarda bu şekilde iyi sonuçlar bildirilmiştir. Topikal hipotermi miyokard ısısını korumada efektif bir yöntem olmakla birlikte frenik sinir hasarı oluşturabileceğinden dikkatli kullanılmalıdır.

Miyokard korunmasında son yıllarda önem kazanan bir noktada kardiyopulmoner bypass ve revaskülarizasyonu takiben gelişen miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarıdır klinikte uygulamaya giren pek az yöntem olmuştur. Bunlar arasında "Glutamat-Aspartat" eklenmiş, kardiyopleji solüsyonu, "Sodyum-Hidrojen Exchange" inhibitörleri ve lökosit filtrasyonu en etkin yöntemler olarak literatürde yer almaktadır (34-37).

5- Temel Prensipleri

Hastanın arteriyel kan akımının geçicide olsa pompa ile sağlanması vücudun bütün fizyolojik dengesini sarsan bir olaydır. Kan KPB sırasında endotel ile kaplı olmayan bir yüzeyden geçmektedir. Buna bağlı olarak hümmoral ve selüler enflamatuvar yanıt ortaya çıkmaktadır. Total VDD sırasında pekçok fizyolojik değişken dışarıdan kontrol altındadır. Bu

değişkenler; total sistemik kan akımı, arteriyel basınç dalgası, sistemik venöz basınç, pulmoner venöz basınç, başlangıç perfüzyonun hemotokriti ve kimyasal kompozisyonu, arteriyel oksijen ve karbondioksit seviyesi, perfüzyon ve hastanın ısısıdır.

Diğer değişkenler grubu; kısmen dışarıdan kısmen de hasta tarafından kontrol edilir. Bu değişkenler ise; sistemik damar direnci, tüm vücudun oksijen tüketimi, karışık venöz oksijen seviyesi, laktik asidemi, ve pH, bölgesel ve organ kan akımı, bölgesel ve organ fonksiyonudur.

Üçüncü kontrol edilemeyen faktörler: kan pıhtılaşma bozuklukları, kırmızı kan hücreleri ve plazma proteinlerinde ekstrakorporeal sistemden geçerken oluşan bozukluklar ve az veya çok oranda kanın yabancı bir yüzeyle teması ile başlayan enflamasyon sürecidir.

5-A. Kardiopulmoner Bypass Sırasında Dışarıdan Kontrol Edilebilen Faktörler

5-A.a. Total Sistemik Kan Akımı (Perfüzyon Akım Oranı)

Total VDD sırasında, sistemik kan akımı perfüzyonistin ve cerrahın işbirliği ile ayarlanır. Normotermide vücudun oksijen ihtiyacı 80-125 ml/dk/m² dir ve 2.2 lt/dk/m² nin altında akım yeterlidir (38). Derin hipotermi seviyelerinde ise (18-20 derece) 1 lt/dk/m² lik akım uygun perfüzyonu sağlar (39). Luxury perfüzyon adı verilen ihtiyaç fazlası akımın beynin daha fazla mikroemboliye maruz kalmasına neden olduğu belirtilmektedir (40).

5-A.b. Arteriyel Basınç Dalgası

En sık kullanılan arteriyel pompa tipi, ilk önce De-Bakey (1934) tarafından, kan transfüzyonunda kullanılan Roller pompa'dır ve pulsatil olmayan bir akım verir. Bixler ve ark. (41), köpekler üzerinde yaptığı çalışmada hipertrofik kalpte düşük perfüzyonlarda nonpulsatil akımın subendokardiyal iskemi yarattığı ve pulsatil akımın bunu engellediği gösterilmiş, ancak akım yükseldiğinde anlamlı fark bulunamamıştır.

5-A.c. Sistemik Venöz Basınç

Kullanılan venöz kanülün kesit alanı ve bunları pompa oksijeneratöre bağlayan hattın kesiti ve uzunluğu, venöz basıncı etkileyen unsurlardır.

Venöz basınç sıfıra yakın tutulmaya ve hücre dışı sıvıyı artırmamak için kesinlikle 10 mmHg basıncın üzerine çıkmamaya çalışılır.

5-A.d. Pulmoner Venöz Basınç

Bu basınç tam VDD sırasında sıfır olmalıdır. Ve 10 mmHg'nın üzerine kesinlikle çıkmamalıdır. İstenmeyen yükselişler tehlikelidir; çünkü ekstrasvasküler pulmoner sıvıyı artırıp pulmoner ödem yapabilir.

5-A.e. Perfüzyon

5-A.e.1. Dilüent

Prime olarak kullanılan eritrosit içermeyen dengeli elektrolit solusyonundan oluşur; plazmaya benzer pH ve iyon içeriği vardır.

5-A.e.2. Hemogloblin Konsantrasyonu

Hasta ve pompa oksijenatör kanındaki hemotokrit, VDD öncesinde ve sırasında kan ve sıvıların birleşiminden, kan kaybından ve pompa oksijenatördeki kan hacminden ve birleşiminden etkilenir.

Normalde 37°C de 0.40-0.50 arası hemotokrit oksijen transpotu için çok uygundur. Hemotokrit çok yüksek ise oksijen muhtevasıda yüksektir; fakat artan vizkosite kan akımını azaltır (42). Prime sıvısı %20'si %5 dekstroz ve %80'i kolloidal olan, yeteri kadar konsantre human albümin eklenmiş dengeli tuzlu sıvıdır.

5-A.e.3. Albümin Konsantrasyonu

Albümin konsantrasyonu da hemodilüzyon olayından etkilenir.

5-A.e.4. Heparin Seviyesi

Vücut dışı dolaşım başlamadan önce hasta intravenöz olarak heparinize edilir (300U/kg). Heparin antitrombin III'e bağlanarak aktive eder. VDD süresince plazmada heparin seviyesine bakılabilir. Bu ölçümler ACT değerleri ile paraleldir. Koagülasyon VDD süresince tam olarak nötralize olmaz. En azından faktör 12, faktör 11 ve prekallikrein aktive olur ve yüksek moleküler kininogen temizlenir. Günümüzdeki uygulama, başlangıç dozdan sonra her 60-90 dakikada heparin (1 mg/kg) dozu tekrarlanır.

5-A.f. Gaz Alıverişi

Oksijenatör, Kalp- Akciğer makinasının en önemli parçasıdır.

5-A.f.1 Arteriyel Oksijen Düzeyleri

Günümüzde kabarcık ve membran oksijenetörlerle arteriyel oksijen basıncını (PaO₂) 250 mmHg dolayında tutmak kolaylıkla mümkündür. Oksijen dissosiasyon eğrisine göre basıncın 85 mmHg nin altına inmesi arteriyel ve doku oksijen içeriğinin azalmasına ve miks venöz oksijen saturasyonun düşmesine neden olur.

5-A.f.2. Arteriyel Karbondioksit Basıncı

Vücut dışı dolaşım desteği sırasında arteriyel karbondioksit basıncının (PCO₂) 30 ile 40mmHg (37°C'de) arasında olması arzulanmaktadır. Rhan ve ark. (43), suyun dissosiyasyon sabitindeki değişme nedeniyle, düşük ısılardaki nötralitenin yüksek pH'a neden olduğunu gösterdiler.

Alfa-stat: Hastanın kan sıcaklığı dikkate alınmaz. PaCO₂'nin hiperventilasyon yolu ile 30-40 mmHg arasında ve pH'nın 7.40 civarında tutulması ile sağlanır (44). Svensson ve ark.(45), 656 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, pH'nın alfa-stat'a göre düzenlenmesinin en uygun yöntem olduğunu ileri sürmüşlerdir.

pH-stat: Gaz basınçlarının ısıya göre düzeltilmesi ve hipotermi sırasında PaCO₂'nin 40 mmHg, pH'nın da 7.40'ta tutulmasına pH-stat denir.

5-A.g. Isı

Vücut dışı dolaşım desteği girecek hastalarda en önemli parametrelerden biridir (46). Kardiopleji verildikten sonra kalp vücut ısısına dönme eğilimindedir. Hipotermimin beyin ve diğer organları korumasındaki mekanizma, hücresel pH ve ATP nin korunması ve iskemiye takip eden patolojik sürecin geciktirilmesidir. Her 10 derecelik ısı düşüşünde O₂ ihtiyacı %50 nin üzerinde azalır (47).

5-B. Vücut Dışı Dolaşım Desteği Sırasında Kısmen Dışarıdan Kısmen Hasta Tarafından Kontrol Edilen Faktörler

5-B.a. Sistemik Damar Direnci

Normotermik ya da hafifçe hipotermik VDD'da, sistemik damar direnci aniden düşer. Sonra VDD süresince dereceli olarak artar.

5-B.b. Tüm Vücut Oksijen Tüketimi

Vücut dışı dolaşım desteği sırasında VO_2 temelde perfüzyon akım hızı ve hastanın ısı ile belirlenirse hastanın biyolojik yanıtı da bir etkidir.

5-B.c. Metabolik Asidoz

Temelde laktik asidemiden oluşan metabolik asidoz, VDD'da sistemik kan akımını akut olarak azaltır. Fakat önerilen perfüzyon akımları sağlandığında laktat konsantrasyonu 5mmol/l'tyi aşmaz.

5-B.d. Katekolamin Yanıtı

Günümüzde VDD sırasında bol miktarda epinefrin salgılandığı bilinmektedir (birincil olarak), VDD dan sonra düşer.

5-C. Vücut Dışı Dolaşım Desteği Sırasında Kontrol Edilemeyen Faktörler

5-C.a. Kanın Anormal Olaylarla Karşılaşması

Vücut dışı dolaşım desteği sırasında kan üzerindeki biyolojik olmayan etkiler; endotelial olmayan yüzeylerle temasta bulunmak temas yüzeyi arttıkça endotelial olmayan yüzeye değen kan kısmındaki hasar artar. Kalp-Akciğer makinasındaki en geniş temas yüzeyi oksijeneratörlerdir. Kardiyopulmoner bypass nedeniyle ortaya çıkan ameliyat sonrası kanama diyatezinde en önemli faktör, normal işlev gösteren trombosit sayısında aşırı derecede azalmadır.

6. Dezavantajları

Vücut dışı dolaşım desteği'nin, avantajlarının yanısıra yukarıda bahsedilen kontrol edilemeyen faktörlere bağlı dezavantajları da söz konusudur.

Kompleman ve nötrofil aktivasyonu, vazokonstrüksiyon ve kapiller permeabilite artışı, interstisyel alana sıvı geçmesine sebep olur, mikroemboli riski artar. VDD esnasında salgılanan endotelin-1 koroner vazokonstriksiyon, C3a negatif inotrop ve güçlü nötrofil kemotaktik etkiye sahiptir (48). Reperfüzyon esnasında nötrofiller aktive olarak MAC-1 adhezyon reseptörleri vasıtası ile kardiyak miyositlere ve endotel hücrelerine yapışırlar (49- 50).

Platelet hasarı ve vasoaktif elemanların salınımı, interstisyel kompartmana daha fazla sıvı geçişine ve hemostazın engellenmesine neden olur.

Intravasküler kolloid ozmotik basıncın azalması ile interstisyel ödem gelişir.

Sıvı dengesi, idrar outputunda değişiklik, interstisyel renal perfüzyon volümünde azalma, idrar outputunda azalma veya artma, intravasküler volümde artma ya da azalma meydana gelebilir.

Koagülopatiler; uygunsuz heparine bağlı hemoliz ve kanama, reversal heparin reboundu, pıhtılaşma faktörleri ve plateletlerin tüketimi, platelet disfonksiyonu söz konusu olabilir. Kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeni ile kanın şekilli elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve ilgili kan proteinleri hasar görür (51, 52).

Katekolamin salınımında artış sonucu hipertansiyon gelişir (sütür hattında stres ve kanama).

Renin, angiotensin, sodyum ve aldosteron artışı, antidiüretik hormon retansiyonu gelişir.

Serum dilüsyonu, intrasellüler-ekstrasellüler elektrolit bozuklukları, sıvı şiftleri, asit-baz dengesinde değişiklikler (hipokalemi, endokrin fonksiyonunda değişiklikler, hipernatremi, hiperkloremi) meydana gelir.

Metabolik bozukluklar; karbonhidrat metabolizmasında değişiklikler, epinefrin sekresyonunda artışa paralel olarak glikojenolizin uyarılması ve insülin salınımı ve hipergliseminin supresyonu söz konusu olabilir.

Hipotermi, vazokonstriksiyona bağlı olarak sistemik vasküler direnç artışı, myokard kontraktilesinde ve kalp hızında düşüş ve bunun sonucunda kardiyak output ve perfüzyon basıncının düşmesi, (renal perfüzyonda da düşme ve sonucunda idrar outputunda azalma) pankreas adacık hücrelerinden insülin salınımının engellenmesi ve dolayısıyla hiperglisemi ve hücre membranından glukoz transportunun değişmesi söz konusu olabilir.

Kardiyak fonksiyonun değişimi; kardiyak output'un azalması, kardiyak aritmiler (60 dakikanın üzerinde kardiyoplejik arrest sonrası uzamış iskemiye ve doku hipoksisi, asidoz, subendokardial nekroz, myokardial enzimlerin

salınımına bağı kardiyak performansın tükenmesi) söz konusu olabilir. Aort klempü süresince kaçınılmaz olarak miyokardiyal stunning meydana gelir (53).

Santral sinir sisteminde değişiklikler; embolik (gaz, aortadan ateromatöz debrisler, yağ) ya da iskemik olaylara bağı serebral disfonksiyon gelişebilir.

Pulmoner fonksiyonda değişiklikler; pulmoner ödem, akut respiratuar distress sendromu (ARDS), atelektazi (alveolar kollaps ve sekresyonların retansiyonu; mikrotrombüse eğilim ve bunun sonucunda pulmoner şantta artma, interstisyel pulmoner ödem ve anokside artma) söz konusu olabilir. Aort klempü sonrasında görülen kompleman (C3a ve C5a) ve nötrofil aktivasyonu pulmoner mikrovasküler yatakta nötrofillerin sekestrasyonuna ve peroksidasyon ürünlerinin salınımına neden olur (54, 55).

Gastrointestinal fonksiyonda değişiklikler; bağırsak iskemisine neden olabilen splanknik vazokonstrüksiyon ve kanama söz konusu olabilir.

Kalp-akciğer makinasının kendisi ile ilgili komplikasyonlara 1/1000-1500 oranında rastlanır (56). Bu komplikasyonlar; yetersiz oksijenizasyon, elektrik kaçakları ve arızaları, gaz embolileri, pıhtılaşma, hatlarda ayrılma, hatlardan kan kaybı, mekanik arızalardır. Bunlar içinde mekanik faktörlerin sadece %20, insan faktörünün ise %80 oranında rol oynadığı tahmin edilmektedir.

II- Çalışan Kalpte Koroner Arter Cerrahisi

1- Tarihçe

Koroner arterlere yönelik direkt cerrahi girişim ilk kez Alexis Carrel tarafından laboratuvar hayvanlarında denenmiştir. Vineberg tarafından 1949 yılında internal mamarya arteri myokarda direk implante etmiş; 1953`te Gibbon, VDD kullanarak dünyadaki ilk başarılı ameliyatı yapmıştır ve kalp cerrahisi hızla gelişmeye başlamıştır.

Çalışan kalpte direk miyokardiyal revaskülarizasyon ilk olarak, Goetz R.H. (57), tarafından, sağ internal mammaryan arterin sağ koronere

anastomozu ile 1961 yılında başlamıştır. Sonradan, 1966`da Kollessow (58), sol torakotomi insizyonu ile sol internal mammaryan arteri sol ön inen artere anastomoz etmiştir. 1969`da Favalaro'nun başarılı çalışmaları ile bubble oksijeneratörler ve kardiopleji kullanımının gelişmesi ile VDD'nin popülaritesi artmış ve koroner arter cerrahisinde VDD kullanımı yaygınlaşmıştır. Yıllar sonra, 1975`te Trapp ve Bisarya (Kanada) (59), yine aynı yılda Ankeny (USA) (60), birbirlerinden bağımsız olarak çalışan kalpte korelasyon analizi yapıldığında korelasyon analizi yapıldığında VDD kullanmadan gerçekleştirdikleri myokardial revaskularizasyonun başarılı sonuçlarını yayınlamışlardır. Fakat bu dönemde, koroner oklüzyon sırasında myokardın distal perfüzyonunun önemli olduğunu farketmişler ve myokardı perfüze edebilecek aletleri geliştirmeye başlamışlardır.

Ekstrakorperal dolaşımın ve myokard koruma tekniklerinin gelişmesi ile birlikte kardioplejik arrest ile yapılan myokardial revaskularizasyon geniş popülarite kazanmış ve çalışan kalpte operasyon terkedilmiştir. Bu dönemde ilgi, düşük riskli ve iyi sonuç veren güvenli prosedürler üzerine idi.

Bu gelişmelere paralel olarak, Benetti (61), ve Buffolo (62), (Goetz ve Kolessow'un çalışan kalpte gerçekleştirdiği operasyonlarından 20 yıl sonra), çalışan kalpte koroner arter bypass operasyonlarının ilk sonuçlarını geniş bir seri ile yayınlamışlardır ve bu prosedürün güvenli ve etkili bir yol olduğunu kanıtlamışlardır. Yumuşak silikon bağlarla koroner akımın oklüzyonu, kalp hızını yavaşlatan ve oksijen ihtiyacını azaltan ilaçların kullanılması, kalp hareketlerini stabilize edici cerrahi teknikler ile bu alternatif revaskularizasyon daha güvenli ve tekrar kullanılabilir hale gelmiştir.

Rivetti ve Gandra (63), tarafından geliştirilen intraluminal şantlar sayesinde, koroner akım oklüzyonu olmaksızın anastomoz yapılabilmiş, böylece iskemi süresi kısaltılmıştır.

Bununla birlikte birçok cerrah, VDD kullanılarak yapılan konvansiyonel koroner arter bypass operasyonlarını tercih etmiş; ÇKKB sırasında yapılan anastomozların kalitesi konusunda şüpheleri olduğundan rutin cerrahi prosedürü değiştirmede doğal bir direnç göstermişlerdir. Günümüze dek birçok teknik gelişmeden faydalanarak VDD'in organizmadaki

olumsuz etkileri en aza indirilmeye ve yeterli güvenlik sağlanmaya çalışılmaktadır, ancak VDD halen morbidite ve mortaliteyi artıran bir uygulama olarak değerlendirilmektedir (64, 65).

Bu teknikde en önemli zorluk anastomoz bölgesinde kalbin hareket etmesi olduğundan stabilizatörler geliştirilmiştir (66- 70). Bunlarla bölgesel hareket azlığı yaratılarak çalışan kalpte de konvansiyonel cerrahide olduğu gibi iyi sonuçlar elde etmek mümkün olmuştur. Böylece çalışan kalpte koroner bypass güvenli, etkili ve tekrar kullanılabilir bir metod olmuştur. Stabilizatör kullanılan vakalarda greft açıklığının daha iyi olduğu kontrol anjiyolarla gösterilmiştir.

Başlangıçta LAD, diagonal ve sağ koroner arterlere anastomoz uygulanmış, hemodinamik değişiklik çok az, hatta hiç olmamıştır. Fakat, sirkümfleks ve dallarına anastomoz sırasında kalbin hareketi sınırlandığı için hemodinamik değişiklik ihtimali büyük olduğundan ve tam myokardial revaskülarizasyon yapabilmek için Brezilya`dan Lima tarafından bir manevra önerilmiştir (71). Inferior Vena Cava ile inferior Sol Pulmoner Ven arasına konulan dikiş ve bu dikişin traksiyonu ile apeks yukarı kaldırılarak "Ektopia kordis" pozisyonu elde edilmiştir; bu sayede sirkümfleks artere rahat ulaşmak mümkün olmuştur.

Çalışan kalpte koroner cerrahi uygulamaları tüm koroner cerrahi girişimleri kapsayan rutin uygulama haline gelmiştir.

2- Temel Prensipler

2-A. Koroner Arterlerin Cerrahi Görüş Ve Çalışma Sahasına Getirilmesi

Koroner arterler üzerindeki cerrahi işlemleri zorlaştıran en önemli özelliklerden biri kalbin ve dolayısı ile koroner arterlerin hareketli oluşudur. Çalışan kalpte koroner cerrahisi uygulamalarında, klasik giriş yöntemi orta hat vertikal cilt ve tam sternum kesilerinin yapıldığı medyan sternotomidir. Medyan sternotomi ile perikard vertikal olarak açıldığında RCA proksimal ve

orta bölümleri, LAD orta ve distal bölümlerine kalbin altına gazlı bez veya farklı bir destek yerleştirilmesi ile kolayca ulaşılabilir.

Perikard sol kenarlarına ve kalbin arkasında posterior perikarda yerleştirilen askı sütürlerinin gerilmesi ile kalbin total olarak rotasyonu ve apeks yukarı bakacak şekilde (ektopia kordis) yönlendirilmesi mümkün olmaktadır. Sağ perikard askılarının gevşetilmesinin yanısıra, diyafram bileşkesinde perikard kesisinin derinleştirilmesi ve sağ plevranında açılması kalbin sağ hemitoraksa rotasyonu kolaylaştırır. Sağ hemisternum ekartör yardımı ile eleve edilerek kalbin sternuma değmesi, sıkışması, laserasyonu önlenmelidir. Bu tekniklerin kullanımı ve ameliyat masasına verilen trendelenburg ve sağ rotasyon yardımı ile sol sirkumfleks dalları ve RDP cerrahi görüş ve çalışma sahasına getirir. Uygulamada en çok hemodinamik bozulma ve ritm bozukluklarının gelişmesinden çekinilmiştir.

Klinik uygulama ve araştırmalar hemodinamik değişimlerin çoğunlukla tolere edilebilir olduğunu göstermiştir (68- 75). Teknik olarak gergin perikard askı sütürü veya gazları ile vena kavanın komprese edilmesi, vena kava torsiyonu veya sağ atriyum ve sağ ventrikül basısı nedeni ile sağ kalp debisinin azaltılması ile dolayısıyla sol kalp debisinin azalması ve ani hemodinamik bozulma ile sonuçlanır. Trendelenburg pozisyonu ve hafif sıvı yüklenmesi ile sağ basınçların artırılması ve gerekirse askı sütürlerinin kısmen gevşetilmesi ile istenen hemodinamik düzeye ulaşılabilir. Bazı cerrahların sık olarak kullandığı ve önerdiği şekilde sağ plevranın tamamen açılması yarar sağlayabilir. LAD, Diagonal dal ve RDP için gerekli çalışma sahası oldukça kolay ve önemli hemodinamik bozulma olmadan sağlanmakla birlikte, Cx ve özellikle OM'ler daha fazla hemodinamik değişikliğe yol açar. Giderek kötüleşen hemodinamik koşullarda, gerektiğinde elektif konversiyondan kaçınılmamalıdır. Acil konversiyonlarda mortalite ve morbiditenin daha yüksek olduğu unutulmamalıdır (76, 77). Anastomoz yapılacak koroner arter segmentinin stabilizasyonu amacı ile önceleri, direkt olarak koroner arterleri içine alan askı sütürleri veya dolaylı olarak etrafındaki epikardın askıya alınması şeklinde yöntemler kullanılmıştır. Askı sütürleri ile sinerleme uygulanan bölgelerde geç dönemde darlıklar geliştiği (78, 79), ve

laboratuvar araştırmaları ile endotel hasarı oluştuğu gösterilmiştir (79, 80). Özellikle anastomozun distalinde sütürle sinerlemeden kaçınılması, gerektiğinde elastik sütürlerin aşırı traksiyon uygulamadan sadece nativ damar oklüzyonu amacı ile kullanılması gereklidir. Koroner arterin anastomoz yapılacak bölgesinin 2-3 cm proksimal ve distalinde her iki tarafına epikard ve miyokarda askı-traksiyon sütürleri konularak oldukça iyi stabilizasyon sağlanabilmektedir.

Lokal olarak miyokard hareketinin tamamen elimine edilmesi bile önemli ölçüde azaltılmasını sağlayan, temel olarak iki farklı tip mekanik stabilizasyon aracı geliştirilmiştir.

Bası uygulama: Sternum ekartrne veya ameliyat masasına tutturulan bir hareketli sabitlenir, kol ve ucunda miyokard üzerine bası uygulayan ayaklardan oluşan araçlar mevcuttur. Bu teknik ile Jurmann ve ark. (81), tarafından yapılan çalışmalarda epikardiyal stabilizatör kullanımı ile diastol sonu ve sistol sonu boyutlarında çok az azalma olduğu ve hemen hemen sol ventrikül fonksiyonunda önemli bir değişikliğe neden olmadığı gösterilmiştir.

Vakum uygulama: Bu teknik ilk olarak 1996'da Borst ve ark (82), tarafından sunulmuştur. Ameliyat masasına veya daha çok sternum ekartrne tutturulan bir veya iki hareketli sabitlenir, kol ve ucunda miyokard üzerine bası ya da vakum uygulayan ayaklardan oluşan değişik tiplerdeki araçlar mevcuttur (Octopus; Medtronic®). Zaman içerisinde modifiye edilerek daha kolay ve etkili kullanım sağlayan duruma getirilen stabilizatörler arasında Octopus 3 ve 4 yaygın olarak tercih edilmektedir. Kullanım kolaylığı nedeni ile genel olarak octopus 3 tercih edildiği bildirilmiştir (83). Vakum uygulama ayaklarının oluşturduğu kotroll negatif basıncın (en fazla 400mm Hg) nemli bir miyokard hasarı oluşturmadığı deneysel çalışmalarla gösterilmiştir (82). Direkt epikardiyal koroner arterler üzerine uygulanmamasına zen gösterilmelidir. Pratikte vakum uygulanan bölgelerde sıklıkla 2-3 mm çaplı bl seklinde subepikardiyal hematom oluştuğu gözlenmektedir. Hematomun açılması ile çok nadir olarak sütür koymayı gerektiren kanama bildirilmiştir (82). Apekte uygulanan vakum kepi yardımı

ile kalbe pozisyon verilmesine yardımcı araçlar da klinik kullanıma girmiştir. Özellikle arka ve yan duvardaki işlemler için kalbin dispozisyonuna yardımcı olarak kullanılmaktadır.

2-B. Cerrahi Görüş Alanının Temizlenmesi

Çalışan kalpte koroner cerrahisinde önemli zorluk yaratan durumlardan biri koroner arteriyotomiden oluşan kanama nedeni ile görüşün bozulmasıdır.

Anastomoz alanında görüşü iyileştirmek için genellikle nativ damarın kan akımı kesilmektedir. Bu amaçla nativ koroner damarın çevresinden bir prolen veya elastik dikiş geçirilip sinerle sıkıştırılır ya da etraf doku ile birlikte mikrovasküler klemp kullanılarak komprese edilir. Sütür uygulaması ile ilgili geç dönemde darlık geliştiğinin görülmesi ve histopatolojik incelemelerle intima hasarının belirlenmesi üzerine özellikle anastomoz alanının distaline oklüzyon yapılmasından kaçınılmalıdır (78). Distal ve yan dallarda kollateral aracılığı ile gelen kan akımının engellenmesi için ek yöntemler kullanılmaktadır. Çözüm olarak emici bir araç ile anastomoz alanından kanın temizlenmesi, salin solüsyonu ile anastomoz alanının yıkanması, koroner damar içi şant veya yıkayıcılar kullanılması ya da anastomoz alanına üflenen yüksek akımlı gaz oksijen, karbondioksit hava ile anastomoz alanının kandan arındırılması teknikleri kullanılmaktadır (84, 85). Her tekniğin farklı avantajları ve dezavantajları vardır.

Koroner içi şantların ve tıkaçıcıların uygulaması zordur. Koroner arter çapı ile tam uyumlu şantlar direkt olarak endotelde yapısal ve işlevsel hasar oluşturur. Daha küçük çaplı şantlarla endotel hasarı riski azalır ancak tam hemostaz sağlanamaz (86).

Anastomoz alanına yüksek akımlı gaz üfleme tekniği cerrahi alanı kansız tutmak da en yetkili yöntemdir. Ancak bu tekniğin bazı riskleri mevcuttur. Gaza bağlı olası riskler O₂'nin yanıcı olması, filitre edilmiş havanın emboliye neden olabilmesi ve tümünün koroner endotelde hasarlanma oluşturma potansiyelidir (87). CO₂ gazının direkt olarak endotelde hasar oluşturabildiği bildirilmiştir (88, 87). Devamlı veya aralıklı olarak yapılabilen uygulamada gaz akım hızı endotele uzaklığı gibi değişkenlerin yanı sıra

uygulama süresindeki farklılıklar endotel üzerindeki mekanik hasarlanma etkisini değişken kılmaktadır. Erken ya da geç dönemde anastomoz alanında trombotik oklüzyon veya stenoz gelişmesi açısından risk oluşturduğu gösterilmiştir (80- 90). Biz anastomoz alanında görüşün iyileştirilmesi amacıyla nativ koroner kan akımının proximalden mikroklemple ile kesilmesi, filtre edilmiş oda havasının aralıklı üflenmesi ve heparinize salın solüsyonu ile aralıklı yıkama kullanılmaktadır.

Okazaki ve ark.(80), sürekli 10dk CO₂ üflenmiş endotelde önemli hasar oluşturmadığını göstermişlerdir. Bu risk üflenmenin yapıldığı yükseklik ve üflenmiş gaz akımı ve endotelde oluşturduğu basınçla ilişkilidir (80, 91).

Vasküler hemostazda endotel bütünlüğü en önemli kriterdir (92, 93). Vasküler endotel hücrelerinin hemostazın sağlanmasında birçok rolü vardır. Membran permeabilitesi kontrolü, vasküler tonusun NO salgılanarak ayarlanması, EDRF salgılanması vasküler endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilmektedir (92). Endotel hücreleri vasküler düz kas büyüme faktörlerini ve dolayısıyla de kasın büyümesini kontrol ederler (94). Ayrıca fiziksel bir bariyer olarak kan pıhtılaşma faktörleri ve subendotel yerleşimli elemanların etkileşiminde kontrolü sağlarlar.

Endotel hücre hasarı bütün bu hassas dengeyi bozarak trombosit adezyonu, agregasyonu ve degranülasyonuna neden olurlar (95). Bu durum kan akımı azalmasında tromboza neden olur. Bunlara ek olarak trombositlerden salgılanan PDGF gibi potent mitojenlere bağılı olarak düz kas hücrelerinden intimaya göç ve proliferasyon görülür (96, 97).

Ip ve ark (98), koroner endoteldeki hasarlanmayı TipI, endotel tabakada fonksiyonel değişikliğe rağmen normal morfoloji, TipII, endotel tabaka soyulması ve intimal hasar oluşmasına rağmen internal elastik lamina ve media tabakasının sağlam kalması, TipIII, endotel tabakada soyulma ile beraber intimal ve medial hasar olarak sınıflandırmışlardır. Özellikle tip III hasar gelişimi ile subendotel tabakanın yaygın olarak ortaya çıkması kan elemanlarının bu tabaka ile teması sonucu trombosit agregasyonuna ve trombüs oluşmasına neden olacak PDGF gibi mitojen faktörlerle düz kas proliferasyonu ve göçünü tetikleyecek bunların sonucu olarak da koroner

cerrahi sonrası erken ya da geç dönemde anastomoz alanında darlık ya da tıkanmaya yol açabilecektir (78, 96, 97, 99).

Klinik uygulamada ameliyat sonrası dönemde antiagregan ve antikoagülan tedavi uygulanması önem taşımaktadır. Erken dönemde düşük doz aspirin (100-300mmg/gün) yanısıra düşük molekül ağırlıklı heparin ile antikogülasyon uygulamamızın amacı, büyük cerrahi girişim sonrası derin ven trombozu ve pulmoner emboli gibi risklerin azaltılması yanısıra azda olsa hasarlanmış endotel ve aktive olmuş ve endotele yapışmış trombosit ve lökositlerin oluşturabileceği anastomozla ilgili trombotik riskin azaltılmasıdır.

3. Teknik Özellikler

Çalışan kalpte ameliyat olacak hastalar, ameliyat odasına alınmadan önce sedatize edilir, eğer gerekirse ısıtıcı battaniyeler kullanılarak ısıtılır. Konvansiyonel koroner arter cerrahisinden farklı olarak, işlem boyunca normotermnin devamının sağlanması gereklidir. Çünkü normotermi erken ekstübasyona olanak sağlar.

Anestezi indüksiyonu yapıldıktan sonra medyan sternotomi yapılır. Anastomoz için kullanılacak sol internal mammaryan arteri ve safen ven prepare edilir. Distal anastomozlar sırasında kalbe pozisyon verebilmek için derin perikardiyal retraktör sütürleri konur. Heparin, ACT değeri başlangıç değerinin yaklaşık iki katı olacak şekilde uygulanır. Bu doz VDD de kullanılan dozun yarısıdır.

Çalışan kalpte koroner arter cerrahisinde kalp hala çalışmaktadır. Cerrah ilk distal anastomoz için gerekli sahayı seçer. Atravmatik proksimal koroner oklüzyonu sağlamak için damar çevresine buldog klemp yerleştirilir. Eğer kalp bu hemodinamik değişikliği iyi bir şekilde tolere ederse, cerrah epikardiyal duvar stabilizatörü yerleştirir. Stabilizatörün sabitleyici ayağı anastomoz yapılacak hedef damara paralel ve ata biner tarzda yerleştirilir. Anastomoz için küçük ve rölatif olarak hareketsiz bir alan sağlarken, kalbin kontraksiyonlarına devam etmesine izin verilir. Hedef damar insize edilir ve 7.0/8.0 sütür kullanılarak distal anastomoz gerçekleştirilir.

Bu manipölasyonlar iyi tolere edilebilir veya progresif bir şekilde iskemiyi arttırabilir, kardiyak yetmezlik hatta kardiyak arreste yol açabilir. Çalışan kalpte koroner cerrahisini konvansiyonel yöntemden ayıran belirgin özelliklerden biri anesteziistin ameliyat süresince daha aktif olarak yapılan işlemleri izlemesi ve cerrahla koordine girişimlerle hemodinamik stabilizasyonu sağlamasıdır. Anestezi gerektiğinde inotropik ajan desteği, volüm replasmanı ve pozisyon değişikliği yaparak hemodinaminin stabil olarak devam etmesini sağlar. Her distal anastomozda koroner kan akımı yeniden düzenlenir ve koroner reperfüzyonu ile kalbin kasılmasının düzelmesine izin verilir.

Revaskülarizasyon stratejisi, distal anastozların sıralaması ve önce distal veya proksimal anastomozların yapılması konusunda bazı genel kurallar oluşturulmuştur. Bazı gruplar konvansiyonel yöntemde olduğu gibi internal torasik arterin gerilmesinden ve buna bağlı spazm, anastomoz rüptürü ve iskemiden kaçınmak için LAD anastomozunu en sona bırakmaktadır. Ancak genellikle ilk olarak LİMA-LAD anastomozu yapılır.

Tüm distal anastomozlar tamamlandıktan sonra, parsiyel oklüzyon klempini çıkan aortaya yerleştirilir ve proksimal anastomozlar gerçekleştirilir. Tüm proksimal anastomozlar, multiple aort klempine gerek kalmadan bir defada yapılır. Bu da embolik olay riskini azaltır. Hedef koroner arter darlığının kritik olduğu durumda ve iskemi süresinin nisbeten uzun süreceği tahmin ediliyorsa proksimal anastomozun önceden tamamlanmış olması erken reperfüzyon sağlamasına yardımcı olabilir. Ancak greft uzunluğu ve konfigürasyonunun uygun olmasına dikkat edilir.

Büyük dominant sağ koroner arterin özellikle kritik olmadığı durumlarda proksimal önceden yapılmış olmalı ve şant kullanıma hazır bulundurulmalıdır. Ani gelişen bradikardi ve hemodinamik bozuklukta, proksimal oklüzyonun kaldırılıp intrakoroner şant yerleştirilmesi ile miyokardın reperfüze edilmesi tablonun hızla düzelmesi ile sonuçlanmaktadır. Bazı cerrahlar rutin olarak geçici 'pacemaker' kullanmayı tercih etmektedir. Distal anastomozun RPD'ye yapılması ile genellikle sorunla karşılaşmamaktadır ve geç dönemde sağ koroner bifürkasyonunda aterosklerotik lezyon gelişme

ve tekrar girişim riski nedeni ile çoğunlukla distal anastomoz yeri RPD olarak tercih edilmektedir.

Kalbin manipülasyonu ile oluşan hipotansiyon, hastaya 30°lik trendelenburg pozisyonu verilerek, önyükün artırılması ile düzeltilebilir. Bu dönemde nitrogliserin perfüzyonunun kullanımı ile kardiyak outputun bir belirleyicisi olan ön yükün optimal değerlerde tutulması sağlanabilir. Hipotansiyonun temel nedeni, kalbin torsiyonu ve yeniden oynatılmasına bağlı olarak, sağ atriyum ve ventrikülün kompresyonu ile sağ ventrikül çıkış yolunun obstrüksiyonudur.

Sonuçta, santral venöz basınç artar, ortalama pulmoner arter basıncı azalır veya değişmez, pulmoner kapiller kama basıncı azalır. Bu dönemde trendelenburg pozisyonunu düzeltmek uygun olabilir. Kardiyak output ve önyükü arttırmak için fenilefrin gibi vazokonstriktör ajanlar veya ek sıvı vermek gerekebilir. Eğer hemodinami bu metodlarla düzelmiyorsa o zaman kalp serbest bırakılır. Bir sonraki manevrada ilave inotropik ajanlar veya volüm desteğinden yararlanılabilir. Bununla birlikte eğer distal alandaki manipülasyonlar tolere edilemezse, cerrahi ekip VDD'a geçebilmek için hazırlıklı olmalıdır.

4. Anestezi Özellikleri

Çalışan kalpte koroner arter cerrahisine konvansiyalden farklı olarak anestezi kardiyak manipülasyon ve bölgesel iskemi nedeni ile gelişen ritm ve hemodinamik değişikliklere karşı hazır olmalıdır. Özellikle cerrah ile anestezi arasında çok iyi iletişim olmalıdır.

Çalışan kalpte koroner arter cerrahisinde bradikardinin sağlanması cerrahin rölatif olarak hareketsiz olan sahada daha rahat bir şekilde çalışmasını sağlar. Kalp hızı azaltıldığında miyokardiyal oksijen tüketimide azalır. Bu amaçla verapamil ve diltizem gibi Ca kanal blokörleri kullanılır. Kısa etkili Beta blokör ajan olan esmolol ile kalp hızı kolayca kontrol edilir ve anastomoz tamamlandıktan hemen sonra kalp hızı normale döner. Fakat derin bradikardi de ventriküler distansiyonu arttırabilir.

Bu bölgesel iskeminin etkileri iskemik preconditioning ile azaltılabilir. İskemiden 10dk sonra, kas ATP seviyelerini koruduğu ve daha iyi miyokardiyal koruma sağladığı görülmüştür (100, 101).

Çalışan kalpte kalbin manipülasyonu ve K⁺ seviyesi, intraoperatif ve reperfüzyon aritmisi riskini artırır. Serum K⁺ seviyesinin 4.5 mmol.L üzerinde olması sağlanmalıdır. Aritmi riskini azaltmak için anestezi indüksiyonundan sonra 5mg magnezyum verilebilir. Magnezyum prostasiklin oluşumunu stimüle eder. Prostasiklin de ventriküler kompliansı düzenler. Magnezyum koroner reperfüzyon öncesinde verildiğinde miyokardiyal infarkt sahasını azalttığı gösterilmiştir (102).

Çalışan kalpte koroner cerrahi uygulamalarında çoğunlukla erken uyanmaya ve erken ekstübasyona olanak sağlayan standart kısa etkili 'fast track' yöntem tercih edilmektedir. İntravenöz kısa etkili narkotik anestetiklerle kombine gaz anestezikler ve kısa etkili nöromusküler blokerler kullanılmakta, yüksek torakal epidural anesteziyle uyanık ve bilinçli hastada minik kesilerle veya tam sternotomi ile çalışan kalpte koroner cerrahisi uygulanabileceği gösterilmiştir (103, 104). Erken dönem sternotomi veya torakotomi ağrılarının giderilmesi ve vazodilatör etkiyle greft akımının artması ve arterspazm riskinin azaltılması, fibrinolitik etkinin artması gibi yararları nedeni ile epidural anestezi kullanımı genel anestezi ile kombine olarak yaygınlaşma eğilimindedir (103, 105).

5. Avantajları

Vücut dışı dolaşım desteği ile koroner arter bypass yapılan hastada kompleks bir sistemik enflamasyon, koagulopati ve santral sinir sistemi komplikasyonları ile sonuçlanmaktadır. Bütün vücuttaki enflamasyon cevabı kardiyopulmoner dolaşımın biyolojiye uyumsuzluğu ile ilgilidir. Kandaki humoral ve selüler içerikler aktive olup, bütün vücutta hücre zarlarında hasar ile sonuçlandırılır. Ayrıca, trombosit disfonksiyonu, hızlanan fibrinoliz ve klotting faktörlerinin kullanımına bağlı koagülopati oluşur. Vücut dışı dolaşım desteği ile koroner arter bypass sırasında dolaşan kan akımı da üstelik

fizyolojik değildir. Bu akım paterni, hipertansif, arteriyopatisi olan diabetik hastalarda kritik anlamda önemli olmaktadır. Beyinde, akciğerde, böbrekte ve splenik yatakda organ hasarı tanımlanmıştır. Bunların içinde nörolojik hasar hem kısa dönemde hemde uzun dönemde hastanın hayat kalitesini önemli miktarda düşürmektedir. Nörolojik hasar, aort kross-klemp ve aort kanülasyonuna bağlı makroemboli ve mikroemboli (gaz, partikül ve selüler), arteriyel hipoperfüzyon veya venöz obstrüksiyona bağlı serebral iskemi gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir.

Çalışan kalpte koroner arter cerrahisi ile konvansiyonel koroner arter karşılaştırılması Tablo-1’de görülmektedir.

Tablo-1: Pompalı ve Pompasız Tekniğin Özelliklerinin karşılaştırılması.

Pompasız Teknik	Pompalı Teknik
Aerobik perfüzyonu çalışan kalp sağlar	Aerobik perfüzyonu oksijenatör pompası sağlar
Kalbi durdurmak gerekmez. Operasyon sahasının minimal hareketi için duvar stabizatörleri kullanılır	Kalbi durdurmak için kardiopleji epikardiyal solüsyonu kullanılır
İnvaziv kanülasyon gerektirmez	Aortik ve venöz kanülasyon gerekir
Distal anastomozlar için aortik klempe gerek yoktur. Proksimal anastomozlar için parsiyel kross klempe konulur	Distal anastomozlar için aortik kross klempe konulur
Düşük doz heparin kullanılır	VDD için sistemik heparinizasyona ihtiyaç vardır
Erken ekstübasyon ve hızlı iyileşme	Daha geç ekstübasyon ve geç iyileşme
VDD ile ilişkili komplikasyonlar yoktur	Sistemik inflamatuvar cevap SSS, kardiyak, pulmoner, renal, GIS komplikasyonlara neden olur

SSS: santral sinir sistemi **GIS:** gastrointestinal sistem.

Çalışan kalpte koroner arter cerrahisi VDD kullanılarak yapılan konvansiyonel koroner arter cerrahisi ile karşılaştırıldığında postoperatif morbidite ve organ disfonksiyonlarının daha az olduğu görülmüştür (106-112).

Postoperatif morbidite; mediastinit, inotrop destek ihtiyacı, aritmi insidansı, intraaortik balon pompası ihtiyacı, total drenaj, tranfüzyon ihtiyacı, entübasyon süresi, yoğun bakım ünitesinde kalış süresi ve hastanede kalış süresi gibi faktörleri içermektedir.

ÇKKB`de göğüs enfeksiyonu (mediastinit) insidansının daha düşük olduğunu gösteren çalışmalar vardır (113). Bu da operasyon süresinin daha kısa oluşu, postoperatif mekanik ventilasyon destek süresinin daha kısa olması VDD kullanılması ile ilişkilidir (114).

Çalışan kalpte koroner arter cerrahisinde aorta kros klemp konulmaz, bu da bölgesel iskemi ve miyokardiyal hasara neden olur. Sonuçta daha iyi bir kardiyovasküler stabilite sağlanır. Postoperatif inotropik destek ve intraaortik balon pompası ihtiyacı ve aritmi insidansı azalmıştır (113, 109).

Çalışan kalpte koroner arter cerrahisinde sistemik inflamatuvar cevap daha az görülür. Konvansiyonel koroner arter cerrahisinde, VDD dolaşımında kanın yapay yüzeylerle teması, aortik kros klemp ve reperfüzyon hasarı sistemik inflamatuvar cevabın ana nedenleridir. Proinflamatuvar sitokinler VDD sonrası inflamatuvar kaskatta anahtar rol oynarlar ve kardiyak disfonksiyonu başlatabilirler. IL-8 seviyesi, direk olarak miyokardiyal hasarın derecesi ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda, IL- 8 ve IL-10 seviyeleri VDD uygulanan hastalarla karşılaştırıldığında çalışan kalpte koroner bypass uygulanan hastalarda daha düşük bulunmuştur (111, 115).

Vücut dışı dolaşım desteği ile yapılan operasyonlarla, çalışan kalpte yapılan operasyonların miyokarda ne kadar hasar bıraktığı veya miyokardı ne kadar koruduğu ve hangi yöntemin bu konuda üstün olduğunun anlaşılmasının bir yolu da operasyon öncesi ve sonrası hastalarda kardiyak enzimlerin (CK, CK-MB, Troponin I) takip edilmesidir. Bu amaçla hastanemizde kardiyopulmoner bypass kullanılarak ve kullanılmadan opere edilen koroner arter hastalarının preop ve postop 6.saatteki kardiyak enzim

takipleri cardiotrophin I değeriyle karşılaştırılmış, cardiotrophin-I molekülünün iskemi değerlendirilmesindeki yeri araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı'nda 1 Temmuz 2012 ile 1 Temmuz 2013 tarihleri arasında koroner arter bypass operasyonu uygulamasına karar verilen hastalar, yapılacak olan ameliyat yöntemine göre çalışan kalpte koroner arter cerrahisi ile vücut dışı dolaşım desteği kullanılarak ve kalbi durdurarak yapılan koroner arter bypass cerrahisi şeklinde iki gruba ayrılmıştır. Bu her iki ameliyat yöntemi de günümüzde rutinde yapılan operasyon yöntemleridir.

Her grup için 20 hasta gönüllüler arasından rastgele alınmıştır. 40 hasta, kabul edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda, Uludağ Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18.12.2012 tarihli, 2012-26/15 karar numaralı onayı ile çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri;

1- Kardiyoloji ve kalp damar cerrahisi polikliniğine başvuran ve yapılan tetkikler sonrası koroner arter bypass operasyonu karar verilen hastalar

2- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

1- 18 yaş altında olan

2- Akut veya kronik böbrek yetersizliği olan

3-Preoperatif veya postoperatif dönemde cardiotrophin-1 bakılamayan

4- Sol ventrikül sistolik ileri derece disfonksiyonu olan

5- Kronik enflamatuvar hastalığı olan

6- Malignite varlığı olan

7-Akut enfeksiyon varlığı olan

8-Karaciğer yetmezliği (ALT>2X üst limit) olan hastalar olarak belirlendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, tıbbi özgeçmişi (KAH, DM, HT, HL) varlığı, sigara ve alkol alışkanlıkları, obezite (Vücut kitle indeksi>25), ailede kalp hastalığı öyküsü ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastalardan venöz kan örnekleri alındı. Kan örnekleri uygun tüplere konularak 5000 devirde 5 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlardan Uludağ Üniversitesi merkez biyokimya laboratuvarında; hemogram, üre, kreatinin, Aspartat Aminotransferaz (AST), Alanin Aminotransferaz (ALT), CK, CK MB, cTn-I ve CT-1 düzeyleri preoperatif dönemde ve postoperatif 6.saatte çalışıldı.

Cardiyotrophin-1 analizi yapılana kadar alınan kan örnekleri -20°C'de saklandı ve -60°C'de muhafaza edilen "Human Cardiyotrophin-1 enzyme-linked immunosorbent assay kiti" (China) kullanılarak ölçüldü. Sonuçlar pg/ml cinsinden ölçülerek kaydedildi.

Tüm hastalara preoperatif ve postoperatif EKG çekilerek hastaların temel ritim (sinüs ritmi, AF vb.) değerlendirildi.

Hastaların yapılan greft sayısı ve türü, hastanede yatış süreleri, hastanede yattığı sürede hastaya verilen kan ürünü ve miktarı, postoperatif dönemde AF gelişimi kaydedildi. Hastalar taburculuk sonrası 30 günlük mortalite ve stroke gelişimi açısından takip edildi. Postoperatif komplikasyon gelişen hastalarda AF gelişimi, inme (iskemik veya kanayıcı tip), akut böbrek yetersizliği (ABY) ve ölüm olarak tanımlandı.

Çalışmamızda, serebrovasküler olay, klinik ve görüntüleme yöntemleriyle saptanan transiskemik atak (TİA), kanayıcı ve iskemik tipe inme olarak alınmıştır. Çalışmamızda ABY ise çalışma başlangıcındaki bazal üre/kreatin değerlerinde >%50 artış olması olarak alınmıştır.

Çalışmada sürekli değişkenler medyan (minimum-maksimum) değerleriyle, kategorik değişkenler ise frekans ve ilgili yüzde değerleriyle ifade edilmiştir. Gruplar arası karşılaştırmalar Mann Whitney testi, grup içi karşılaştırmalar ise Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılarak yapılmıştır. Bağımlı zaman dilimlerinde ölçülen sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmaları için yüzde değişim [Yüzde değişim=(Son ölçüm-ilk ölçüm)/ İlk ölçüm] değerleri hesaplanmış ve bu değerlerin karşılaştırmaları yine Mann Whitney testi kullanılarak yapılmıştır. Kategorik değişkenler gruplar arasında

Yates düzeltmeli ki-kare testi ya da Fisher'in kesin ki-kare testi kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Sürekli değişkenler arasındaki ilişkiler korelasyon analizi kullanılarak incelenmiş ve Spearman korelasyon katsayısı hesaplanmıştır. İstatistiksel analizler SPSS v.21 programında yapılmış olup, $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya 40 hasta alınmış olup 20 hasta çalışan kalpte koroner bypass grubu, 20 hasta VDD kullanılarak ve kalbi durdurularak koroner bypass yapılan hastalardan oluşmuştur. Demografik ve temel klinik özellikleri incelediğinde hastaların 34'ü erkek 6'sı ise kadın idi (%85, %15). Hastaların yaş ortalaması $64\pm 9,7$ yıl olarak saptandı. Gruplar arasında yaşa göre istatistiksel olarak farklılık olmadığı görüldü (Tablo-1).

ÇKKB grubunun %47,5'inde DM, %77,5'inde HT, %42,5'inde hiperlipidemi (HL), %67,5'inde ailede kalp hastalığı öyküsü, %25'inde obezite, %62,5'inde sigara içme öyküsü, %42,5'inde alkol kullanımı öyküsü mevcuttu. VDDKB grubunun %52,5'inde DM, %22,5'inde HT, %57,5'inde hiperlipidemi (HL), %32,5'inde ailede kalp hastalığı öyküsü, %75'inde obezite, %37,5'inde sigara içme öyküsü, %57,5'inde alkol kullanımı öyküsü mevcuttu (Tablo-1).

Tablo-1: ÇKKB ve VDDKB grupların preoperatif demografik özellikler

	ÇKKB (n=20)	VDDKB (n=20)	p değeri
Yaş ^a			
65 yaş altı	11 (55,0)	11 (55,0)	1.00
65yaş üstü	9 (45,0)	9 (45,0)	
Cinsiyet ^a			
Kadın	2 (10,0)	4 (20,0)	0,66
Erkek	18 (90,0)	16 (80,0)	
Diyabet ^a	8 (40,0)	11 (55,0)	0,527
Hipertansiyon ^a	16 (80,0)	15 (75,0)	1,000
Hiperlipidemi ^a	7 (35,0)	10 (50,0)	0,522
Sigara kullanımı ^a	12 (60,0)	13 (65,0)	1,000
Alkol kullanımı ^a	9 (45,0)	8 (40,0)	1,000
Obezite ^a	5 (25,0)	5 (25,0)	1,000
Aile anamnezi ^a	14 (70,0)	13 (65,0)	1,000

a : n (%), **ÇKKB**: çalışan kalpte koroner bypass, **VDDKB**: vücut dışı dolaşım destekli koroner bypass.

Hastaların ilaç kullanım özellikleri değerlendirildiğinde; ÇKKB grubunun %30'u statin grubu bir ilaç, %57,5'i beta-bloker kullandığı, VDDKB grubunun %70'i statin grubu bir ilaç, %32,5'i beta-bloker kullandığı görülmüştür (Tablo-2).

Tablo-2: Preoperatif hasta karakteristikleri.

	ÇKKB (n=20)	VDDKB (n=20)	p değeri
Statin kullanımı^a	5 (25,0)	7 (35,0)	0,730
Betabloker kullanımı^a	11 (55,0)	12 (60,0)	1,000

a n (%), **ÇKKB:** çalışan kalpte koroner bypass, **VDDKB:** vücut dışı dolaşım destekli koroner bypass.

Her iki grubun preoperatif laboratuvar verileri karşılaştırıldığında; üre, kreatinin, ALT, AST, Hmg, CT-1, CK değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmezken, EF, beyaz küre sayısı (WBC), CK MB, cTn-I değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p<0.001$) (Tablo-3).

Tablo-3: Operasyon öncesindeki, laboratuvar değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

	ÇKKB (n=20)	VDDKB (n=20)	p değeri
EF^a	60 (45-68)	50 (47-64)	0,001
Wbc^a	7,6 (6,2-11,9)	9,8 (6,1-15)	0,014
kreatin^a	0,9 (0,6-1,3)	0,8 (0,6-1,2)	0,398
Üre^a	33,5 (18-57)	30,5 (13-60)	0,799
AST^a	23 (13-55)	20,5 (6-81)	0,327
ALT^a	22,5 (10-55)	20,5 (6-81)	0,265
Hmg^a	14,1(11,9-17,3)	13,1 (9,6-15,9)	0,072
CT1^a	122 (5,9-457)	99,8 (0-387)	0,314
CK^a	72,5 (30-192)	104 (11-900)	0,261
CKMB^a	10 (6-40)	18,5 (5-152)	0,028
T^a	6,5(0,01-1004)	13,3 (0,03-281)	0,013

^a medyan (minimum–maximum), (%), **ÇKKB:** çalışan kalpte koroner bypass, **VDDKB:** vücut dışı dolaşım destekli koroner bypass.

Çalışan kalpte koroner bypass grubunun postoperatif dönemde oluşan laboratuvar verileri, preoperatif dönem ile karşılaştırıldığında, EF, kreatinin, AST, ALT ve üre değerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik izlenmezken, beyaz küre sayısı (WBC), Hmg, CT-1, CK, cTn-ı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p<0.001$) (Tablo-4).

Vücut dışı dolaşım destekli koroner bypass grubunun postoperatif dönemde oluşan laboratuvar verileri, preoperatif dönem ile karşılaştırıldığında, EF, kreatinin, beyaz küre sayısı (WBC) ve CK-MB değerinde anlamlı bir değişiklik izlenmezken; Hmg, AST, ALT, CT-1, CK, cTn-ı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlendi ($p<0.001$) (Tablo-4).

Tablo-4: Operasyon sonrası laboratuvar değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması.

	ÇKKB (n=20)	VDDKB (n=20)	p değeri
EF ^a	60 (45-66)	50 (30-63)	0,210
Wbc ^a	11,2 (7,2-13,9)	11 (6,5-17)	0,002
kreatin ^a	0,8 (0,6-1,1)	0,8 (0,6-1,4)	0,072
Üre ^a	30 (13-45)	41 (17-80)	0,144
AST ^a	33,5 (15-79)	39,5 (19-110)	0,080
ALT ^a	19 (6-42)	26 (8-92)	0,177
Hmg ^a	10,8 (8,5-14,2)	9,5 (8,6-11,4)	0,000
CT1 ^a	349 (21-887)	330 (154-985)	0,000
CK ^a	656 (96-1183)	459 (248-4257)	0,000
CKMB ^a	26 (8-89)	31,5 (12-110)	0,008
T ^a	94(0,05-1142)	243 (0,19-516)	0,002

^a medyan (minimum–maximum), (%), **ÇKKB:** çalışan kalpte koroner bypass, **VDDKB:** vücut dışı dolaşım destekli koroner bypass.

Çalışan kalpte koroner bypass grubunda postoperatif CT-1 ile korelasyon analizi yapıldığında ise postoperatif CK, CKMB ve cTn-I düzeyleri anlamlı bulunmuştur. Yaş, hastanede kalış süresi ve bypass greft sayısı ise anlamlı bulunmamıştır (Tablo-5).

Tablo-5: ÇKKB grubunda Post operatif CT-1 için korelasyon analizi.

Postop CT-1	Postop CK	Postop CKMB	Postop cTn-I
r değeri	0.471	0.532	0.448
p değeri	0.036	0.016	0.048

CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatin Kinaz MB, cTn-I: Troponin-I, CT-1: Cardiotrophin-1, **ÇKKB**: çalışan kalpte koroner bypass *istatistiksel olarak anlamlı p<0,05.

Vücut dışı dolaşım desteği grubunda postoperatif CT-1 ile korelasyon analizi yapıldığında ise postoperatif CK, cTn-I düzeyleri anlamlı bulunmuştur, CK MB anlamlı bulunmamıştır. Yaş, hastanede kalış süresi ve bypass greft sayısı ise anlamlı bulunmamıştır (Tablo-6).

Tablo-6: VDDKB gurubunda Post operatif CT-1 için korelasyon analizi.

Postop CT-1	Postop CK	Postop CKMB	Postop cTn-I
r değeri	0.467	0.344	0.149
p değeri	0.044	0.149	0.042

CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatin Kinaz MB, cTn-I: Troponin-I, CT-1: Cardiotrophin-1, Postop: Postoperatif, **VDDKB**: vücut dışı dolaşım destekli koroner bypass *istatistiksel olarak anlamlı p<0,05.

Postoperatif stroke gelişen hastaların preoperatif demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo-7).

Tablo-7: Gruplar arası postoperatif stroke görülme farkı.

	Stroke var	Stroke yok	p değeri
ÇKKB (n=20)	0	20	0,244
VDDKB (n=20)	2	18	0,487

ÇKKB: çalışan kalpte koroner bypass, **VDDKB:** vücut dışı dolaşım destekli koroner bypass.

Gruplar arasında postop dönemde distal bypass sayısı ve hastanede yatış süresi karşılaştırıldığında istatistiksel olarak yükseldiği görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo-8).

Tablo-8: Distal bypass sayısı ve yatış süresi karşılaştırılması.

	ÇKKB (n=20)	VDDKB (n=20)	p değeri
Yatış süresi^a	5 (3-6)	3 (2-6)	0.17
Distal bypas sayısı	2 (2-4)	3 (2-5)	0.006

a n (%), **ÇKKB:** çalışan kalpte koroner bypass, **VDDKB:** vücut dışı dolaşım destekli koroner bypass.

Gruplar arasında postop dönemde CT-1 seviyesi ve yapılan distal bypass sayıları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmemiştir ($p>0.05$) (Tablo-9).

Tablo-9: CT-1 seviyesi ve distal bypass sayısının karşılaştırılması.

	ÇKKB (n=20)	VDDKB (n=20)	p değeri
CT-1^a	5 (3-6)	3 (2-6)	0.17
Distal bypas sayısı	2 (2-4)	3 (2-5)	0.06

a n (%), **ÇKKB:** çalışan kalpte koroner bypass, **VDDKB:** vücut dışı dolaşım destekli koroner bypass.

Postoperatif yeni AF gelişen hastaların postoperatif demografik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırıldığında, yeni AF gelişenlerde postoperatif hemoglobinin düşüklüğü ve ALT yüksekliği olduğu görüldü ($p < 0,001$) (Tablo-10).

Tablo-10: Operasyon sonrası EKG değişikliği olan hastalarda laboratuvar değerlerinin korelasyonu.

	NSR	AF	p değeri
EF^a	0 (0,23-0,11)	0 (0,09-0,07)	0,917
Wbc^a	0,16 (0,3-1,05)	0,4 (0,16-1,06)	0,272
kreatin^a	0 (0,25-0,29)	0 (0,25-0,63)	0,691
Üre^a	0,05 (0,6-2,05)	0,08 (0,6-0,96)	0,495
AST^a	0,57 (0,6-5,08)	1 (0,3-2,2)	0,225
ALT^a	0,08 (0,6-1,55)	1,05 (0,05-4,4)	0,043
Hmg^a	0,2 (0,4-0,09)	0,3 (0,4-0,2)	0,020

medyan (minimum–maximum), (%), **NSR**; normal sinüs ritmi **AF**; Atrial fibrilasyon.

TARTIŞMA

İskemik kalp hastalığının gelişmiş ülkelerle birlikte gelişmekte olan ülkelerde de son yıllarda insidansında ki büyük artış, bu hastalığın tedavisi olan koroner revaskülarisasyon ihtiyacını da artırmıştır. Medikal tedaviye dirençli veya başka bir deyişle cevap vermeyen iskemik kalp hastalığında koroner revaskülarisasyon standart tedavidir. Cerrahi tedavi iskemik kalp hastalığının semptomu olan anginayı azaltmada, yaşam süresini uzatmadaki etkisi, kabul edilebilir bir mortalite ve morbiditeye sahip olduğunun göstergesidir. VDD kullanılarak yapılan operasyonların güvenilirliği kanıtlanmış olsa da, çalışan kalpte yapılan ameliyatların daha fizyolojik bir yöntem olması, bir çok çalışmada görüldüğü üzere daha az miyokard hasarına neden olması ve diğer çalışmalarda da görüldüğü gibi daha az postoperatif komplikasyona sebep olduğu tesbit edildiğinden günümüzde daha çok merkezde kullanılmaya başlanmıştır (79).

Koroner arter bypass operasyonu yapılan hastalarda operasyon sonrasında miyokard hasarı gelişmesi önemli komplikasyonlar arasındadır. Koroner arter bypass cerrahisi sırasında tüm intraoperatif miyokard koruma tedbirleri ve cerrahideki ilerlemelere rağmen değişik derecelerde miyokard iskemisi gelişebilmektedir. %5-15 olguda bu iskemi miyokard nekrozuna kadar gidebilmektedir (116). Force ve ark. (117), ile Chaitman ve ark. (118), perioperatif MI geçiren hastalarda 3 yıllık yaşam beklentisinin daha kötü olduğunu göstermişlerdir.

Miyokard hasarı belirlemede CK, CKMB, AST yanı sıra spesifite ve sensitivite daha yüksek olan cTn gibi biyobelirteçler kullanılmaktadır. Perioperatif MI'ın hastane mortalitesinin daha yüksek olması, postoperatif komplikasyonlarının daha yüksek olması ve hastanede kalış süresinin daha yüksek olması nedeniyle, teşhiste daha erken tanı koydurabilecek sensitif ve spesifik biyobelirteçler üzerindeki çalışmalar ilgi odağı olmuştur.

Cerrahi girişimler ve anestezi, hastalarda enflamatuvar yanıtı neden olmaktadır. VDD fizyolojik olmayan bir süreç olduğundan inflamatuvar yanıtı

tetiklemekte ve başta kalp olmak üzere birçok organ sistemini etkileyebilmektedir. VDD sırasında kanın endotelial olmayan yabancı yüzeylerine teması ile inflamatuvar yanıt başlamaktadır. Bu inflamatuvar yanıtın aşırı olması respiratuar yetmezlik, miyokard disfonksiyonu, renal yetmezlik ve nörokognitif defektlere yol açarak multiorgan yetmezliğine sebep olabilir (119).

Wei ve ark. (120), tarafından yapılan çalışmada koroner arter bypass hastalarında bakılan TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve WBC seviyeleri ile postoperatif miyokardiyal disfonksiyon korelasyon göstermiştir. Kraube ve ark. (121) yaptıkları çalışmada, IL-8 ve TNF- α salınımı ile miyokardiyal iskemi gelişiminde rol aldığı tanımlanmıştır. Yine Wan ve ark. (122) yaptıkları bir çalışmada, VDD'dan sonra proinflamatuvar sitokinlerin ve WBC'nin artışının miyokardiyal hasar ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir.

Nötrofil ve monositlerin ameliyat sonrasında 24.saate kadar periferik kandaki sayılarının artışı ve daha sonra düşüşü, lökositoz oluşumunu tetikleyen faktörlerin 24.saate kadar aktivitelerini devam ettirdiklerini ancak bundan sonra azalarak etkilerini kaybettiklerini göstermektedir. Koroner arter bypass sonrasında lökosit endotel etkileşimi 24-48 saat içerisinde kaybolmaktadır (123). ÇKKB ile yapılan ameliyatlar VDD altında yapılan ameliyatlara karşılaştırıldığında, VDD altında yapılan ameliyatlarda enflamatuvar yanıt anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (124). Bizim çalışmamızda da postoperatif dönemde, preoperatif döneme göre VDD gürubunda anlamlı lökositoz görülmüştür.

Özellikle koroner rezervleri azalmış olan hastalar düşük hemoglobin düzeyine daha hassastır. Postoperatif dönemde gözlenen anemi ile perioperatif morbidite ve mortalite arasında bir ilişki mevcuttur. Yapılan çalışmalarda hemoglobin düşüklüğünün hastane mortalite ve morbiditesini arttırdığı gösterilmiştir (125). Anand ve ark. (125), her bir g/dL' lik hemoglobin azalmasının mortaliteyi %16 artırdığını bildirmiştir. ÇKKB operasyonu konvansiyonel VDDKB grubu ile karşılaştıran çalışmaların sonucunda, postoperatif dönemde ÇKKB operasyonu ile kanamanın daha az olduğu ve daha az kan transfüzyon ihtiyacı olduğu bulunmuştur (126). Çalışmamızda

postoperatif dönemde anlamlı düzeyde hemogloblin düşüşü görülmüştür. Bu durum operasyon prosedürüne bağlanmış olup 30 günlük mortaliteyi etkilememiştir.

Postoperatif böbrek hasarının ortaya çıkması; hastane kalış süresinde uzama, artmış morbidite ve mortalite ile ilişkili bulunmuştur (127). Postoperatif dönemde gelişen ciddi böbrek hasarında erken diyaliz başlanması mortaliteyi önlemektedir (128). O yüzden postoperatif ilk 48 saat dönemde idrar miktarı ve serum kreatin değeri yakın takip edilir. Çalışmamızda hastalarımızda postoperatif üre/kreatin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik izlenmemiştir. Bu durum preoperatif üre kreatinin değerlerinin normal olması, hastaların ileri yaş olmaması, perioperatif kan ve sıvı replasmanın uygun yapılmış olması ile açıklanabilir.

Serum CK, CKMB değerleri miyokard infarktüsünün 8-12.saatlerinde yükselmeye başlar, 24-72 saatte pik yapar ve 2-5 gün yüksek olarak devam eder. Steuer ve ark. (129), koroner arter bypass uygulanan olgularda AST, CK, CKMB aktivitelerinin yüksek seviyede çıkmasının miyokard hasarını gösterdiğini ve ayrıca cerrahi sonrası erken ve geç dönem mortalite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu biyobelirteçlerin serum seviyeleri kalp yetmezliğinde, karaciğer hastalığı durumunda, iskelet kası hasarında, miyokarditde, paroksizmal taşikardi ataklarında, dissekan anevrizmada ve pankreatitde yükseldiği için çok spesifik değildir ve bugün için daha az kullanılmaktadır (130).

Olsson ve ark. (131) yaptığı bir çalışmada, koroner arter bypass sonrasında vakaların %94'ünde anormal karaciğer fonksiyon testleri saptamış, bu yükselmeler genellikle ilk 3 günde olmuş ve kısa sürede normal seviyelere inmiştir. AST seviyesindeki yükselmenin sadece hepatoselüler orjinli olmadığı, perioperatif miyokardiyal hasarlanmanın, hemoliz sonrası eritrosit harabiyeti ve iskelet kas travmasına bağlı olduğu ortaya koyulmuştur.

Teoh ve ark. (132), miyokardiyal antioksidan enzim aktiviteleri konusunda yaptıkları çalışmada soğuk kardiyoplejik arrest sırasında iskemik miyokardiumun permeabilitesinin arttığını, buna bağlı olarak karaciğer haraplanmasından bağımsız olarak AST seviyesinde yükseklik

yapabileceğini göstermiştir. Çalışmamızda da postoperatif dönemde AST, CK, CKMB değerlerinde anlamlı artış görülmüştür. Postoperatif 6.saat serum seviyeleri incelendiğinden, bu yükselme kardiyak miyositlerde hasarlanma sonucu olabileceği gibi mekanik travma ve eritrosit hemolizine bağlı olabilir.

Serum CK ve CKMB miyokard hasarı göstermede kullanılsa da spesiviteyi düşük olduğundan kardiyak cTn'lerin kullanımı artmıştır (133).

Postoperatif dönemde çeşitli nedenlerle miyokardiyal hasar gelişebilmektedir. Bunlar arasında cerrahi dikişlerin etkisi, kalbe pozisyon verme sırasında meydana gelen lokal travmalar, hipoperfüzyona bağlı global iskemi, greft embolileri önde gelen sebeplerdir. Genel olarak miyokard hasarından korunmak güçtür. cTn'ler spesifik kardiyak biyobelirteçleridir Yüksek sensitivite ile perioperatif miyokardiyal hasar düzeyini gösterirler (134). Postoperatif dönemde görülen minimal cTn yüksekliği reversibl hasarı düşündürmektedir. Hastalarımızda da postoperatif cTn-I değerlerinde preoperatif döneme göre anlamlı düzeyde artış görülmüştür. Bu durum ister mekanik, ister inflamatuvar mekanizmalarla gelişen hücrel miyokard hasarına bağlanmıştır. Postoperatif cTn-I yanında CK ve CKMB değerlerinde de istatistiksel olarak anlamlı yükselme görülmüştür.

Kardiotrophin-1, IL-6 sitokin ailesinin bir üyesidir. Bu aile transmembran protein gp130 aracılığıyla etki gösterdiğinden gp130 grubu sitokinler olarak bilinir (124). CT-1 mRNA hem atrium hem de ventriküllerde saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda CT-1'in kardiyomiyosit apoptozisini inhibe ettiği, embriyonik kardiyomiyositlerin survisini devam ettirmede ve proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (125, 127). Isı şok proteinleri birikimi ile kardiyomiyositleri iskemik hasara karşı korumaktadır.

Talwar ve ark. (135) yaptığı bir çalışmada, anstabil anjina dolaşımdaki CT-1 ve NT-proBNP seviyelerinin korele olarak arttığını, stabil anjina ise sadece CT-1 seviyelerinin arttığını göstermişlerdir. Anstabil angina da iskemi sonucunda artan bölgesel duvar geriliminin CT-1 üretimini tetiklediği düşünülmektedir.

Khan ve ark. (136), akut MI geçiren 291 hastanın alındığı bir çalışmada takiplerde kalp yetmezliği gelişen ve mortal seyreden hastalarda

CT-1 ve proBNP'nin yüksek olduğunu saptamışlar ve CT-1'in NT-proBNP gibi yaş, cinsiyet, önceki MI, serum kreatinin ve Killip sınıflamasından bağımsız olarak ölüm ya kalp yetmezliğini öngörebileceğini göstermişlerdir. MI sonrasında ölüm ve kalp yetmezliği gelişimini öngörmede tek başlarına değil kombine takip edilmeleri gerektiğini vurgulamışlardır.

CT-1 ekspresyonu hipoksi durumunda artarak miyositleri iskemik ve reperfüzyon yaralanmalarıyla apoptozisten korumaktadır. Ruixing ve ark. (137) yaptıkları çalışmada, sol koroner arter ligasyon yapılmadan 1 hafta önce CT-1 tedavisi uygulanan fareler ile kontrol grubunu karşılaştırmışlar ve sonuç olarak CT-1 tedavisi alan grupta apoptotik kardiyomiyositlerin sayısı kontrol grubundakinden daha az bulunmuştur. CT-1 ile önceden tedavi P53'ü, Fas ve Bax'ı belirgin şekilde inhibe etmekte ve miyokardiyumda Bcl-2 ekspresyonunu artırmaktadır. Bunun neticesinde kardiyomiyositler üzerinde protektif etki sağlanmaktadır (137). Freed ve ark. (138) yaptıkları bir çalışmada, farelerde akut miyokard enfarktüsü sonrasında enfakt alanında CT-1 seviyelerinin yüksek olduğu göstermişlerdir.

Çalışmamızda postoperatif CT-1 düzeyi, preoperatif döneme göre anlamlı şekilde artış göstermiştir. Öyle ki postoperatif CT-1 düzeyi, preoperatif cTn-I, postoperatif CK, CKMB ve cTn-I değerleri ile pozitif korele bulunmuştur. Perioperatif mekanik ya da inflamatuvar mekanizmalar ile miyositlerde gelişebilen hipoksi ve hücresel düzeyde hasar bu durumu açıklayabilmektedir. Postoperatif CK, CKMB ve cTn-I düzeylerinin postoperatif CT-1 ile pozitif korelasyonu postoperatif CT-1'in diğer moleküller gibi perioperatif hipoksi ve hücresel hasarını belirleyebileceğini göstermiştir. Postoperatif CT-1 düzeyinin yaş ve greft sayısı ile korele olmaması ise bu durumlardan etkilenmediğini göstererek klinikte kullanılabilirliğini destekler. Wei ve ark. (120) yaptığı çalışmada, 49 ÇKKB uygulanan hastada postoperatif CT-1 değişikliği kardiyak fonksiyonlar ve BNP düzeyi ile ilişkili bulunmamış, yakın dönem MI geçirenlerde ilişkili bulunmuştur. Çalışmamızda ise seçilen hastalar elektif olup erken dönem MI öyküsü bulunmamaktadır. Dolayısıyla postoperatif CT-1 artışı geçirilen MI ile ilişkilendirilmemiş, perioperatif hipoksi ve hücre hasarı ile ilişkilendirilmiştir. Postoperatif cTn-I

düzelelerinin preoperatif CT-1, postoperatif CK, CKMB, CT-1 seviyeleri ile pozitif korele olması da bunu desteklemektedir.

Günümüzde koroner arter bypass sık uygulanan bir tedavi yöntemi olup perioperatif çeşitli nedenlerle (ileri yaş, yaygın koroner arteriyel hastalık, aortanın kross-klempili olduğu dönemde miyokardın yetersiz korunması, eksik cerrahi revaskülarizasyon, vazospazm, daha önceki bypass greftten ya da aortadan atheromatöz emboli, hava embolisi veya nativ bir damar ya da yeni bir greftin trombozu) kardiyak miyositlerde hasar meydana gelebilmektedir. Bunun düzeyinin tesbitinde günümüzde CK, CKMB, cTn kullanılsa da henüz bu biyobelirteçler için eşik kesin değerler netleştirilememiştir. CT-1'in hipoksi durumlarında apoptozisi engellemek amaçlı arttığı bilinmektedir. Çalışmamızda CT-1'in perioperatif miyokardiyal hasarı gösterebileceği, cTn-I ile pozitif korele olup CK, CKMB ve cTn-I'ya alternatif olarak bu hasta grubunda kullanılabileceği gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

1. European Cardiovascular Disease Statistics-British Heart Foundation and European Heart Network-2010. <http://www.bhf.org.uk/publications/view-publication>. 20.12.2011.
2. Onat A, Can G, Hergenç G, et al. High absolute coronary disease risk among Turks:involvement of risk factors additional to conventional ones. *Cardiology* 2010;115:297-306.
3. Onat A, Sarı İ, Tuncer M, ve ark. TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2004;32:611-7.
4. Carrier M, Pellerin M, Perrault LP, et al. Troponin levels in patients with myocardial infarction after coronary artery by pass grafting. *Ann Thorac Sug* 2000;96:435-40.
5. Adams JE, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670-4.
6. Jacquet L, Noirhomme P, El Koury G, et al. Cardiac troponin I as an early marker of myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998;13:378-84.
7. Kilger E, Pichler B, Weis F, et al. Markers of myocardial ischemia after minimally invasive and conventional coronary operation. *Ann Thorac Surg* 2000;70:2023-8.
8. Zyonic S, Baugh JE, Arbour –Reily P. Cross-talk among gp130 cytokines in adipocytes. *J Biol Chem* 2005;7:280:33856-63.
9. Ghosh S, Ng LL, Talwar S. Cardiotrophin-1 protects the human myocardium from ischemic injury. Comparison with the first and second window of protection by ischemic preconditioning. *Cardiovasc Res* 2000;48:440-7.
10. Gibbon JH. Jr.Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery *Minn Med* 1954;37:171.
11. Dennis C, Spreng DS, Jr. Nelson GE, et al. Development of a pump oxygenator to replace the heart and lungs: An apparatus applicable to human patients and application to one case *Ann Surg* 1951;134:709.
12. Bjork V. O: Brain perfusion in dogs with artificially oxygenated blood. *Acta Chir Scand* 1948;96(Suppl.137):280-1.
13. Senning A. Ventricular fibrillation during extracorporeal circulation: Used as a method to prevent air embolisms and facilitate intracardiac operations *Acta Chir Scand* 1953;105:390-1.
14. Craford C, Norberg B, Senning A. Clinical studies in extracorporeal circulation with a heart- lung machine. *Acta Chir Scand* 1957;112:200.
15. Lillehei C.W, Cohen M, Warden H.E. The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation. *Surgery* 1955;38:11.
16. Andreason A.T, Watson F. Experimental cardiovascular surgery “the azygos factor”. *Br J Surg* 1953;40:616-21.

17. Warden HE, Cohen M, Read RC. Controlled cross circulation for open intracardiac surgery. *J Thorac Surg* 1954;28:331.
18. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator (Gibbon type). Report of eight cases *Proc. Staff Meet. Mayo Clin* 1955;30:201.
19. DeBakey MD. Simple continuous flow transfusion instrument. *New Orleans Med Surg J* 1934;87:386.
20. Briceno JC, Runge T. Tubing spallation in extracorporeal circuit. An in vitro study using an electronic particle counter. *Int J Artif Organs* 1992;15:222-8.
21. Nishinaka T, Nishida H, Endo M. Less blood damage in the impeller centrifugal pump: a comparative study with the roller pump in open heart surgery. *Artif Organs* 1996;20:707-10.
22. Yoshikai M, Hamada M, Takarabe K. Clinical use of centrifugal pumps and the roller pump in open heart surgery: a comparative evaluation. *J Artif Organs* 1996;20:704-6, 1996.
23. Baufreton C, Inrator L, Jansen PG. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass using roller or centrifugal pumps. *Ann Thorac Surg* 1999;67:972-7.
24. Ashraf S, Butler J, Tian Y. Inflammatory mediators in adults undergoing cardiopulmonary bypass: comparison of centrifugal and roller pumps. *Ann Thorac Surg* 1998;65:480-4.
25. De Haan J, Boonstra PW, Monnick SHJ, et al. Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995;59:901-7.
26. Whitaker DC, Stygall JA, Newman SP. The use of leucocyte-depleting and conventional arterial line filters in cardiac surgery: a systematic review of clinical studies. *Perfusion* 2001;16:433-46.
27. Dow JW, Dickson JF, Hammer NA. Anaphylactoid shock due to homologous. Blood exchange in the dog. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960;39:449-56.
28. DeBois WJ, Lee LY, Krieger KH. Safety of low hematocrits during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac* 2002;74:296-7.
29. Broadman R, Siegel H, Lesser M. A comparison of flow gradients across disposable arterial perfusion cannulas. *Ann thorac Surg* 1985;39:225.
30. Baron O, Roussel JC, Delaroche O. Prospective clinical and biological comparison of three blood cardioplegia techniques in low-risk CABG patients: Better is worse than good enough. *Cardiovasc Surg* 2003;11:489-95.
31. Athanasuleas CL, Riemer DW, Buckberg GD. The role of integrated myocardial management in reoperative coronary surgery. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:33-7.
32. Buckberg GD. Myocardial protection: Entering the new millennium. *J Card Surg* 2002;17:447-50.
33. Buckberg GD. Cardioplegia solutions-unproven herbal approach versus tested scientific study. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2001;13:52-5.
34. Boyce SW, Bartels C, Bolli R, et al. Guard During Ischemia Against Necrosis Study Investigators. Impact of sodium-hydrogen exchange inhibition by cariporide on death or myocardial infarction in high-risk CABG

surgery patients: Results of the CABG surgery cohort of the GUARDIAN study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;126:420-7.

35. Kevelaitis E, Qureshi AA, Mouas C, et al. Na⁺/H⁺ exchange inhibition in hypertrophied myocardium subjected to cardioplegic arrest: An effective cardioprotective approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:111:6-12.

36. Mentzer RM Jr, Lasley RD, Jessel A. Intracellular sodium hydrogen exchange inhibition and clinical myocardial protection. *Ann Thorac Surg* 2003;75:700-8.

37. Wischmeyer PE, Vanden Hoek TL, Li C, et al. Glutamine preserves cardiomyocyte viability and enhances recovery of contractile function after ischemia-reperfusion injury. *J Parenter Enteral Nutr* 2003;27:116-22.

38. Fox LS, Blackstone EH, Kirklin JW. Relationship of whole body oxygen consumption to perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:239.

39. Swain JA, McDonald TJ, Griffith PK, et al. Low flow hypothermic cardiopulmonary bypass protects the brain. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;102:76.

40. Ergin MA, Gala JD, Lansman SL, et al. Hypothermic circulatory arrest in operations on the thoracic aorta. Determinations of operative mortality and neurologic outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;107:788-9.

41. Bixler TJ, Magee PG, Flaherty JT. Beneficial effects of pulsatile perfusion in the hypertrophied ventricle during ventricular fibrillation. *Circulation* 1979;60:141-6.

42. De Bois WJ, Lee LY, Krieger KH. Safety of low hemotocrits during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002;74:296-7;discussion 297.

43. Rhan H, Revees RB, Howell BJ. Hydrogen ion regulation, temperature, and evolution. *Am Rev Respir Dis* 1975;112:65.

44. Svensson LG, Crawford ES. Aortic dissection and aortic aneurysm surgery: clinical observation, experimental investigations and statistical analyses part 1. *Curr Probl Surg* 1992;29:819-912.

45. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, et al. Deep hypothermia with circulatory arrest: determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;106:19-31.

46. Brown IW, Smith WW, Emmons WO. An efficient blood heat exchanger for use with extracorporeal circulation. *Surgery* 1958;44:372.

47. Hickey RF, Hoar PF. Whole-body oxygen consumption during low-flow hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983;86:903.

48. Del Balza UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:886.

49. Dreyer WJ, Michael LH, West S, et al. Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium. *Circulation* 1991;84:400.

50. Byrne JG, Smith WJ, Murphy MP, et al. Complete prevention of myocardial stunning, contracture low-reflow and edema after heart transplantation by blocking neutrophil adhesion molecules during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:181.

51. Addonozio VP Jr, Strauss JF, Colman RW. Effects of prostaglandin E1 on platelet loss during in vivo and in vitro extracorporeal circulation with bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979;77:119.
52. Addonozio VP Jr, Smith JB, Strauss JF III, et al. Thromboxane synthesis and platelet secretion during cardiopulmonary bypass with bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:91.
53. Menninger FJ III, Rosenkranz ER, Utley JR. Interstitial hydrostatic pressure in patients undergoing CABG and valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1980;79:181.
54. Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* 1981;304:497.
55. Royston D, Fleming JS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;91:759.
56. Palanzo DA. Perfusion safety past, present, and future. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1997;11:383-90.
57. Goetz RH, Rohman M, Haller JD, et al. Internal mammary-coronary anastomosis: A nonsuture method employing tantalum rings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1961;41:378-86.
58. Kolessow VI: Mammary artery–coronary artery anastomosis as a method of treatment for angina pectoris. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1967;54:535-44.
59. Trapp WG, Bisary R. Placement of coronary artery bypass without pump oxygenator. *Ann Thorac Surg* 1975;19:1-9.
60. Ankeney JL: To use or not to use the pump oxygenator in coronary bypass operations. *Ann Thorac Surg* 1975;19:108-9.
61. Benetti FJ, Naslli G, Wood M. Direct myocardial revascularization without extracorporeal circulation. *Chest* 1991;100:312-6.
62. Buffolo E, De Andrade CS, Branco JN, et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:63-6.
63. Rivetti LA, Gandra SMA. Initial experience using an intraluminal shunt during revascularization of the beating heart. *Ann Thorac Surg* 1997;63:1742-7.
64. Magee MG, Jablonski KA, Stamou SC, et al. Elimination of cardiopulmonary bypass improves early survival for multivessel coronary artery bypass patients. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1196-202.
65. Calafiore AM, Di Mauro M, Teodori G, et al. Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1387-93.
66. Calafiore AM. Technique and results pre and poststabilization era. Symposium. Facts and Myths of Minimally Invasive Cardiac Surgery. New Orleans 1998;24:20.
67. Ener S, Atasoy S, Gücü A, et al. Çalışan kalpte lokal stabilizasyonla (Octopus ve CTS) çok damar koroner baypass. XV. Ulusal Kardiyoloji Kongresi, 09-12 Ekim 1999, İzmir.
68. Ener S. Koroner cerrahisinde yeni çağ "OPCAB". Uludağ Üniversitesi deneyimi. (Minimal İnvazif Kalp Cerrahisi Paneli) VI. Ulusal Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Kongresi. 21-25 Ekim 2000, Antalya.

- 69.** Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, et al. Off-pump multivessel coronary bypass via sternotomy is safe and effective. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1068-72.
- 70.** Hart JC, Sporer T, Pym J, et al. A review of 1582 consecutive octopus off-pump coronary bypass patients. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1017-21.
- 71-** Lima R. Revascularização da arteria circumflexa sem auxilio da CEC .In XII Encontro dos Discupulos do Dr.E.J.Zerbini Curitiba, 1995. Sessao de videos Curitiba, Parana, Sociedade dos Discupulos do Dr.E.J.Zerbini, Outubro de 1995,p6.
- 72.** Bergsland J, Ancona GD, Karamanoukian H. Technical tips and pitfalls in OPCAB surgery. The Buffalo Experience. *Heart Surg Forum* 2000;3:189-93.
- 73.** Mathison M, Edgerton JR, Horswell JL. Analysis of hemodynamic changes during beating heart surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 2000;70:1355-61.
- 74.** Grundeman PF, Borst C, van Hervaarden JA, et al. Hemodynamic changes during displacement of the beating heart by the Utrecht Octopus method. *Ann Thoracic Surg* 1997;63,88-92.
- 75.** Grundeman PF, Borst C, Verlaan CW, et al. Exposure of circumflex branches in the tilted, beating porcine heart: echocardiographic evidence of right ventricular deformation and the effect of right or left heart bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999;118:316-23.
- 76.** Légaré JF, Buth KJ, Hirsch GM. Conversion to on pump from OPCAB is associated with increased mortality: results from a randomized controlled trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;27:296-301.
- 77.** Reeves BC, Ascione R, Caputo M. Morbidity and mortality following acute conversion from off-pump to on-pump coronary surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006;29:941-7.
- 78.** Hangler HB, Pfaller K, Antretter H. Coronary endothelial injury after local occlusion on the human beating heart. *Ann Thorac Surg* 2001;71:122-7.
- 79 .** Demaria RG, Fortier S, Malo O. Influence of intracoronary shunt size on coronary endothelial function during off-pump coronary artery bypass. *Heart Surg Forum* 2003;6:160-8.
- 80.** Okazaki Y, Takarabe K, Murayama J, et al. Coronary endothelial damage during off-pump CABG related to coronary-clamping and gas insufflation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19:834-9.
- 81.** Jurmann MJ, Menon AK, Haeberle L, et al. Left ventricular geometry and cardiac function during minimally invasive coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1082-6.
- 82.** Borst C, Jansen EWL, Tulleken A, et al. Coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device (Octopus). *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1356-64.
- 83.** Detter C, Deuse T, Christ F. Comparison of two stabilizer concept for off-pump coronary arter bypass grafting .*Ann Thorac Surg* 2002;74:497-501.
- 84.** Teoh KH, Panos AL, Harmantas AA. Optimal visualization of coronary artery anastomoses by gas jet. *Ann Thorac Surg* 1991;52:564.
- 85.** Boodhwani M, Cohn WE, Feng, J et al. Safety and efficacy of a novel gel for vascular occlusion in off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 2005;80:2333-7.

- 86.** Hangler HB, Pfaller K, Antretter HJ. Coronary endothelial injury after local occlusion on the human beating heart. *Ann Thorac Surg* 2001;71:122-7.
- 87.** Poulton TJ. Visualization of coronary artery anastomoses by gas jet [letter]. *Ann Thorac Surg* 1992;54:598-9.
- 88.** Burfeind WR, Duhaylongsod FG, Annex BH. High-flow gas insufflation to facilitate MIDCABG: Effects on Coronary Endothelium. *Ann Thorac Surg* 1998;66:1246-9.
- 89.** Herbert BH, Kristian P, Herwig A. Coronary endothelial injury after local occlusion on the human beating heart. *Ann Thorac Surg* 2001;71:122-7.
- 90.** Gücü A, Ener S, Çavuşoğlu İ ve ark. Koroner anastomoz alanına hava üflenmesi ve endotel hasarı. *TKDC Derg* 2002;10:87-91.
- 91.** Bjorling DE, Saban R, Tengowski MW. Removal of venous endothelium with air. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1992;28:149-57.
- 92.** Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *FASEB J* 1989;3:2007-18.
- 93.** Vanhoutte PM. The endothelium-modulator of vascular smooth-muscle tone. *N Engl J Med* 1988;319:412-3.
- 94.** Luscher TF, Tanner FC, Tschudi MR. Endothelial dysfunction in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 1993;44:395-418.
- 95.** Wilentz JR, Sanborn TA, Haudenschild CC, et al. Platelet accumulation in experimental angioplasty: Time course and relation to vascular injury. *Circulation* 1987;75:636-42.
- 96.** Fingerle J, Johnson R, Clowes AW. Role of platelets in smooth muscle cell proliferati-26 bölüm 1. erişkin kalp cerrahisi on and migration after vascular injury in rat carotid artery. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989;75:8412-6.
- 97.** Davies MG, Hagen PO. Pathobiology of intimal hyperplasia. *Br J Surg* 1994;81:1254-69.
- 98.** Ip JH, Fuster V, Badimon L. Syndromes accelerated atherosclerosis role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1667-87.
- 99.** Akpınar B, Gudan M, Sanisoglu I. Does off-pump coronar artery bypass surgery reduce mortality in high risk patients? *Heart Surg Form* 2001;4:231-6.
- 100.** Alkhulaifi AM, Yellon DM, Pugsley WB. Preconditioning the human heart aortocoronary bypass surgery. *Eur J Cardithorac Surg* 1994;8:270-6.
- 101.** Galinanes M, Argano V, Hearse DJ. Can ischemic preconditioning ensure optimal myocardial protection when delivery of cardioplegia is impaired. *Circulation* 1995;92:II-389-94
- 102.** Fanning WJ, Thomas CS JR, Roach A, et al. Prophylaxis of atrial fibrillation with magnesium sulfate after coronary artery bypass grafting. *Annals of Thorac Surg* 1991;52:529-33.
- 103.** Karagoz HY, Kurtoglu M, Bakkaloglu B, et al. Coronary artery bypass grafting in the awake patient: Three years' experience in 137 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1401-4.
- 104.** Aybek T, Dogan S, Neidhard G, et al. Coronary artery bypass grafting through complete sternotomy in conscious patients. *Heart Surg Forum* 2002;5:17-21.

- 105.** Ganapathy S, Murkin JM, Dobkowski W. Stress and inflammatory response after beating heart surgery versus conventional bypass surgery: The role of thoracic epidural anesthesia. *Heart Surg Forum* 2001;4:323-7.
- 106.** Cartier R, Brann S, Dageniais F, et al. Systematic off-pump coronary artery revascularization in multivessel disease: experience of three hundreds cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:221-9.
- 107.** Tasdemir O, Vural K.M, Karagöz II. Coronary artery bypass grafting on the beating heart without use of extracorporeal circulation. Review of 2052 cases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998;116:68-73.
- 108.** Calafiore A.M, Di Mauro M, Contini M, et al. Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in multivessel disease: Impact of the strategy on early outcome. *Ann Thorac Surg* 2001;72:456-63.
- 109.** Akpınar B, Gudan M, Sanisoglu I .Does off-pump coronar artery bypass surgery reduce mortality in high risk patients?. *Heart Surg Form* 2001;4:231-6.
- 110.** Butler J, Parker D, Piliai R. Effect of cardiopulmonay bypass on systemic release of neutrophil elastase and tumor necrosis factor. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:25-30.
- 111.** Cremer J, Martin M, Redl H, et al. Systemic nflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 1996;61:1714-20.
- 112.** Wan S, Izzat BM, Lee TW, et al. Avoiding cardiopulmonary bypass reduces cytokine response and myocardial injury. *Ann Thorac Surg* 1999;68:52-7.
- 113.** Hernandez F, Cohn W, Baribeau YR, et al. In hospital outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass procedures. A multicenter experience. *Ann Thorac Surg* 2001;1528-34.
- 114.** Van Dijk D, Nierich AP, Jansen WL, et al. Early outcome after offpump versu on-coronary bypass surgery. Results from a randomised study. *Circulation* 2001;104:1761-6.
- 115.** Brasil L.A, Gomes WJ, Salamao R. Inflammatory response after myocardial revascularization with or without CPB. *Ann Thorac Surg* 1998;66:56-9.
- 116.** Greaves S, Rutherford J, Aranki S, et al. Current incidence and determinants of peerioperative miyocardial infarction in coronary artery surgery. *Am Heart J* 1996;132:572-3.
- 117.** Force T, Hibberd P, Weeks G, et al. Perioperative myocardial infarction after coronary artery bypass surgery. Clinical significance and approach to risk stratification. *Circulation* 1990;82:903-12.
- 118.** Chaitman BR, Alderman EL, Sheffield LT, et al. Use of survival analysis to determine the clinical significance of new Q waves after coronary bypass surgery. *Circulation* 1983;67:302-7.
- 119.** Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
- 120.** Wei M, Kuukasjarvi P, Pehkonen E. Cytokine responses in low-risk coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2000;102:III 95.

- 121.** Karube N, Adachi R, Ichikawa D, et al. Measurement of cytokine levels by coronary sinus blood sampling during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *ASAIO J* 1996;42:M 787–91.
- 122.** Innes YP, Ahmed AA, Song W. Beating heart revascularization with or without cardiopulmonary bypass: Evaluation of inflammatory response in a prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004;127:1624–31.
- 123.** Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC. The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997;64:31-7.
- 124.** Hazama S, Eishi K, Yamachika S, et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2 methoxyethylacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004;10:90-6.
- 125.** Anand I, McMurray JJ, Whitmore J. Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure. *Circulation* 2004;110:149-54.
- 126.** Ascione R, Williams S, Lloyd CT. Reduced postoperative blood loss and transfusion requirements after beating heart coronary operations: a prospective randomised study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001;12:689-96.
- 127.** Leacche M, Rawn JD, Mihajevic T. Outcomes in patients with normal serum creatinine and with artificial renal support for acute renal failure developing after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2004;93:353-6.
- 128.** Dobernak RD, Reisser MP, Lillehie CW. Acute renal failure after open-heart surgery utilizing extracorporeal circulation and total body perfusion. Analysis of 1000 patient. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1962;43:441.
- 129.** Steuer J, Horter LG, Lindahl B. Impact of perioperative myocardial injury on early and long-term outcome after coronary arter bypass grafting. *Eur Heart J* 2012;23:1219-27.
- 130.** Gök H. Akut Miyokard İnfarktüsü. *Klinik Kardiyoloji, İkinci baskı, İstanbul:273-321;2002.*
- 131.** Olsson R, Hermodsson S, Robertson D. Hepatic dysfunction after open heart surgery. *Scand J Thor Cardiovasc Surg* 1984;18:217-22.
- 132.** Teoh KH, Mickle DA, Weissel RD, et al. Effect of oxygen tension and cardiovascular operations on the myocardial antioxidant enzyme activities in patients with tetralogy of fallot and aorta–coronary bypass. *J Thorac Surg* 1992;104:159-64.
- 133.** Abdelmeguid AE, Topol EJ. The myth of the myocardial ‘infarctlet’ during percutaneous coronary revascularisation procedures. *Circulation* 1996;94:3369-75.
- 134.** Etievent JP, Chorcon S, Taubin G, et al. Use of cardiac troponin I as a marker of perioperative myocardial ischemia. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1192-4.
- 135.** Talwar S, Squire IB, Downie PF. Plasma N ter-minal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000;84:421-4.
- 136.** Khan SQ, Kelly D, Quinn P. Cardiotrophin-1 predicts death or heart failure following acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2006;12:635-40.

- 137.** Ruixing Y, Dezhai Y, Jiaquan L. Effects of cardiotrophin-1 on hemodynamics and cardiomyocyte apoptosis in rats with acute myocardial infarction. *J Med Invest* 2004;51:29-37.
- 138.** Freed DH, Borowiec AM, Angelovska T. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways. *Cardiovasc Res* 2003;60:365-75.

TEŞEKKÜR

Öncelikle uzmanlık eğitimim boyunca, sahip olduğu bilgi ve deneyimi bizimle paylaşan ve her konuda bizi destekleyen, Uludağ Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma içtenlikle teşekkür ederim.

Çalışmanın planlanması, yürütülmesi ve yazılması aşamalarında verdiği eğitim, bilimsel destek için tez danışmanım Doç. Dr. Murat BİÇER'e teşekkür ederim.

Çalıştığım zaman diliminde kendileri ile her zaman sıcak bir çalışma ortamı içinde bulunduğum asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İş hayatını benim için güzelleştiren ve yardımlarını esirgemeyen tüm KDC hemşire, personel ve teknisyen arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitimim boyunca hiçbir yardım ve fedakarlıktan kaçınmayan aileme ve sevgili eşime sonsuz minnettarlığımı sunarım.

ÖZGEÇMİŞ

03 Şubat 1977 tarihinde Malatya'da doğdum. İlkokulu Malatya Sümer İlkokulu'nda, ortaokulu Erzincanda ve liseyi Nevşehir Lisesi'nde okudum. Daha sonra 1995 yılında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. Mezun olduktan sonra 3 yıl süre ile Kars'ın Arpaçay ilçesinde pratisyen olarak çalıştım. 2006 yılında Mardin Jandarma Komando Taburunda askeri görevimi yaptım. 2009 yılında araştırma görevlisi olarak Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda göreve başladım.

Evli ve iki çocuk babasıyım.