



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE KARDİYOPLEJİYE
EKLENEN ASKORBİK ASİT'İN MİYOKARD HASARI
BELİRTEÇLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

PINAR GEÇKEN

PERFÜZYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. HALİL TÜRKOĞLU

İSTANBUL- 2021

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Perfüzyon
Tez Sahibi : Pınar GEÇKEN
Tez Başlığı : Koroner Bypass Cerrahisinde Kardiyoplejiye Eklenen Askorbik
Asit'in Miyokard Hasarı Belirteçlerine Etkisinin Araştırılması
Sınav Yeri : Medipol Medipol Mega Hastanesi
Sınav Tarihi : 26.07.2021

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Kurumu

İmza

Prof.Dr. Halil TÜRKOĞLU

İstanbul Medipol Üniversitesi

Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr.Murat UĞURLUCAN

İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof. Dr. Atıf AKÇEVİN

Koç Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun/...../ tarih ve/..... - sayılı kararı ile
şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof. Dr. Neslin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdür V.

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışması ile elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Pınar GEÇKEN

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca eğitimi ve danışmanlığıyla yardımcı olan hocam Prof. Dr. Halil TÜRKOĞLU' na çok teşekkür ederim.

Herzaman yanımda olan ve desteklerini esirgemeyen aileme ve özellikle ablam Türkan ESEN' e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ ONAYI FORMU	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI	ii
TEŞEKKÜR/İTHAF	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	viii
TABLolar LİSTESİ	x
ŞEKİLLER LİSTESİ	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	5
4.1. Koroner Arter Hastalığı	5
4.2. Aorta Koroner Bypass Greftleme (AKBG)	5
4.2.1. Aorta Koroner Bypass Greftleme (AKBG) endikasyonları	5
4.2.2. Aorta Koroner Bypass Greftleme (AKBG) işlemleri	6
4.3. Kardiyopulmoner Bypass	6
4.3.1. Kardiyopulmoner bypass tarihçesi	8
4.3.2. Kardiyopulmoner bypass devresinin temel bileşenleri	8
4.3.2.1. Pompalar	9
4.3.2.1.1. Roller pompa	9
4.3.2.1.2. Santrifugal pompa	9
4.3.2.2. Venöz rezervuar	9
4.3.2.3. Oksijenatör	10
4.3.2.4. Isı değıştiriciler	10
4.3.2.5. Filtreler	11

4.3.2.5.1. Arteriyel filtre.....	11
4.3.2.6. Kardiyopleji sistemleri.....	11
4.3.2.7. Hemokonsantratörler (Hemofiltrasyon/Ultrafiltrasyon)	11
4.3.2.8. Tüp set.....	12
4.3.2.9. Kanüller	12
4.3.2.9.1. Venöz kanül	12
4.3.2.9.2. Arteriyel kanül	13
4.3.2.9.3. Kardiyopleji kanülleri.....	13
4.3.3. Oksijenatör ve gaz değişimi	13
4.3.4. Kalp akciğer makinasında güvenlik sistemleri.....	13
4.3.4.1. Seviye sensörü.....	13
4.3.4.2. Kabarcık dedektör	14
4.3.4.3. Isı probu.....	14
4.3.4.4. Flow sensörü.....	14
4.3.4.5. Basınç sensörü	14
4.3.5. Kardiyopulmoner bypassta kan akımı.....	14
4.3.5.1. Non-pulsatil kan akımı.....	15
4.3.5.2. Pulsatil kan akımı	15
4.4. Miyokard Koruma Yöntemleri.....	15
4.4.1. Non-kardiyoplejik teknikler	16
4.4.2. Hipotermi	16
4.4.3. Kardiyopleji.....	17
4.4.3.1. Kardiyopleji çeşitleri	17
4.4.3.1.1. Kristalloid kardiyopleji	17
4.4.3.1.2. Kan kardiyoplejisi	17
4.4.3.2. Kardiyopleji uygulama yöntemleri	17

4.4.3.2.1. Antegrad kardiyopleji	18
4.4.3.2.2. Retrograd kardiyopleji.....	18
4.5. Kardiyopulmoner Baypass'ta İskemi Reperfüzyon	19
4.5.1. İskemi-reperfüzyon hasarının mekanizması.....	19
4.5.1.1. Miyokardiyal iskemi reperfüzyonu sırasında mitokondriyal disfonksiyon.....	20
4.5.2. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyonu sırasında serbest oksijen radikalleri aşırı üretimi.....	22
4.5.3. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruma.....	22
4.6. Oksidatif Stres.....	25
4.6.1. Reaktif oksijen türleri.....	25
4.6.2. Oksidatif stres, inflamasyon ve koroner arter bypass cerrahisi.....	26
4.6.3. Antioksidanlar ve askorbik asit	27
4.7. Askorbik Asit Metabolizması	30
4.8. Kalp Cerrahisi Sonrası Askorbik Asidin Önemi.....	31
5. MATERYAL VE METOT	34
5.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı	34
5.2. Araştırmanın Örneklemi	34
5.3. Araştırmanın Uygulaması	35
5.4. Operasyon Bilgileri	35
5.5. İstatiksel Analiz	36
6. BULGULAR.....	37
6.1. Demografik Özellikler ve Bazı Tıbbi Parametrelere Yönelik Bulgular	37
6.2. ALT Ölçümlerine Yönelik Bulgular	38
6.3. AST Ölçümlerine Yönelik Bulgular	40
6.4. CRP Ölçümlerine Yönelik Bulgular	41

6.5. Troponin I (Trp I) Ölçümlerine Yönelik Bulgular	43
6.6. Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) Ölçümlerine Yönelik Bulgular	44
6.7. Diğer Bulgular	46
7. TARTIŞMA	48
8. SONUÇ.....	53
9. KAYNAKLAR	55
10. ETİK KURUL ONAYI.....	68
11. ÖZGEÇMİŞ.....	70



KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

AA	: Askorbik asit
AKBG	: Aorta Koroner Bypass Greftleme
ASD	: Atrial Septal Defektini
ATP	: Adenosin Trifosfatın
Ca	: Kalsiyum
CAT	: Katalaz
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz-Kas / Beyin
CRP	: C-Reaktif Protein
DHA	: Oksitlenmiş Formu Dehidroaskorbat
ETZ	: Elektron Taşıma Zincirindeki
GİK	: Glukoz-İnsülin-Potasyum
GSH-Px	: Glutasyon Peroksidaz
H₂O₂	: Hidrojen Peroksite
HO•	: Hidroksil Radikal
iNOS	: İndüklenebilir Nitrik Oksit Sentetaz
İÖK	: İskemik Önkoşullama
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KPB	: Kardiyopulmoner Bypass
LDH	: Laktat Dehidrojenaz
MI	: Miyokardiyal Hasar
mPTP	: Mitokondriyal Geçirgenlik Geçiş Gözeneği
MUF	: Modifiye Ultrafiltrasyon
nNOS	: Nöronal Nitrik Oksit Sentetaz
NO	: Nitrik Oksidi
O₂•-	: Süperoksit Anyon
ONOO-	: Peroksinitrit
PVC	: Polivinilklorürden
ROS	: Reaktif Oksijen Türleri
SOD	: Süperoksit Dismutaz

TOE : Transözofageal Ekokardiyografi
UiÖK : Uzak İskemik Ön Koşullanma



TABLÖLAR LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1. Kardiyopulmoner Bypassın Olumsuz Etkileri	7
Tablo 6.1. Kategorik Değişkenlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	37
Tablo 6.2. Sürekli Değişkenlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması	38
Tablo 6.3. ALT Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	39
Tablo 6.4. AST Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	41
Tablo 6.5. CRP Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	42
Tablo 6.6. Troponin I Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması ..	44
Tablo 6.7. EF Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması.....	45
Tablo 6.8. Entübasyon ve Yoğun Bakımda Kalma Sürelerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması	46
Tablo 6.9. İnotrop, Aritmi ve Defibrilasyon İhtiyacının Gruplara Göre Karşılaştırılması	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 4.1. Miyokard İskemi Reperfüzyon Hasarının Mekanizmasının Şeması	21
Şekil 6.1. ALT Ölçümleri	39
Şekil 6.2. AST Ölçümleri	40
Şekil 6.3. CRP Ölçümleri	42
Şekil 6.4. Troponin I Ölçümleri	43
Şekil 6.5. EF Ölçümleri	45



1. ÖZET

KORONER BYPASS CERRAHİSİNDE KARDİYOPLEJİYE EKLENEN ASKORBİK ASİT'İN MİYOKARD HASARI BELİRTEÇLERİNE ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI

Bu araştırmada koroner arter bypass cerrahisi sırasında askorbik asit uygulamasının, miyokard hasarı belirteçleri üzerindeki etkisini ve C vitamininin kardiyak koruyucu etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Araştırma 01.01.2017- 23.03.2020 tarihleri arasında Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğine başvuran ve izole koroner bypass ameliyatları gerçekleştirilen hastalardan oluşmaktadır. Retrospektif olarak yapılmıştır. Araştırmada kontrol (n=50) ve çalışma (n=50) grubu olmak üzere toplamda 100 hasta dahil edilmiştir. Çalışma grubu hastalarına kardiyoplejiye ek olarak askorbik asit verilmiştir. Hastalarla ilgili bilgiler hastane bilgi yönetim sistemi, laboratuvar ve ameliyathane kayıtlarına bakılarak elde edilmiştir. Çalışma gruplarında değerlendirme parametreleri ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve sonrasındaki takip, değerlendirme ve karşılaştırmalar yapılmıştır. Elde edilen veriler SPSS 25.0 programı yardımıyla değerlendirilmiştir. ALT değerlerindeki değişimin gruplar arasında istatistiksel anlamda farklılık göstermediği bulunmuştur ($p>0,05$). AST değerlerindeki değişim gruplar arasında postop0 ölçümünde anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). CRP değerlerindeki değişim gruplar arasında postop0 ve postop1 ölçümünde farklılık bulunmuştur ($p<0,05$). Troponin I değerlerinde ise sadece postop0 ölçümünde gruplar arası farklılık saptanmıştır ($p<0,05$). Entübasyon süresi kontrol grubunda daha yüksektir. Çalışma ve kontrol grupları arasında yoğun bakımda kalma süresi, ritim problemi veya defibrilasyon ihtiyacı yaşama durumlarının farklılık göstermediği saptanmıştır ($p>0,05$).

Anahtar Kelimeler: Askorbik asit, kardiyopleji, koroner arter bypass

2. ABSTRACT

EVALUATION OF THE EFFECT OF ASCORBIC ACID ADDED TO CARDIOPLEGIA ON MYOCARD DAMAGE MARKERS IN CORONARY BYPASS SURGERY

In this study, it was aimed to evaluate the effect of ascorbic acid administration on plasma myocardial damage markers and the cardiac protective effect of vitamin C during coronary artery bypass surgery. The study consists of patients who applied to Medeniyet University Göztepe Training and Research Hospital, Cardiovascular Surgery Clinic between 01.01.2017 and 23.03.2020 and underwent isolated coronary bypass operations. Done retrospectively. A total of 100 patients, including the control (n = 50) and study (n = 50) groups, were included in the study. Study group patients were given ascorbic acid in addition to cardioplegia. Information about the patients was obtained by looking at the hospital information management system, laboratory and operating room records. In the study groups, the evaluation parameters were followed, evaluated and compared before, during and after the operation. The data obtained were evaluated with the help of SPSS 25.0 program. It was found that the changes in ALT values did not differ statistically between the groups ($p > 0.05$). Changes in AST values were found between groups in postop0 measurements ($p < 0.05$). Changes in CRP values were found between groups in postop0 and postop1 measurements ($p < 0.05$). In Troponin I values, only postop0 measurement was found between the groups ($p < 0.05$). Intubation time was higher in the control group. It was found that the duration of stay in the intensive care unit, rhythm problem or the need for defibrillation did not differ between the study and control groups ($p > 0.05$).

Keywords: Ascorbic acid, cardioplegia, coronary artery bypass

3. GİRİŞ VE AMAÇ

C vitamininin yoğun bakımdaki hastalar için pleiotropik biyokimyasal ve antioksidan fonksiyonları, son zamanlarda ilgi uyandırmıştır. C vitamini inflamasyon ve oksidatif stres sırasında önemli organ sistemlerini (kardiyovasküler, nörolojik ve böbrek sistemleri) korur. Aynı zamanda pıhtılaşmayı da etkiler; olası organ hasarını önleyebilir. C vitamininin çeşitli akut stres olayları (sepsis, şok, travma, yanık ve iskemik-reperfüzyon hasarı gibi) sırasında patofizyolojik reaksiyonlar üzerindeki etkisinin mevcut kanıtı, C vitamini uygulamasının rutin olarak maruz kalan kalp cerrahisi hastaları için özellikle sistematik olarak farklı organ sistemlerini etkileyen iskemik / reperfüzyon ve müteakip iltihaplanmaya karşı yararlı olup olmayacağını sorgulamaktadır (1).

Koroner arter bypass greftleme cerrahisi için kullanılan kardiyopulmoner bypass pompası inflamatuvar reaksiyonlara neden olabilmektedir. Kardiyopulmoner bypass operasyonunun zararlı etkisi, serbest oksijen radikalleri tarafından üretilir. İskemi ve reperfüzyon sırasında, serbest oksijen radikalleri mitokondri, sarkoplazma, vasküler endotel hücreleri, adenosin ve nitrik oksidi (NO) etkileyerek istenmeyen bir etkiye neden olur. Bu etki, aritmi, bozulmuş kasılmalar ve nekroz ile miyokardın hasarını arttırır. Kardiyopulmoner bypass sırasında serbest radikallerin sistemik salınımı, iskemik kalbin reperfüzyon sürecini bozar ve miyokardda ikincil bir hasara neden olur (2).

Serbest oksijen radikallerinin üretimi, ana antioksidanların kullanımına yol açar. C vitamini plazma konsantrasyonu, bypass uygulanan tüm deneklerde ameliyattan sonraki 24 saat içinde yaklaşık %70 azalmaktadır ve bu azalma çoğu hastada iki haftaya kadar devam etmektedir. Bu nedenle, C vitamininin ciddi şekilde azaltılması, vücudun kalp cerrahisi sırasında üretilen aktif oksijen türlerine karşı savunmasının yok olmasına yol açmaktadır (1).

Çalışmalar, askorbik asidin hücre zarındaki lipid peroksidasyonunu azaltmak için bir serbest radikal temizleyici görevi gördüğünü ve ameliyat sırasında ve sonrasında serbest radikalleri ortadan kaldırarak iskemik reperfüzyona karşı miyokardiyal hasardan etkili bir şekilde koruduğunu göstermiştir. Ameliyat sırasında miyokardiyal hasar ve miyokard enfarktüsü (MI), kreatin kinaz-kas / beyin (CK-

MB), Troponin ve laktat dehidrojenaz (LDH) gibi serum miyokardiyal nekroz indeksleri ölçülerek belirlenir. Hücre zarı hasarı, bu kalp belirteçlerinin kan dolaşımına yayılmasına neden olur (3).

Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda aritmiler, bozulmuş kasılmalar ve nekroz ile miyokardiyal hasarı artıran miyokardiyal reperfüzyon iskemik hasarının ana nedeni serbest oksijen radikalleri olarak kabul edilmektedir. Kardiyopulmoner bypass kapsamındaki cerrahi prosedürlerde dokuları reperfüzyon hasarından korumaya yardımcı olabilecek antioksidan savunmanın güçlendirilmesi de dahil olmak üzere serbest radikalleri bulmak ve ortadan kaldırmak ve miyokardiyumu korumak için çalışmalar yapılmıştır. C vitamini, bir antioksidan olarak serbest radikalleri azaltır ve kardiyak enzimlerin ve postoperatif komplikasyonların azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir.

Bu çalışmadaki temel amacımız, cerrahi sırasında kardiyoplejiye eklenen askorbik asit uygulamasının, miyokard hasarı belirteçleri üzerindeki etkisini ve C vitamininin kardiyak koruyucu etkisini değerlendirmektir.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner Arter Hastalığı (KAH) tüm dünyada morbidite ve mortaliteye yol açan en önemli nedenlerden biridir. Dünya nüfusunda ölüm nedenleri arasında ilk sıradadır. KAH her yaşta önemli bir morbidite ve mortalite faktörüdür ve yaygınlığı her geçen gün artmaktadır. KAH epikardiyal koroner arterlerin ateroskleroz ile daralması sonucu oluşur. Konjenital anomaliler, miyokardiyal köprüler, radyasyon ve koroner arterleri içeren arterit, ateroskleroz dışında koroner arter hastalığına yol açan sebeplerdir (1).

KAH'ın altta yatan ana nedeni, ateroskleroza yol açan bozulmuş koroner endotel fonksiyonudur. Endotel disfonksiyonu iltihaplanma, lipit birikimi ve ayrıca koroner aterosklerotik plak oluşumuna yol açan fibromüsküler hiperplaziden kaynaklanır. Bu plak yırtılmaya ve ardından pıhtı oluşumuna oldukça yatkındır (4).

Tüm hastaların tek bir bulgusu veya semptomu yoktur, bazı hastalar asemptomatik olabilir. Koroner arter hastalığı miyokard enfarktüsü, kalp yetmezliği ve ani ölüme ve neden olabilir (5).

4.2. Aorta Koroner Bypass Greftleme (AKBG)

Koroner arter bypass grefti, koroner kalp hastalığını tedavi etmek için kullanılan cerrahi bir prosedürdür. Kanı, kalbe giden kan akışını ve oksijen beslemesini iyileştirmek için ana arterlerin daralmış veya tıkanmış kısımlarına yönlendirir. Aorta Koroner Bypass Greftleme hem semptomların giderilmesi hem de yaşamın uzaması için uygulanır (6).

4.2.1. Aorta Koroner Bypass Greftleme (AKBG) endikasyonları

Tıbbi tedavinin semptomları önemli ölçüde azaltılamadığı da stabil koroner arter hastalığı olan hastalar genellikle miyokard revaskülarizasyonu açısından değerlendirilir. Son randomize çalışmalardan elde edilen kanıtlar, AKBG'nin çok damar koroner arter hastalığı olan hastalar için özellikle yararlı görüldüğünü göstermiştir (6,7). Diyabetik hastalarda sıklıkla ilerleyici aterosklerozlu yaygın

olarak hastalıklı damarlar vardır. AKBG, bazı hastalarda beklenen yaşam süresini de uzatır (8).

Kılavuzlar AKBG'nin özellikle diyabetik ve çok damar hastalığında uygulanmasının daha ağırlık kazandığını göstermektedir. AKBG'nin kardiyovasküler ölüm üzerindeki etkisi genel olarak yaşa bağlı değişmektedir. AKBG in ameliyat sırasında risk faktörleri euroscore gibi sınıflamalarla belirlenmiştir (9).

4.2.2. Aorta Koroner Bypass Greftleme (AKBG) işlemleri

Koroner bypass cerrahisi farklı tekniklerle yapılabilir. AKBG için en yaygın yaklaşım, median sternotomi yoluyla ve genel anestezi altında kalp akciğer makinası kullanılarak revaskülarizasyonun yapılmasıdır. Koroner bypass cerrahisinden off-pump tekniği de kullanılmaktadır. Konvansiyonel on-pump AKBG, kalp-akciğer makinesinin inme, böbrek veya solunum yetmezliği gibi ölümcül komplikasyonlara neden olduğundan hastalar için zararlı olabilir. Son 20 yılda revaskülarizasyon prosedürleri popülerlik kazanmış olsa da off-pump AKBG belli bir oranda kullanılmaktadır. Hastaların özelliklerine göre uygun yaklaşımı tercih edilir (10).

4.3. Kardiyopulmoner Bypass

Kalp cerrahisinin güvenli bir şekilde yapılabilmesi; kalp akciğer makinesinin bulunması ve gelişmesiyle olmuştur. Açık kalp ameliyatlarında kalbin ve akciğerin görevini bu makine üstlenerek cerraha kansız ve hareketsiz bir alan sunmaktadır. Ameliyat sırasında tüm vücut perfüzyonunu da sağlamaktadır. Kalp ve akciğerin devre dışı bırakılması ve kanın vücut dışında dolaşmasına ekstrakorporeal dolaşım dır. Kalp akciğer makinesiyle yapılan bu tekniğe ise kardiyopulmoner bypass (KPB) denir (11).

Ektrakorporeal dolaşımın sağlanması için arteriyel kanülasyon ve venöz kanülasyon gereklidir. Arteriyel kanülasyon çoğunlukla çıkan aort üzerinde yapılır, ancak bunun mümkün olmadığı durumlarda alternatif arterler (femoral veya aksiller arter) tercih edilebilir. Venöz kanülasyon için atriyum ilk tercihtir; ancak bu mümkün değilse, femoral ven kullanılabilir. Kan sağ atriyumdan veya geniş bir venden venöz

rezervuara yerçekimine bağılı olarak drene olur, bir pompa ile oksijenatöre gönderilen kan burada oksijenlenip daha sonra arteriyel kanül yoluyla arteriyel sisteme gönderilir. Endotel olmayan yüzeylere temas eden kan vücutta sürekli olarak yeniden dolaştırılır. Çıkan aortun kros klemplenmesinden sonra kardiyoplejik bir solüsyonla kardiyak arrest sağlanır. Çeşitli kimyasal ajanlar içeren kardiyoplejik çözeltiler kalbi hızla diyastolik arrest sağlamak, kansız bir cerrahi alan oluşturmak ve iskemi-reperfüzyon hasarına karşı miyokardın korunmasını sağlamak için kullanılır. Kan kardiyoplejisi, kalbin miyokardiyal korunması için seçilir. Hem soğuk (4-10 °C) hem de sıcak (37 °C) kan kardiyoplejik çözeltilerinin sıcaklıkla ilgili avantajları ve dezavantajları vardır. Ancak, ılık (29-32°C) kan kardiyoplejik çözeltisi, salınan anaerobik laktik asidi azaltmak için diğer etkili bir alternatiftir. Kan kardiyoplejik solüsyonu hazırlamanın en iyi ve en kolay yolu, doğrudan pompadan izotermik kan elde etmektir (11,12).

Vücut sıcaklığı cerrahi prosedür tipine göre düşürülür, izole koroner bypass prosedürleri için genellikle hafif hipotermik (32-34° C) vücut perfüzyonu tercih edilir (11, 12).

Kalp ve akciğer makinesinin vücut üzerinde bazı yan etkileri, organ işlev bozukluklarına neden olan çeşitli olumsuz etkileri vardır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Kardiyopulmoner bypassın olumsuz etkileri

Sistemik inflamatuvar yanıt
Sitokinlerin serbest bırakılması
Metabolik değişiklikler
İskemi-reperfüzyon hasarı
Pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu
Mikro-embolizasyon

KPB'ye karşı inflamatuvar reaksiyon tüm vücudu etkileyen, vazoaaktif ve sitotoksik maddelerin üretimi, salınımı ve dolaşımını başlatır (11, 12).

İnflamatuvar yanıt, sitotoksik bileşikleri üretir ve organ ve doku hücrelerine hasar verecek nötrofilleri ve monositleri aktive eder. Öte yandan, vücut, hücresel hasarın çoğuna karşı koyabilir ve onarabilir, ancak daha sonra bazı anormallikler ortaya çıkabilir.

4.3.1.Kardiyopulmoner bypass tarihçesi

Modern kalp cerrahisi ekstrakorporeal dolaşımın bulunmasıyla başlamıştır. Bu buluşu iki önemli faktör hayata geçirmiştir. Birincisi 1929'da ilk kalp kateterizasyonun yapılması ikincisi ise Mc. Lean'ın 1916'da heparini bulmasıdır. Heparini nötralize eden ajanın protamin olduğunu Chargaff ve Olson 1937'de bulmuştur. Ekstrakorporeal dolaşım tekniğini ilk kez John Gibbon 1953'te kullanmıştır. Gibbon 18 yaşında bir kadın hastanın bu teknikle atrial septal defektini (ASD) kapatmıştır.

Clarence Dennis 1951 yılında, 6 yaşında ASD tanısı almış bir hastada ilk kez kalp akciğer makinesini başarılı bir şekilde kullanmış, fakat hasta kan kaybı ve oluşan triküspit yetmezliği nedeniyle kaybedilmiştir. Daha sonra 1952 yılında Dodrill kalp akciğer makinesini 16 yaşında pulmoner stenoza bir hastanın ameliyatında kullanmış ve bu ilk başarı olmuştur.

Türkiye'de ise kalp akciğer makinesi ile ilk açık kalp ameliyatları, 1960 yıllarında Mehmet Tekdoğan tarafından 20 yaşındaki bir hastada; ASD tamiri ile başlamış ve seri şekilde 1962'de Aydın Aytac ve Mehmet Tekdoğan tarafından devam ettirilmiştir. Siyami Ersek, Kemal Beyazıt ve arkadaşları ise ilk kapak ameliyatlarını yapmışlardır. Modern kalp akciğer makineleri ülkemizde 1980-1990 yılları arasında kullanılmaya başlanmıştır (13).

4.3.2. Kardiyopulmoner bypass devresinin temel bileşenleri

Kardiyopulmoner bypass devresi için ana bileşenler pompalar, oksijenatörler, venöz rezervuar, ısı değiştiriciler, filtreler, kardiyopleji sistemleri, kanüller, tüp set ve hemokonsantratörlerdir (14).

4.3.2.1. Pompalar

Bypass işlemi için iki tip pompa mevcuttur; roller pompalar ve sentrifugal pompalar. İki tip pompa için de farklı avantajlar ve dezavantajlar olsa da roller pompalar fazla tercih edilmektedir.

4.3.2.1.1. Roller pompa

Roller pompa, ileri akış üretmek için KPB hatlarını sıkıştıran döner bir kol üzerine yerleştirilmiş iki silindir içerir. Bunlar hatların üzerinde sırayla dönerek kana ivme kazandırıp hareket etmesini sağlar. Bu eylem, insidansı zamanla artan hemoliz ve tüp döküntüsü oluşturabilir. Bu nedenle, daha karmaşık prosedürler için roller pompaların kullanılması önerilmez (15).

4.3.2.1.2. Santrifugal pompa

Santrifugal pompanın pervane görünümü vardır. Hızlı dönen kosentrik koni veya bıçaklar yardımı ile çalışır. Bunda akımı ölçen flowmetreler kullanılır. Pompa kafası durduğunda geriye doğru bir akış yaşanır bunun için artere bir klemp konulması gerekir. Santrifugal pompa ileriye doğru 900 mmHg basınç oluştururken mikroemboliye neden olur. Az miktarda hava sistemi etkilemezken 30-50 ml den fazla hava sistemi durdurur. Santrifugal pompa KPB da kullanıldığı gibi ekstrakorporal membran oksijenizasyonu, torakoabdominal anevrizma tamiri cerrahisinde, kompleks ve çok kilolu hastalarda da kullanılmaktadır (16).

4.3.2.2. Venöz rezervuar

Rezervuarlar iki tiptir. Açık rezervuarlar daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Drenaja yardımcı olmak için vakum uygulama seçeneği ile birlikte venöz havanın pasif olarak çıkarılmasına izin verirler. Gelen kanı ayrı bir kardiyotomi ve köpük önleyici devre ile entegre eder. Kullanıldıklarında, arteriyel devreye hava girmesini önlemek için rezervuardaki güvenli bir kan seviyesi korunur.

Kapalı rezervuarlar sınırlı hacim kapasitesine sahiptir, ancak yapay yüzeylerle daha küçük bir kan teması alanı sunar. Bu, daha az inflamatuvar aktivasyon, daha iyi sterilite sağlar ve ameliyat sonrası transfüzyonu azaltır (17).

4.3.2.3. Oksijenatör

Oksijenatörler O₂ ve CO₂ değişiminin yapıldığı ortamlardır. Bubble ve Membran oksijenatör olmak üzere iki tiptir.

Bubble oksijenatörde kan ve gaz temas halindedir. Mikroemboli oluşabilme riski, kan elementlerinin tahrip olması, gaz kontrolünün iyi olmaması gibi dezavantajları vardır. Günümüzde pek kullanılmamaktadır.

Membran oksijenatörlerinin çalışma prensibi kan ve gaz teması olmadan ince bir membran aracılığı ile oksijen sunumu ve karbondioksit emilasyonunun sağlanmasıdır. İçi boş mikro gözenekli polipropilen liflerden (iç çapı, 100-200 µm) oluşur. Gazlar fiberin içinden geçerken kan fiberin dışında akar, böylece kan fazlara ayrılır. Hava embolisi için daha az eğilim gösterirler ve kan gazı kontrolünde daha fazla doğruluk sağlarlar. Yeni tasarımlar embolileri yönetmek için entegre bir filtreye de sahiptir, böylece ek arteriyel filtreler gereksiz hale gelir. Oksijenatöre entegre edilmiş ısı değiştirici doymuş kan sıcaklığındaki değişiklikler nedeniyle gaz halinde emboli salınımını azaltmak için proksimal olarak yerleştirilir (18).

4.3.2.4. Isı değiştiriciler

Isı değiştiriciler kanın ısıtılması ya da soğutulması amacıyla kullanılmaktadır. KPB sisteminde kanın soğutulması oksijen tüketim miktarının azalmasını ve organ hasarının önlenmesini sağlamaktadır. Kan ile perfüzyon arasındaki ısı farkının 5-10°C arasında tutulması soğuma ve ısınma sırasında gaz embolisi riskini önlemektedir (19).

Isı değiştirici, operasyon sırasında hastanın istenen ısıya gelmesi için şarttır. Hastanın ısınıp soğuyan su, oksijenatörün dış kısmında dolaşarak faaliyet görür. Su ile kan arasında alüminyum, paslanmaz çelik ya da plastik spiral ısı değiştirici bulunur. Isı değiştirici olarak, eş zamanlı hasta altına konan örtü hastada ekstra bir ısı değişimi sağlar. Kardiyopleji ısınıp soğuyan su da bu cihazdan sağlamak mümkündür. Hasta ısı nazal, orafarengiyal ya da rektal takip edilebilir. Isı değiştirici makine 1 °C ile 42 °C arasında değişmektedir. Kanın 42 °C üzerinde ısıtılması kan proteinlerine hasar verir. Isınma işlemi soğuma işlemine göre daha yavaştır. Dalton ve Boyle yasalarına göre gaz soğukta daha fazla çözünür ve hızlı soğuma tehlikelidir. Güvenlik için hasta

ve perfüizat arasındaki ısı miktarının 10 °C yi geçmemesi gerekir. Hasta soğurken ısı dakikada 0,7-1,5 °C azalır, ısınırken ise dakikada 0,2-0,5 °C artar (19).

4.3.2.5. Filtreler

Kardiyopulmoner bypass işlemi sırasında gaz ya da partiküllere bağlı mikroemboli sıklıkla görülebilmektedir. Bu durum postoperatif dönemde morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır. Riski en aza indirmek için KPB devresinde filtreler kullanılır (20).

4.3.2.5.1. Arteriyel filtre

Arteriyel filtreler kan dolaşımın geçtiği son aşamadır. KPB devresinin arteriyel hattında bulunurlar. 600-900 cm² yüzey alanına sahiptir. 40 µm por yapısı vardır. Bazı oksijenatörler arteriyel filtre ile entegre üretilebilir, arteriyel filtrenin gaz emboli riskini azalttığı savunulmaktadır. Operasyon esnasında oluşabilecek filtre arızası nedeniyle filtre değiştirilene kadar filtreyi devre dışı bırakabilecek yedek hat her zaman bulundurulmalıdır (20)

4.3.2.6. Kardiyopleji sistemleri

Kardiyopleji, kalbin miyokardiyal oksijen tüketimini azaltan bir çözelti yardımıyla miyokardiyal korumayı sağlayan bir yöntemdir. Ayrı bir pompa kardiyoplejiyi ya aort köküne antegrad ya da koroner sinüse geri döndürür. Retrograd koroner sinüs kanülü konulacağında Transözofageal ekokardiyografi (TOE), balon uçlu retrograd kanülün koroner sinüse yerleştirilmesinde rehberlik etmelidir. (21).

Kardiyopleji kristalloid (soğuk) veya kan bazlı (sıcak veya soğuk) olabilir; sürekli veya aralıklı olarak verilebilir. Potasyum bazlı çözeltiler yaygın olarak kullanılmaktadır. Kan kardiyoplejisi, 1:1 ila 8:1 arasında bir oranda oksijenli kan ve kristalloid kombinasyonudur. Bikarbonat, mannitol, magnezyum, kalsiyum, adenosin, prokain, glikoz ve glutamat gibi maddeler ilave edilebilir (21).

4.3.2.7. Hemokonsantratörler (Hemofiltrasyon/Ultrafiltrasyon)

Yarı geçirgen membran olan hemokonsantratör yardımıyla su ve elektrolitlerin KPB sisteminden uzaklaştırılmasıdır. KPB sırasında uygulanan ultrafiltrasyon

konvansiyonel, KPB sonlandırıldıktan sonra uygulanan ise modifiye ultrafiltrasyon (MUF) olarak adlandırılmaktadır. Konvansiyonel ultrafiltrasyon KPB süresince ısınma döneminde 28°C'in üzerinde uygulanır. Modifiye ultrafiltrasyon ise; KPB sonlandırıldıktan sonra aort kanülü ile venöz kanül arasındaki hattın üzerindeki hemokonsantratör membran ile yapılmaktadır. Postoperatif kan kaybı ile transfüzyonda azalma, ventilasyon süresi ile hastane kalım süresinde kısalma ve KPB'ye bağlı inflamatuvar mediatörleri azaltması gibi avantajlar sunabilir (22).

4.3.2.8. Tüp set

KPB ile hasta arasındaki bağlantıyı sağlamaktadır. Tüp set hastanın kilosuna göre tercih edilmektedir. Silikon ya da polivinilklorür (PVC) gibi farklı maddelerden üretilmektedir. Tüp set içinde; arteriyel hat, venöz hat, aspiratör hattı, vent hattı, quick prime hattı, gaz değişim hattı bulunmaktadır.

4.3.2.9. Kanüller

Kanüller hastayı devreye ve dolayısıyla KPB makinesine bağlar. Polivinilklorürden (PVC) yapılmıştır. Rezervuara uygulanan vakum, daha küçük kanül ve tüplerin kullanılmasına izin vererek devre hacmini azaltır. Venöz kanül, areteriyel kanül, antegrad ve retrograd kardiyopleji kanülleri mevcuttur (22).

4.3.2.9.1. Venöz kanül

Hasta kanının yer çekimi etkisiyle venöz rezarvuara direne olmasını sağlar. Ameliyatın özelliğine göre venöz kanül sayısı değişebilir. Çift aşamalı, üst ve alt vena kavaya iki kanülün yerleştirildiği ve bir Y parçası ile birleştirildiği yapılardır. Tek aşamalı kanüller, sağ atriya tek bir kanülün sokulmasıdır. Çoğu kapalı kalp prosedürleri için kullanılır. Kanülasyon için alternatif bir bölge, minimal invaziv veya redo ameliyatlarda femoral ven yoluyla sağ atriya kadar uzun bir kanül yerleştirilir. Transözofageal ekokardiyografi (TOE) uygun yerleşiminin değerlendirilmesine yardımcı olur (22).

4.3.2.9.2. Arteriyel kanül

Arteriyel kanül; çıkan aorta, femoral, aksiller, innominate ya da subklavyen arterden takılabilir. Bu kanülün amacı pompadan gelen oksijenlenmiş kanı sistemik dolaşıma vererek perfüzyonu sağlamaktır.

4.3.2.9.3. Kardiyopleji kanülleri

Kardiyopleji kanülleri; koroner perfüzyon, antegrad ve retrograd olmak üzere üç farklı şekilde bulunmaktadır. Operasyon öncesi cerrah ve perfüzyonist tarafından belirlenir. Antegrad kardiyopleji kanülleri uç kısmındaki iğne yardımı ile kardiyoplejinin doğrudan aort köküne verilmesini sağladığından açık kalp cerrahisinde en çok kullanılan kardiyopleji kanülüdür. Retrograd kardiyopleji kanüllerinin ucunda bulunan balon, kardiyoplejinin koroner sinüslerden verilmesine olanak sağlar. Antegrad kanül kullanılmayan durumlarda koroner ostiumlardan kalbin beslenmesini sağlayan koroner perfüzyon kanülleri kullanılır (22).

4.3.3. Oksijenatör ve gaz değişimi

Oksijenatöre taze gaz veren gaz hattı ve karıştırıcıdır. Ayarlanan FiO₂ PaO₂'yi belirler, toplam akış ise bypassdaki PaCO₂'yi belirler. Arteriyel hat filtresi, pompanın distalinde bulunur ve partikül maddeyi 20-40 µm'den daha fazla uzaklaştırır (23).

4.3.4. Kalp akciğer makinasında güvenlik sistemleri

Kardiyopulmoner bypass sırasında, operasyona bağlı riskleri en aza indirmek için bazı güvenlik sistemleri kullanılır. Venöz rezervuar seviye sensörü, arter basınç hattı manometresi, arteriyel hat filtresi, makrobubble dedektör ve arteriyel ve venöz saturasyon sensörleri en sık kullanılan güvenlik aparatlarıdır.

4.3.4.1. Seviye sensörü

Venöz rezervuarın dış bölümünde kan düzeyini gösteren alana konumlandırılır. Operasyon öncesi aktif hale getirilir. Seviye kaybı durumunda sistemin durmasını sağlayarak, hastaya hava geçişinin engellenmesini sağlar.

4.3.4.2. Kabarcık dedektör

Kabarcık dedektör arteriyel hat üzerine yerleştirilir. Sistemde tespit edilen kabarcık oluşumunda sistemin durdurulmasını sağlayarak perfüzyonistın zaman kazanmasını sağlar. Ayrıca hastaya kabarcık geçişinin önlenmesini sağlar.

4.3.4.3. Isı probu

Operasyon anında kan ısısının ölçülmesini sağlamaktadır. Venöz hattan gelen kan ve arteriyel hat ile hastaya geçen kanın ısısını kontrol eder. Açık kalp cerrahisinde hipotermi uygulandığı için ısıtıcı soğutucu ünitesi kullanılmaktadır, kullanılan ısıtıcı soğutucu ünitesinin cerrah tarafından istenilen derecelerde çalışıp çalışmadığı ısı probu sayesinde kontrol edilir.

4.3.4.4. Flow sensörü

Flow sensörü arteriyel hat üzerine yerleştirilir. Hastaya verilen kanın dakika başına kaç litre olduğunu göstermektedir. Flow sensörü üzerindeki ok yönüne uygun olarak takılmalıdır.

4.3.4.5. Basınç sensörü

Basınç sensörü arteriyel hat basıncı ve kardiyoplejinin basıncının ölçülmesi için kullanılmaktadır. Yüksek hat basıncı oluştuğunda hatlarda yırtılma ve yerinden çıkma gibi riskler meydana gelmektedir. Basınç sensörü özellikle kardiyopleji verilmesi esnasında perfüzyonist için önemli kolaylık sağlamaktadır. Kardiyopleji veildiği anda yüksek basınç sonucunda koroner ostium yaralanmaları oluşabilmektedir. Basınç sensörü ile basınç takibi yapılması sonucunda komplikasyonların engellenmesi sağlanır.

4.3.5. Kardiyopulmoner bypassa kan akımı

Kardiyopulmoner bypass sırasında, en önemli noktalardan biri tüm organlar için optimal perfüzyonun devam etmesidir. Yetişkin hastalarda dakikada ortalama 4-5 litre kan pompalanmaktadır. Başta beyin olmak üzere diğer hayati organların fonksiyonlarına devam edebileceği kadar bir akım yakalamak için çeşitli kriterlere

bakılır. Vücut yüzey alanı ve tüm vücut oksijen tüketimi, hipotermi derinliği, asit-baz dengesi, kandaki oksijen, anestezi derinliği bu kriterlerden bazılarıdır.

Hastayı hipotermik duruma getirmek, bypass sırasında sık tercih edilen bir uygulamadır. İnsan vücut sıcaklığında her 10°C'lik azalma, kabaca oksijen tüketiminde %50 oranında bir azalma ile ilişkilidir. Kardiyopulmoner bypass sırasındaki sistemik hipotermi ile organlarda oksijen tüketimi azalır ve perfüzyon güvenirliliği artar, akım hızı 2.4 l/dk/m² den daha düşük olabilir (24).

4.3.5.1. Non-pulsatil kan akımı

Non-pulsatil kan akımı kardiyopulmoner bypass cihazında ana pompa başının yarattığı sürekli akım anlamına gelmektedir. Ana pompa başının sürekli dönmesi ile meydana gelir. KPB'nin uygulanmaya başladığı yıllarda üretilen roller pompa DE-BAKEY tarafından tasarlanmış olup non-pulsatil akım ile çalışmaktaydı.

Non-pulsatil akım sonucu renal kan akımında azalmalar meydana gelebilir, eritrositlerin travmaya uğraması sonrası renal tübüllerde tıkanma oluşabilir (25).

4.3.5.2. Pulsatil kan akımı

Pulsatil kan akımı kalbin fizyolojisine en uygun kan akımıdır. Sürekli akım yerine kalbin ritminde akım oluşturur. Bu sebep ile yapılan çalışmalarda pulsatil kan akımının organ hasarını engellediği ancak diğer yandan kanın şekilli elemanlarına zarar verebileceği düşünülmüştür (26)

Günümüzde üretilen roller pompalar non-pulsatil akım üzerine çalışmaktadır, ancak operasyon esnasında pulsatil akım'a geçiş yapılabilmektedir. Pulsatil akım ile non-pulsatil akım arasındaki en önemli fark, pulsatil akımın kanın fizyolojisine daha uygun akım oluşturmastır (16).

4.4. Miyokard Koruma Yöntemleri

Kardiyopulmoner bypass uygulaması sırasında miyokard koruması sağlamak amacıyla standart bir metod bulunmamaktadır. Seçimler hasta bazlı yapılırken, sıklıkla kardiyoplejik yöntemler ve hipotermi tercih edilir, bazen de mevcut yöntemlerin değişik kombinasyonları kullanılır.

4.4.1. Non-kardiyoplejik teknikler

“Fibrilasyonlu aralıklı kros klemp”; açık kalp cerrahisiyle beraber kullanılmaya başlanmış ilk yöntemlerden biridir. Bazı merkezlerde uygulanmaya halen devam edilmektedir. Günümüzde “orta derecede hipotermik perfüzyon (30-32C) ile fibrilasyonlu aralıklı kros klempleme” olarak da bilinmektedir. Bu teknik ile koroner arter bypass ameliyatları nispeten hareketsiz bir ortamda uzun iskemik periyotların yol açtığı metabolik durumlardan kaçınılarak uygulanabilmektedir (27). Bonchek ve ark. (28)’de yayınladıkları 3000 hastalık ve Raco ve ark. (29)’de yayınladıkları 800 hastalık serilerde, bu yöntemin koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda miyokardı korumada güvenilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

“Sistemik hipotermi ve elektif fibrilatuvar arrest” yöntemi diğer bir nonkardiyoplejik tekniktir. Bu yöntemde temel olarak sistemik hipotermi, elektif fibrilatuvar arrest ve 80-100 mmHg basıncında sistemik perfüzyon uygulanır. Bu yöntemin dezavantajları revaskularizasyon sırasında koroner akımın devam etmesine bağlı cerrahi konforun düşük olması ve ventriküler fibrilasyona bağlı artan kas tonusu nedeniyle cerrahın görüntü için kalbe istediği pozisyonu verememesidir. Ayrıca hava embolisi riski nedeniyle kardiyak boşukların acıldığı prosedurler için uygun bir yöntem değildir (30).

4.4.2. Hipotermi

Hipoterminin organ korumasındaki temel etkisi hücrelerin bazal metabolik hızında ve oksijen talebinde azalma sağlamasıyla gerçekleşir. Her 1 derecelik sıcaklık düşüşüyle metabolik ihtiyaçta yaklaşık %7 lik azalış olmaktadır. Ancak hipotermi ne kadar derin olursa olsun metabolizmayı hiçbir zaman sıfıra indiremez. Hücrelerin canlılığını kardiyak arrest ve hipotermi altında dahi sürdürebilmesi ve hücre bütünlüğünün korunabilmesi için bazal bir enerjiye gereksinimleri bulunmaktadır (29). Ayrıca hipotermi ile miyokard oksijen tüketimindeki azalmanın, en büyük kısmının 34°C ile 28°C arasında meydana geldiğini ve miyokardın daha fazla soğutulmasının, oksijen tüketimini daha fazla düşürmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (31).

4.4.3. Kardiyopleji

Kardiyopleji bir kardiyak arrest sağlama tekniğidir. Kalp ameliyatlarında kansız bir ortamda çalışmak önemlidir. Aynı zamanda miyokardın canlılığını devam ettirmek gerekir. Kardiyopleji çalışan kalbin oksijen talebini %10'undan daha azına düşürmesi nedeniyle iskemik hasarı önler. Miyokardiyal korumayı optimize etmek ve iskemi-reperfüzyon hasarını azaltmak için çeşitli kardiyopleji teknikleri geliştirilmiştir. AKBG ameliyatı sırasında optimal kardiyopleji sıcaklığı miyokardiyal korumanın en önemli yönlerinden biri olmuştur (32).

4.4.3.1. Kardiyopleji çeşitleri

Kardiyoplejiler çok çeşitlidir. Günümüzde en yaygın kullanılan kardiyoplejiler şunlardır; kristalloid kardiyopleji ve kan kardiyoplejisidir.

4.4.3.1.1. Kristalloid kardiyopleji

Kardiyoplejik Solüsyon, steril ve pirojenik olmayan elektrolit formülasyonudur. Hafif ila orta şiddette hipotermiyle ilişkili olan soğuk kristalloid kardiyopleji oksijen tüketimini azaltmada etkilidir. Ayrıca, kristalloid kardiyopleji, distal koroner arter anastomozları yaparken daha iyi bir görüş sağlar. Osmolaritesi 345 mOsm/l'tir. 6mM/l magnezyum iyonu bulunmaktadır. 10 ila 40 mmol/l (mEq/l) arasında potasyum konsantrasyonu içerirler ve genellikle yüksek tamponlama kapasitesine (bikarbonat) sahiptirler (33, 34).

4.4.3.1.2. Kan kardiyoplejisi

Hastadan alınan oksijenlenmiş kana çeşitli özel maddeler (potasyum, sodyum, magnezyum, glikoz v.b.) eklenerek hazırlanır. Fizyolojik sıcaklıktaki kan kardiyoplejisi, oksijen kullanılabilirliğinin artması nedeniyle daha iyi miyokardiyal koruma sağladığından postoperatif sonucu iyileştirecektir. Ayrıca, kan oksijen taşıma kapasitesini artıracak ve hemodilüsyona daha az neden olacaktır (35).

4.4.3.2. Kardiyopleji uygulama yöntemleri

Genel olarak antegrad, retrograd ve ikisi kombine bir şekilde uygulanır.

4.4.3.2.1. Antegrad kardiyopleji

Antegrad kardiyopleji tekniğinde standart KPB bağlantısından sonra aort kök kanülü assendan aort köküne yerleştirilir. Kros klemp konulmasını takiben 100-150 mmHg basınç ile kardiyoplejinin sağ ve sol koroner arterler üzerinden verilmesi esasına dayanır. Ameliyat öncesi ve sonrası dönemde miyokardın yeterli korumasının sağlanması başarının en önemli faktörleridir. Bu perfüzyon metodu özellikle kardiyak fonksiyonun korunmasıyla ilgili klinik sonuçlara olumlu yansımıştır (36).

Aort kapak ameliyatlarında kardiyopleji solüsyonu koroner perfüzyon kanülü kullanılarak koroner ağzlarından verilir.

4.4.3.2. 2. Retrograd kardiyopleji

Koroner arter hastalığı olan hastalarda kardiyoplejik miyokardiyal koruma, ancak koroner stenozların veya oklüzyonların ötesinde yeterli kardiyoplejik solüsyon verilmesi durumunda etkilidir. Retrograd kardiyopleji, miyokardiyal korumanın önemli bir yöntemidir. Retrograd kardiyopleji uygulaması koroner sinüse yerleştirilen balonlu bir kateter ile yapılır. Bu kateterler cerrah tarafından sağ atriyotomi yoluyla yerleştirilebilirler. Kateterde kardiyopleji çözeltisi için bir infüzyon portu, koroner sinüste basınç üretmek için bir manometre ve kardiyoplejinin retrograd verilmesini sağlamak ve koroner sinüsü tıkmak için bir balon bulunur. Retrograd uygulamanın arkasındaki mantık, antegrad olarak iletilen kardiyoplejinin dağılımının ventriküler hipertrofi veya önemli koroner arter stenozu nedeniyle bozulmuş olabilmesi ve retrgrad uygulamanın avantajlı olabileceğidir. Bununla birlikte, retrograd perfüzyon ile ilgili problem tamamen anatomiktir (37). Retrograd kardiyoplejide uygulanabilecek basınç 25-40 mmHg olmalıdır.

Birçok merkezde kros klemp uygulamasını takiben kardiyak arrest antegrad kardiyopleji ile sağlanırken, kardiyak arrestin devamı sürekli ya da aralıklı olarak verilen retrograd kardiyopleji ile sağlanmaktadır. Böylece kardiyak arrest hızlı bir şekilde sağlanırken kariyopleji solüsyonu homojen bir şekilde dağılır. Koroner damar hastalarında antegrad ve retrograd yöntemle sağ ve sol kalbin korunması sağlanır (37).

4.5. Kardiyopulmoner Baypass'ta İskemi Reperfüzyon

Organ veya dokulara giden kanın herhangi bir nedene bağlı olarak kesilmesi veya belirgin bir şekilde azalması ve buna bağlı olarak perfüzyonun bozulmasına iskemi denir. İskemiye maruz kalan dokunun oksijensiz kalması, hücrel enerji depolarının azalması ve toksik metabolitlerin birikmesi sonucunda doku hasarı ve nekroz ile sonuçlanır. Kan akımının iskemiden sonra tekrar başlamasına reperfüzyon denir ve iskeminin neden olduğu hasarın büyümesine neden olur. Bu durum genel olarak iskemi- reperfüzyon (İ-R) hasarı olarak tanımlanır.

Miyokardiyal reperfüzyon hasarı, uzun süreli iskemiye takip eden reperfüzyon sırasında meydana gelen hasarı ifade etmektedir (38). Reperfüzyon hasarının patofizyolojisinin anlaşılmasındaki zorluk, iskemik fazda meydana gelen hasarla reperfüzyon fazında oluşan hasarın tam ayrımının yapılmasının güç olmasıdır.

Deneyisel çalışmalar dört tip reperfüzyon hasarının olduğunu göstermiştir (39).

1. Ölümcül Reperfüzyon Hasarı: Reperfüzyondan hemen önce viabl kardiyak miyositlerin koroner kan akımı yeniden sağlandığında reperfüzyona bağlı olarak ölmesi.

2. Vasküler Reperfüzyon Hasarı: “No-reflow” fenomeni ve koroner vazodilatör rezervin azalması ile sonuçlanan ilerleyici mikrovasküler hasar.

3. Miyokardiyal Stunning: Anormal intraselüler metabolizmanın neden olduğu azalmış enerji üretimine bağlı olarak, reperfüzyon sırasında meydana gelen geri dönüşümlü mekanik disfonksiyondur.

4. Reperfüzyon Aritmileri: Reperfüzyonu takip eden saniyelerde ventriküler taşikardi veya fibrilasyon gelişmesi.

4.5.1. İskemi-reperfüzyon hasarının mekanizması

Kardiyopulmoner bypass operasyonunun en ciddi komplikasyonlarından biri olan iskemi-reperfüzyon hasarı çeşitli mekanizmalar ile açıklanmaktadır. ATP sentezinin azalmasına yol açan mitokondri hasarı ve iskemi sırasında serbest oksijen radikallerinin birikmesi en önemli mekanizmalardır.

4.5.1.1 Miyokardiyal iskemi reperfüzyonu sırasında mitokondriyal disfonksiyon

Hem kasılma hem de diyastolik gevşeme için kalbin adenosin trifosfatın (ATP) sentezine bağlı olan sürekli bir enerji kaynağına ihtiyacı vardır. Bu ATP'nin yaklaşık %95'i mitokondriyal oksidatif fosforilasyondan gelir (40). Bu nedenle mitokondriyal fonksiyon, kalpteki enerji açığı durumu olan miyokard iskemisinin etiyolojisinde anahtar bir faktör olarak kabul edilmiştir. Mitokondriyal disfonksiyon, ATP sentezinin azaltılması veya kaybı, ATP hidrolizinde artış, iyonik homeostazda bozulma ve reaktif oksijen türleri oluşumu dahil olmak üzere çok çeşitli olaylar yoluyla hücre canlılığını etkiler (41, 42).

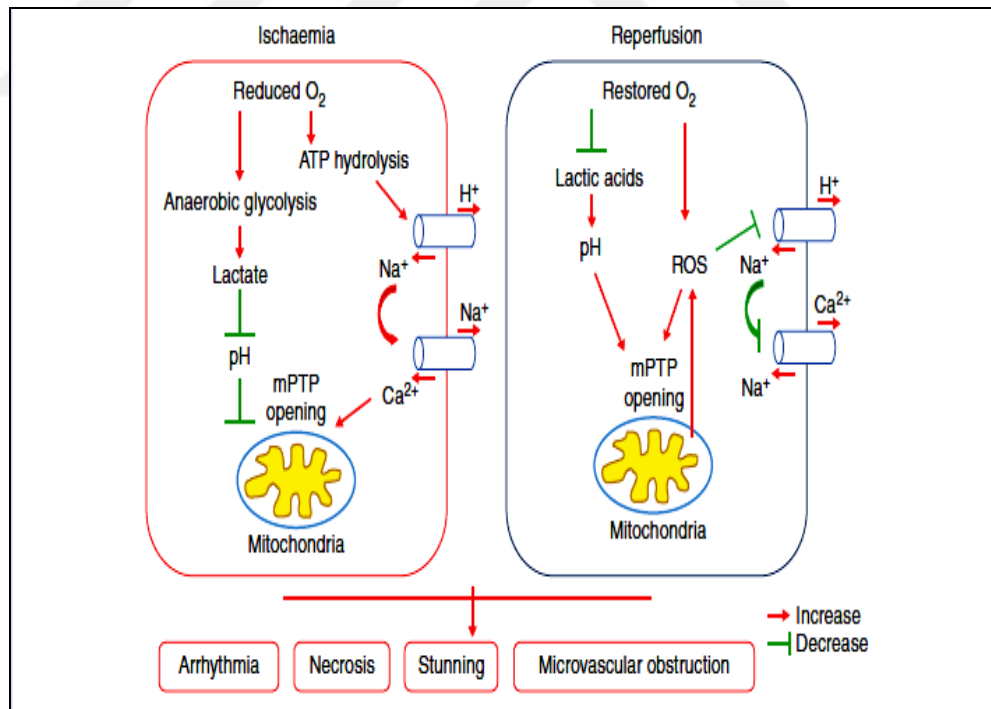
Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarında mitokondri kritik bir rol oynar. Bu nedenle mitokondri, miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına yönelik koruyucu stratejiler için kritik tetikleyiciler, araçlar ve efektörler olarak işlev görebilir. Fizyolojik koşullar altında, mitokondriyal iç zar seçici geçirgen özelliktedir. Bu da depolarizasyona ve oksidatif fosforilasyonun ayrılmasına/bozulmasına neden olur, aynı zamanda mevcut ATP'nin tükenmesine neden olur. Öte yandan, iskemi sırasında (oksijen olmadan) hücre metabolizma anaerobik glikolize geçer ve daha sonra laktat birikmesi hücre içi pH'ı azaltır. ATP tükenmesi ve asidoz, Na^+ / K^+ pompası Na^+ / H^+ 'nın hücre içi proton birikimine bağlı aktivasyonunun artmasından kaynaklanan fazla Na^+ 'yı çıkarma yeteneğini engeller. Bunun sonucunda hücre içi Ca^{2+} aşırı yüklenmesi ve mitokondriyal ödem meydana gelir (42).

Ca^{2+} 'nin mitokondriye akması ve ROS (Reaktif Oksijen Türleri) üretiminde bir artış hem mitokondriyal geçirgenlik geçiş gözenağının (mPTP) açılmasını hem de ilişkili asidozun düzelmesini engeller. Reperfüzyondan sonra, hızlı bir pH düzeltmesi mPTP'nin açılmasını birkaç dakika içinde şiddetlendirir (43). Bu da biriken elektronların ani bir artışına ve elektron sızıntısında, hasarlı elektron taşıma zinciri ile birlikte bir artışa yol açar. Ayrıca sadece mitokondriye zarar vermekle kalmaz, aynı zamanda süperoksit anyonu ve diğer ROS üretimini de hızlandırır (44) (Şekil 4.1). Bu nedenle, reperfüzyon sırasında mPTP'nin açılması (mPTP iskemi sırasında kapalı kalır) veya hasarlı mitokondrilerin zamanında çıkarılması kalbi miyokardiyal

iskemi reperfüzyon hasarından korumak için umut verici terapötik yollar olarak işlev görecektir.

mPTP açıklığının siklosporin A ile doğrudan inhibisyonunun, deneysel çalışmalarda ve akut ST elevasyonu miyokard enfarktüsü olan hastalarda reperfüzyon sonrası miyokard hasarını hafiflettiği gösterilmiştir (45). mPTP'nin inhibisyonunu hedefleyen tedavilerin kardiyoprotektif olduğu kanıtlanmıştır (46).

Bu şekilde, mPTP ölümcül miyokardiyal iskemi reperfüzyon hasarını önlemek için önemli bir terapötik hedef sağlar. Bununla birlikte, mitokondriyal metabolizmanın karmaşıklığı ve çoğu deneysel çalışmanın hücresel bağlamı olmayan izole mitokondri üzerinde gerçekleştirilmiş olması nedeniyle, miyokard iskemi reperfüzyon hasarında mPTP'nin rolünün ve mekanizmalarının tüm resmini ortaya çıkarmak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç bulunmaktadır (46).



Şekil 4.1. Miyokard iskemi reperfüzyon hasarının mekanizmasının şeması

4.5.2. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyonu sırasında serbest oksijen radikalleri aşırı üretimi

ROS'lar fizyolojik koşullar altında, normal hücresel sinyalizasyona katıldıkları ve iskemik önkoşullama (İÖK) kardiyoproteksiyonunda önemli bir aracı olarak işlev görürler (44). Bununla birlikte, miyokardiyal iskemi-reperfüzyonu gibi stres koşulları altında, uzun süreli iskemiden sonra, kan akışının (reperfüzyon) tekrar sokulması, hasarlı mitokondrilerden büyük bir ROS üretimi patlamasına yol açar (42, 47). Bu, hücrelerin savunma kapasitesini (örn. katalaz, glutatyon peroksidaz ve süperoksit dismutaz) aşar ve kardiyomiyositler için zararlıdır. Büyük miktarlarda ROS üretimi, protein oksidasyonunun bir sonucu olarak kritik proteinlerin Ca^{2+} 'nın aşırı yüklenmesi, peroksinitrit (ONOO-), kolesterol ihtiva eden membranların bozulması, mPTP'nin açılması ve nitrik oksit mevcudiyetinin azaltılması sonucunda hücre ölümü gerçekleşir (48-50).

Reperfüzyonun ilk dakikası sırasında artan ROS üretimi miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarının altında yatan patojenik mekanizmalara önemli bir katkıda bulunduğundan, antioksidan tedavi önleyici tedavinin uygun bir seçeneği olarak kabul edilmiştir (50).

4.5.3. Miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı koruma

Miyokard iskemi hasarı yönetimi, iskemik hasar sırasında miyokardın hipotezsel kritik eşik noktaya ulaşmasını engellemek için yapılan girişimlerdir. Bütün bunların ortak paydası miyokardın enerji depolarının hızlıca azalmasını geciktirmektir. ATP kullanım hızını azaltan durumlar “güvenli iskemik aralık” oluştururlar (51, 52).

Bu durumlar, elektromekanik aktivitenin hızla durdurulması ve hipotermi uygulamasıdır. Miyokard sıcaklığı 37°C 'den 27°C'ye düşürüldüğünde büyük avantaj elde edilir. Oysa 27°C'den 17°C'ye düşürmek daha az avantaj sağlar. Ancak arrestin uzadığı durumlarda 20°C'den 4°C'ye aşamalı soğuma sağlanarak korumanın 6 saate kadar uzatıldığı saptanmıştır (53).

Preoperatif dönemden başlayarak kalbe substrat sağlanması avantajlı görünmekle beraber kalp cerrahisinde yaygın kullanım bulmamıştır. Operasyondan

önceki 12 saat boyunca glukoz-insülin-potasyum (GIK) solüsyonu verilerek miyokardın glikojen içeriği arttırılabilir. Bu uygulama, iskemik periyod sırasında benzer solüsyonun koroner sinüsten retrograd olarak devamlı verilmesiyle kombine edilebilir (53, 54).

Soğuk kardiyoplejiden önce hiperkalemik, substratlarla zenginleştirilmiş ılık kan ile başlangıç solüsyonu verilmesinin yararlı olduğu bulunmuştur. Etki mekanizması tartışmalı olsa da “Lidoflazin” gibi ilaçların avantajlı olduğu gösterilmiştir (55). İskemik önkoşullanma ve ardkoşullanma, iskemi reperfüzyon patofizyolojisinde iyi tanımlanmış olsalar da kalp cerrahisinde genel uygulama bulmamıştır. İskemik önkoşullanma; uzun iskemi döneminden önce kısa periyotlarla kan akımının kesilmesi iken, iskemik ardkoşullanma; tam reperfüzyondan önce kısa sürelerle reperfüzyon sağlanmasıdır (55). Uzak iskemik önkoşullanma ise, kol iskelet kası gibi uzak diğer organların kısa süreli iskemisi ile sağlanan miyokard korunması olarak tanımlanmaktadır (56). Miyokard iskemi hasarı koruması ile ilgili mekanizmalar aşağıda açıklanmıştır:

İskemik ön koşullanma (İÖK): İskemik ön koşullandırma ilk olarak Murry ve arkadaşları tarafından bir köpek modelinde tanımlanmıştır (57). Kısa iskemi reperfüzyon epizodlarına maruz kalan kalp, uzun iskemiye daha toleranslı hale gelir. Bu, kardiyak bypass ameliyatı geçiren hastalarda iskemik miyokardiyal troponin T salımını ve ATP tükenmesini azaltmıştır (58). İskemiye toleransın artması infarkt boyutunu, apoptozisi ve reperfüzyon ilişkili aritmiyi küçültür. Bütün hayvan türlerinin iskemik önkoşullanma periyodu sonrasında 1-2 saat kadar iskemiye toleransı sürdürdüğü gösterilmiştir. İskemi süresi 3 saati geçtiğinde ise bu durum etkisiz hale gelmektedir. Bu koruma mekanizması, uzamış iskemiye zamanında olan bir reperfüzyon takip ederse geçerli görünmektedir (59). Önkoşullanmanın akut faz koruması kaybolduktan sonra ikinci faz koruma 24 saat sonra ortaya çıkar ve 72 saate kadar devam eder. Bu durum “korumanın ikinci penceresi”, “geç faz önkoşullanma” veya “gecikmiş önkoşullanma” olarak adlandırılabilir (60). İskemik ön koşullandırma, kalpteki mevcut prosurvival proteinlerin modifikasyonu yoluyla erken faz korumasını sağlar. İÖK korumasının geç aşaması, miyokardiyumda sitoprotektif proteinlerin üretiminin bir sonucu olarak belirtilmiştir. İskemik sonrası kardiyak fonksiyonel iyileşme sağlar (60, 61).

Ardkoşullanma: Reperfüzyonun başlangıcında kısa koroner oklüzyonlar yapılarak perfüzyon sağlandığında tıpkı iskemik önkoşullanmaya benzer sonuçlar elde edilir. Buna iskemik ardkoşullanma denir. Nispeten yeni tanımlandığı için mekanizması ile ilgili veya kardiyomiyozit üzerine direkt etkisinin olup olmadığına dair çok az bilgi vardır. Ancak adenozin A2a reseptörünün etkide rol oynadığı ve önkoşullanma mekanizmasıyla aynı yolları kullandığı düşünülmektedir (62).

Ardkoşullanma internal mitokondriyal membrandaki kalsiyum etkili mPTP'nun açılmasının geciktirilmesi, protein kinaz B, protein kinaz C, mitokondriyal ATP bağımlı potasyum kanalları, glutatyon azalmasının önlenmesi, mitokondrinin peroksit üretiminin önlenmesi, ROS üretimi ve hücre içi kalsiyum birikiminin inhibisyonu, apoptotik-nekrotik-otofajik kardiyomiyozitik hücre ölümünün önlenmesi mekanizmaları öne sürülmüştür. Bu mekanizmalar yoluyla olumlu ardkoşullanma etkisi ifade edilse de henüz net bir kanıt bulunmamaktadır (63-65).

Uzak İskemik Ön Koşullanma (UIÖK): Uzak İskemik Ön Koşullanma, reperfüzyon başlangıcında bir organ veya dokuya bir veya daha fazla iskemi reperfüzyon döngüsünün kalpten uzakta uygulama yöntemidir. İlk olarak 1997 yılında, bir tavşan alt ekstremitesinde miyokardiyal hasardan sonra meydana gelen miyokardiyal enfarktüs boyutunun azaltılması sonucunda tanımlanmıştır (66). Bu basit ve etkili teknik daha sonra klinik kullanıma uyarlanmıştır. UIÖK'nın insanlarda ilk klinik uygulaması 2006 yılında çocuklar üzerinde uygulanmıştır. Yapılan uygulamalarda UIÖK'nın postoperatif Troponin I salınımını ve inotrop gereksinimini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (67). Bununla birlikte, kardiyak bypass cerrahisinde de olumsuz sonuçlar bildirilmiştir (68, 69). Çalışmalar sonucunda farklı sonuçların elde edilmesi ile ilgili bazı nedenler belirtilmiştir. Bunlar (1) kardiyak bypass ameliyatı sırasında kardiyoprotektif etkiler gösterebilen sevofluran, opioidler ve propofol gibi anestetiklerin kullanımı; (2) UIÖK uygulamasının protokolü ve zamanlamasındaki farklılıklar ve (3) hasta popülasyonu ve kalp cerrahisi tipindeki farklılıklar olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, UIÖK'nın kardiyoprotektif etkilerini doğrulamak için çok merkezli, randomize, kontrollü klinik araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır (70-72).

4.6. Oksidatif Stres

Serbest radikallerin (Reaktif oksijen türleri ROS) ve antioksidanların üretimi arasındaki dengesizlik, oksidatif stres olarak tanımlanmaktadır (73). Serbest radikaller veya ROS, hücrelerin normal metabolizması yoluyla üretilir (74). Hava kirleticileri, sigara dumanı gibi çevresel faktörlerde ROS oluşumuna neden olmaktadır (75). Ayrıca çalışmaların erken bulguları, yüksek psikolojik stres ve zayıf beslenme profili (örneğin, düşük antioksidan ve yüksek yağ alımı) gibi çevresel faktörlerin ROS üretimini arttırdığını göstermektedir (76).

Serbest radikaller canlı sistemlerde çift yönlü rolleri bulunmaktadır. Lipitler, proteinler ve DNA gibi biyolojik moleküllere saldırdıklarını ve oksidatif hasara ve doku işlev bozukluğuna neden olabilecekleri bildirilmiştir. Adaptasyon ve hücre içi sinyal iletiminin düzenlenmesinde fizyolojik olarak yararlı olabileceği belirtilmiştir (77, 78).

ROS'lar oksidatif strese yol açan ve molekülleri bir dizi hasara neden olan serbest radikallere dönüştürecek şekilde otokatalitik reaksiyonları başlatabilen moleküllerdir (79).

Araştırmalar, kanser, diyabet, metabolik bozukluklar, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalığın ilerleyici faktörlerinden birinin oksidatif stresin etkisi olduğunu göstermektedir (80).

4.6.1. Reaktif oksijen türleri

Reaktif Oksijen Türleri (ROS), kimyasal ve fiziksel özelliklerin hem termodinamik hem de kinetik açıdan bilindiği yüksek reaktif moleküller veya radikallerdir (81). Aerobik durumlarda canlı organizmalar, ROS salınımı olmayan dört elektron mekanizmaları yoluyla elektron taşıma zincirindeki (ETZ) sitokrom oksidaz yoluyla oksijenin %90'ından fazlasını hemen suya indirgemektedir. ETZ bileşenlerinin konumu, değişmektedir. Ökaryotlarda mitokondriyal zarda bulunan ETZ ile temsil edilir. Ancak prokaryotlarda bu ETZ işlemi, ATP formunda enerji üretmek için oksidatif fosforilasyon ile aynı anda çalıştırılır. Oksijenin %10'u, bir elektron ardışık yolla indirgenir. Oksijen molekülünü, indirgenerek kimyasal oksijenden daha aktif olan fakat radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) ve

sonrasında süperoksit anyon radikaline (O_2^-) dönüştürülür. Bu radikal olmayan hidrojen peroksit (H_2O_2) daha sonra bir elektron alarak hidroksil radikaline ($HO^\bullet$) döştürülür. Tepkime sonucunda hidroksil anyonuna (OH^-) ayrılır, bu reaksiyonun son aşamasında $HO^\bullet$ bir su elektronu ve hidrojenle reaksiyona girerek su molekülü elde eder (82).

Başlıca moleküller, süperoksit anyon ($O_2^{\bullet-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil radikal ($HO^\bullet$), reaktif özelliklere sahip oksijen içeren bileşikler oldukları için reaktif oksijen türleri olarak adlandırılır. Sabitlenmemiş radikaller dışı membran en az bir eşleştirilmemiş değerklik elektronu içeren moleküllerdir ve onları özellikle reaktif ve kısa ömürlü yapılar (81, 83).

Hücrelerin normal metabolizması sırasında oluşan ROS için birçok temel rol vardır ve bağışıklık sisteminin aktivitesini arttırmak gibi birçok fizyolojik prosesi içerir. Çünkü patojenler, aktivasyonun sonucu olarak salınan (H_2O_2) tarafından öldürülür. Ek olarak bağışıklık sisteminin bir parçası olan fagositler ($\bullet O_2^-$) enfeksiyonların önlenmesinde bir işleve sahiptir. Fibroblast, endotel hücreleri ve kardiyak miyositler gibi NADPH oksidaz izoformu içeren fagositik olmayan hücreler, farklı hücreler arası sinyal yollarını düzenlemek için ROS salgılar (83).

4.6.2. Oksidatif stres, inflamasyon ve koroner arter bypass cerrahisi

Kardiyopulmoner bypass (KPB), kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarını belirli bir süre için yerine getiren kalp-akciğer makinesi kullanılarak yapılan kalp hastalıklarının cerrahi tedavi işlemidir. KPB sırasında kanın, biyouyumlu olmayan ekstrakorporeal dolaşım devre elemanlarının yüzeyine teması ile birlikte pıhtılaşma bozukluğu, kan hücreleri ve plazma proteinlerinin hasarı, iskemi-reperfüzyon hasarı, inflamasyon ve oksidatif stres gibi istenmeyen yan etkiler de meydana gelebilmektedir. Kardiyopulmoner bypass esnasında oluşan inflamasyonun etkisi ile birçok kan parametresi değışmekte ve değışen parametreler de olumsuz sonuçlar doğurabilmektedir. Bu parametreler arasında yer alan fetuin-A (alpha-2-Heremans Schmid glikoprotein), C-Reaktif Protein (CRP) ve kalsiyum (Ca) vasküler kalsifikasyonda da önemlidir. Arteriyel duvarda biyoapatit formda kalsiyum fosfatın depolanması olarak tanımlanan vasküler kalsifikasyon kardiyovasküler hastalığın mortalitesi ile yüksek oranda ilişkilidir (84,85). Serum Ca ve fosfat

konsantrasyonunun yüksek seviyede olmasının vasküler kalsifikasyonu önemli derecede arttırdığını öne süren çalışmalar mevcuttur (86). İnsan serumunda bulunan kalsifikasyonun inhibitörlerinden biri olan fetuin-A, fetal gelişim esnasında birçok dokudan üretilmesine rağmen erişkin dönemde karaciğerden sentezlenen 59 kDa glikoproteindir. Ayrıca fetuin-A'nın kardiyomiyositlerde iskemiye karşı koruyucu etkisi olduğu da belirtilmiştir. Travma ve inflamasyon boyunca fetuin-A konsantrasyonunun azaldığı belirtilmiştir (87).

Serum CRP yoğunluğu kalp damar hastalıkları hastalık risk değerlendirmesinde kullanılan parametrelerden biridir ve artış göstermesi proenflamasyonu gösterir. CRP, dolaşım esnasında artmış olan proinflamatuvar sitokinlere karaciğerin verdiği bir cevap olabilmektedir ve birçok faktör yüksek CRP düzeylerinden sorumludur. CRP düzeyinin yüksek olmasının bir diğer sebebi ise renal yetmezliğin ilerlemesine bağlı artan sıvı fazlalığı ve kronik kalp yetmezliğidir. Yapılan birçok araştırmada serum fetuin-A ile CRP'nin arasında ters bir ilişkinin olduğu da rapor edilmiştir (88).

Bir diğer inflamasyon parametrelerinden biri olan seruloplazmin, serumda bakırın %90'ının bağlı bulunduğu ve oksidaz aktivitesi ile özellikle demir metabolizmasında rol oynayan bir protein olup; inflamasyon sırasında seviyesi artmaktadır. İnsan vücudunda oluşan ROS ile antioksidan savunma mekanizmaları fizyolojik şartlarda bir denge halindedir. Aşırı üretilen ROS ya da antioksidan savunmanın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel değişikliklere yol açarak oksidatif stresin oluşmasına neden olmaktadır (89, 90). İnflamasyon ile oksidatif stres normalin üzerine çıktığı zaman, organizma bu duruma uyum sağlayacak şekilde yanıt vermektedir. Oksidatif stresin boyutlarının oldukça fazla olması ya da yanıtın yetersiz kalması durumunda oksidatif hasar oluşmaktadır. Bu da proteinler, lipidler ve nükleik asitler gibi biyomoleküllerin oksidasyonuna ve hücre membranı başta olmak üzere çeşitli hücre elemanlarında oksidatif harabiyetin oluşmasına sebep olmaktadır (91, 92).

4.6.3. Antioksidanlar ve askorbik asit

Antioksidanlar moleküllerin oksidasyonunu önleyen veya azaltan maddelerdir (93). Antioksidan koruma mekanizması, hasarın önlenmesi, hasara karşı fiziksel

koruma mekanizması, insan vücudunun kendisinin geliştirdiği oksidatif hasarları gidermek için onarım mekanizması gibi zarar verme insidansını azaltmak için etkilidir (94).

Doğal olarak antioksidanlar, meyveler, sebzeler ve içecekler gibi besin kaynaklarının çoğunda bulunur. Flavonoidler gibi antioksidanların, koroner kalp rahatsızlığı ve miyokard enfarktüsü oluşumundan kaynaklanan ölüm riskini azaltmasına yardımcı olduğu düşünülür. Kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz, diyabet, kanserler ve Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklar polifenoller gibi bitki antioksidanlarının uzun süreli alımıyla önlenmektedir (95).

Antioksidanlar dört yolla etkilerini gösterirler (95).

1. Süpürücü etki: Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutar, yok eder. Antioksidan enzimler ve küçük moleküller bu yolla etki gösterirler

2. Dönüştürücü etki: Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltır veya inaktif şekle dönüştürür. Vitaminler, flavonoidler bu tarz etkiye sahiptir.

3. Kırıcı etkisi: Serbest oksijen radikallerini bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engeller. Seruloplazmin, hemoglobin ve mineraller bu şekilde etki ederler.

4. Onarıcı etki: Serbest oksijen radikallerinin oluşturdukları hasarın onarılması sağlarlar.

Antioksidan sistemin temel işlevi, insan vücudundaki oksidatif hasarın azaltılmasına yardımcı olmak için radikallerin üretilmesini stabilize etmektir. Gordon, antioksidanları iki hayati türe ayırmıştır, ilki birincil serbest radikal temizleyicilerin veya /ve zincir reaksiyonunun kırılmasıdır. İkincil olarak antioksidan mekanizmalar, lipid hidroperoksin inhibisyonunun kesintiye uğraması için istenmeyen uçucuların üretilmesini, metallerin deaktivasyonunu, tekli oksijenin ortadan kaldırılmasını sağlar (96).

Halliwell ve Guttering, antioksidanları birincil, ikincil ve üçüncül antioksidanlar olarak üç kategoriye ayırmıştır; burada birincil gruplar, oksidan oluşumunun önlenmesine katılır. İkincil gruplar, ROS temizleyicilerdir. Üçüncül

antioksidan grupları, okside molekülleri ardışık veya diyet antioksidanları da dahil olmak üzere farklı kaynaklarla geri yüklerler (97).

Ayrıca endojen antioksidanlar ve eksojen antioksidanlar da antioksidanlar için genel sınıflandırma şeklidir (94)

Endojen antioksidanlar; enzim olanlar ve enzim olmayanlar olarak ayrılırlar

Enzim olan endojen antioksidanlar: Süperoksit dismutaz (SOD), Glutasyon peroksidaz (GSH-Px), Glutasyon S-Transferazla (GST), Hidroperoksidaz, Katalaz (CAT), Mitokondriyal sitokrom oksidaz sistemi.

Enzim olmayan endojen antioksidanlar: Melatonin, Seruloplazmin, Ferritin, Glutasyon, Sistein, Metiyonin, Ürat, Albumin, Transferrin, Miyogloblin, Hemogloblin, Laktoferrin.

Eksojen antioksidanlar; vitaminler, ilaçlar ve gıda antioksidanları olarak sınıflandırılabilirler.

Vitamin eksojen antioksidanlar: Askorbik Asit (C vitamini) β -karoten, α -tokoferol (vitamin E), Folik Asit (Folat).

İlaç olarak kullanılan eksojen antioksidanlar: Barbitüratlar, Demir şelatörleri, Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferoksamin), Sitokinler (TNF ve IL- 1), Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin), Ksantin oksidaz inhibitörleri (okspürinol, pterin aldehit, tungstein, allopürinol), Rekombinant süperoksitdismutaz, Trolox C (vitamin E analogu), Endojen antioksidan aktiviteyi arttıranlar (GSH-Px aktivitesini arttıran ebselen ve astilsistein), Nötrofil adezyon inhibitörleri, NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflatuar ilaçlar, diphenylene iodonium).

Gıdalardaki eksojen antioksidanlar: Sodium benzoate, Ethoxyquin, Fesuperoxyde dismutase, Butylated hydroxytoluene (BHT), Butylated hydroxyanisole, Propylgalate.

Endojen antioksidanlardan enzim olanlar ROS'a karşı eylemlerine göre birincil ve ikincil antioksidanlar olarak kategorize edilebilir. ROS'un katalaz (CAT), glutasyon peroksidaz (GPX) ve süperoksit dismutaz (SOD) gibi ara maddelerine deaktive edilmesinden sorumlu birincil antioksidanlardır. Glutasyon ve NADPH,

birincil antioksidanların peroksit seviyesini düşürerek düzgün işleyişini sürdürmesi için, bazı metal iyonları bakır, selenyum, çinko, manganez ve demir gibi enzimatik antioksidanların aktivitesini artırır (97).

Vücudun normalde günlük besin maddelerinden aldığı eksojen antioksidanlardan olan askorbik asit (C vitamini), tokoferoller (E vitamini), karotenoidler (β -karoten), polifenoller ve ubikinon serbest radikalleri nötralize ederler, oksitlenmiş membranları geri yüklerler, ROS üretimini azaltırlar, çoğunlukla serbest radikal temizleyicilerdir ve ek olarak ROS'u lipid metabolizması, kolesterol esterler ve kısa zincirli serbest yağ asitleri ile nötralize ederler (98).

4.7. Askorbik Asit Metabolizması

C vitamini, çok sayıda biyokimyasal ve biyolojik süreçte yer alan temel bir mikro besindir. Plazmada iki C vitamini formu mevcuttur: Askorbik asit (AA) ve oksitlenmiş formu dehidroaskorbat (DHA). İkincisi, insan plazmasındaki toplam askorbata %10'dan daha az katkıda bulunur. İnsan vücudu, biyosentetik süreçteki son enzimin eksikliğinden dolayı C vitamini sentezleyemez. Yaklaşık beş porsiyon meyve ve sebzelere eşit olan 200 mg/gün C vitamini alımı önerilir, ancak besin içeriği değişkenliğine bağlı olarak farklılık gösterir. C vitamini enteral olarak emilir, insan plazmasında bağlanmadan kalır ve diyaliz edilebilir. İdrardaki C vitamini konsantrasyonu, 100 mg/gün C vitamini alımı ve 60 μ mol/plazma konsantrasyonu ile elde edilen sorumlu taşıyıcı proteinin kapasitesinden daha büyükse, C vitamininin renal eliminasyonu, glomerüler filtrasyonunu takip eder (2).

Levine ve ark. (99) yetişkin sağlıklı yetişkin erkeklerde 100 mg/gün alımlarında ortaya çıkan C vitamini doku satürasyonunu gözlemlemiştir. Doku satürasyonu, lenfositler, monositler ve nötrofillerdeki C vitamini konsantrasyonları ile değerlendirilmiştir. C vitamini dozu ile kararlı durum plazma konsantrasyonu arasında dik bir sigmoidal ilişki gözlenmiş burada 200 mg'lık bir doz yaklaşık %80 plazma satürasyonu üretirken, plazma doygunluğu yaklaşık 1000 mg C vitamini seviyesinde meydana gelmiştir.

C vitamini, bir elektron vericisi olarak işlev görür ve 60'tan fazla enzim için gereklidir. Bunlar arasında C vitamini bağımlı reaksiyonlar norepinefrin, kollajen ve

karnitin sentezidir. Ayrıca, C vitaminine bağımlı mono- ve dioksijenazlar, peptit amidasyonunda ve tirozin metabolizmasında rol oynar. Ek olarak, C vitamini kolesterolün safra asitlerine metabolizmasında ve steroid metabolizmasında çok önemli bir rol oynar. Ayrıca, C vitamininin sitokrom P450 tarafından yönlendirilen hidroksilasyonu veya aromatik ilaçları ve kanserojenleri desteklediği ve ince bağırsakta demir emilimini artırdığı bilinmektedir (2).

C vitamini, kronik veya akut kritik hastalarda çeşitli rejenerasyon süreçleri sırasında önemli bir özellik olabilecek somatik hücrelerden indüklenmiş pluripotent kök hücrelere veya kök hücrelerden kardiyomiyositlere hücre farklılaşmasını artırır. Önceki çalışmalar, C vitamininin epigenetik mekanizmalar üzerinde de etkili olduğunu göstermiştir (100).

Redoks potansiyeli ve güçlü antioksidan kapasitesine dayanarak, C vitamini, serbest radikallerin etkisine karşı koyan en önemli antioksidan olarak adlandırılmıştır (2). C vitamini askorbil radikal oluşumu yoluyla serbest radikalleri temizler ve böylelikle lipidler veya DNA gibi makromoleküllerin hasar görmesini önler. İki askorbil radikalının dismutasyonu, bir askorbat molekülü ve bir DHA molekülü üretir. Ek olarak, C vitamini hücre içi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe eder ve böylece immün hücrelerin mikrodolaşıma alımını inhibe eder. Dahası, hücre içi C vitamini konsantrasyonundaki bir artış, protein fosfataz tip 2A'yı inhibe eder ve böylece endotel bariyerini septik şoktan korur. Sekiz enzimatik süreçteki pleiotropik fonksiyonları nedeniyle, C vitamini yalnızca oksidatif stresi azaltmakla kalmaz, aynı zamanda vazokonstriktörlere karşı vasküler yanıt verebilirliği de geri kazandırır, mikro sirkülasyon kan akışını iyileştirir, endotel bariyerlerini korur, apoptozu önler ve bakteriyel savunmayı güçlendirir (101).

4.8. Kalp Cerrahisi Sonrası Askorbik Asidin Önemi

Sepsis, travma, yanık ve cerrahi, sistemik inflamatuvar yanıtların nedenleridir ve insan vücudunda mikrovasküler disfonksiyon, refrakter vazodilatasyon, endotel bariyer disfonksiyonu, ödem ve yaygın intravasküler koagülasyon dahil benzer patolojilere yol açabilir. C vitamini konsantrasyonları kritik hastalıkta, cerrahiden iyileşen hastalarda, kalp cerrahisi sonrası hastalarda ve özellikle çoklu organ yetmezliğine giden hastalarda düşmüştür (2). Kalp cerrahisi sonrası miyokard

disfonksiyonu ve kardiyovasküler yetmezlik, oksijen iletimi ve metabolik talebin uyumsuzluğuna neden olabilir ve doku hipoksisine yol açabilir. Ventriküler sistolik ve diyastolik disfonksiyon, kalp cerrahisi hastalarının %70'ine kadarında görülür. Düşük kardiyak output sendromu, klinik olarak hipotansiyon ve doku hipoperfüzyonu belirtileri ile karakterizedir ve kalp cerrahisinden sonra %5-15 oranında ortaya çıkar (102).

C vitamini, kardiyovasküler sistemi birkaç yoldan etkiler. Serbest radikalleri temizleme kabiliyetine rağmen, C vitamini aynı zamanda embriyonik ve pluripotent kök hücrelerin kardiyak miyositlere farklılaşmasını da destekler. C vitamini, C vitamininin diyabetik sıçanlarda ve İ/R yaralanması sırasında oksidatif hasarı azalttığı sıçan modellerinde gösterilen kardiyoprotektif özelliklere sahiptir (102).

C vitamini, endotel hücrelerinde ve nöronal nitrik oksit sentetazda (nNOS) indüklenebilir nitrik oksit sentetazın (iNOS) ekspresyonunu inhibe eder ve böylece etkilere karşı koyan guanilat siklazın aktivasyonundan sorumlu olan plazmatik nitrik oksit (NO) seviyesini düşürür. C vitamini ayrıca vazokonstriksiyonun bozulmasını önler ve connexin 37-içeren boşluk bağlantıları yoluyla ve ayrıca connexin 40 defosforilasyon için gerekli protein kinaz A-aktivasyonu yoluyla endoteller arası elektrik bağlantısını geri yükler. Bu nedenle, C vitamini vazopresör duyarlılığını artırabilir. Bununla birlikte, hipertansiyon, ateroskleroz, diyabet ve sigara içenler gibi kardiyometabolik hastalıklara bağlı endotel disfonksiyonu olan hastalarda, C vitamini endotelial ve nitrik okside bağımlı vazodilatasyonu teşvik eder. Genel olarak, C vitamini mikro perfüzyonu iyileştirebilir (2).

Koroner bypass ameliyatı sonrası C vitamini seviyeleri ROS üretimi sebebiyle azalır ve ameliyattan sonraki günler boyunca düşük kalır, bu da cerrahi ve İ/R ile indüklenen oksidatif stres ortamında daha fazla C vitamini talebini gösterir. Dingchao ve ark. (103) tarafından yürütülen bir randomize kontrollü çalışmada gösterildiği gibi, koroner bypass ile kalp cerrahisinden sonra oksidatif stres ve miyokardiyal hasar, C vitamini uygulanmasıyla azaltılabilmektedir. 85 hastayı içeren randomize kontrollü çalışmada, müdahale grubu bypass öncesi ve sonrasında toplam 250 mg/kg C vitamini almıştır. Miyokardiyal hasar kreatin kinaz (CK) ve kreatin fosfokinaz izoenzim kas/beyin (CK-MB) için belirteçler ve oksidatif stres için bir

belirteç olarak malondialdehit, C vitamini alan hastalarda anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Klinik olarak, kardiyak indeks daha yüksek ve müdahale grubundaki hastaların kardiyopulmoner bypasstan ayrıldıktan sonra defibrilasyona ihtiyaç duyma olasılığı daha düşük bulunmuştur ve yoğun bakımda geçen süre daha kısa tespit edilmiştir (103).

C vitamini tedavisi ayrıca ventriküler işlevi iyileştirir, vazopresör ve sıvı talebini azaltır ve kardiyak indeksi artırır. Sistematik bir derlemede ve farklı meta-analizlerde, C vitamininin, başlıca atriyal fibrilasyon olmak üzere postoperatif kardiyak aritmi oluşumunu önemli ölçüde azalttığı gösterilmiştir (104, 105).

C vitamininin santral sinir sistemi üzerinde çok sayıda olumlu etkisi olmasına rağmen, Hu ve ark. (106) sekiz randomize kontrollü çalışma ve 1060 hastayı içeren meta-analizinde C vitamini desteğinin kalp cerrahisi hastalarında inme insidansı üzerinde hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Kalp cerrahisi sonrasında askorbik asit kullanımının solunum, gastrointestinal, genitoüriner veya bağışıklık sistemi üzerindeki etkilerini inceleyen yeterli sayıda veri bulunmamaktadır.

5. MATERİYAL VE METOT

5.1. Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Araştırma 01.01.2017- 23.03.2020 tarihleri arasında Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Kliniği'ne başvuran hastalarda retrospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmamızın 13.05.2020 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu; Karar: 2020/0234)

5.2. Araştırmanın Örneklemi

Araştırma örneklemini Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'ne başvuran ve izole koroner bypass ameliyatları gerçekleştirilen hastalar oluşturmaktadır.

Dâhil edilme kriterleri:

- 20 -80 yaş arasında olma
- İzole elektif koroner bypass olmuş hastalar

Dâhil edilmeme kriterleri:

- Akut koroner sendrom olan hastalar,
- Acil /öncelikli olarak operasyona alınan hastalar, belirlenen yaş grubu dışında kalan hastalar,
- Koroner bypass dışında ek cerrahi prosedür uygulanan hastalar,
- Kronik böbrek yetmezliği ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu %30 'un altında olan hastalar

Çalıştığımız hastalarla ilgili bu bilgilere ulaşmak için Hastane Bilgi Yönetim Sistemi kullanılmıştır. Laboratuvar kayıtlarına bakılmıştır. Hastane arşivinden hastalara ait dosyalar incelenmiştir. Ameliyathane kayıtlarına bakılarak ameliyatla ilgili bilgiler (kros klemp süresi, bypass süresi, anastomoz sayısı, kardiyoplejiye askorbik asit koyulan hastalar, koyulmayan hastalar, kardiyopleji sayısı, defibrilasyon ihtiyacı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) araştırılmıştır. Yoğun bakım takip formları ve servis hasta takip formlarındaki bilgiler (inotrop ihtiyacı, entübasyon süresi, aritmi, yoğun bakımda kalış süresi) incelenmiştir.

5.3. Araştırmanın Uygulaması

Dâhil edilme ve edilmeme kriterlerine göre seçilen 100 hasta çalışma (n=50) ve kontrol (n=50) grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Çalışma grubunu oluşturan hastalara aort kökünden yapılan kanülasyon ile kros klemp süresince verilen, antegrad, aralıklı, izotermik kan kardiyoplejisinin içine askorbik asit (ilk 1000 ml içine 1000 mg askorbik asit, her 20 dakikada bir verilen 400 ml kardiyopleji içine 500 mg askorbik asit) eklenerek verilmiştir. Kontrol grubu hastalarına ise aynı miktar ve sıklıkta fakat askorbik asit eklenmeden kardiyopleji verilmiştir. Hastalar hastane kayıtlarından belirlenmiştir. Bu hastalarda; ameliyat öncesi, ameliyat sırası ve sonrasındaki takip, değerlendirme ve karşılaştırmalar yapılmıştır.

Ameliyat öncesi; yaş, vücut kitle indeksi, hipertansiyon, diabet, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu,

Ameliyat sırasında; yapılan anastomoz sayısı, kros klemp ve bypass süreleri, kardiyopleji sayısı, inotrop ihtiyacı, defibrilasyon gereksinimi, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu,

Ameliyat sonrasında; aritmi, inotrop ihtiyacı, entübasyon süresi, yoğun bakımda kalış süresi

Ameliyat öncesi (preop), ameliyat çıkışı (postop0) ve ameliyattan sonra 1.günde 12 saat ara (postop1 ve postop2) ile Hematokrit (HCT), Trombosit (PLT), Lökosit (WBC), üre, kreatinin, Glomeruler filtrasyon hızı (GFR), Alanin transaminaz (ALT), Aspartat transaminaz (AST), C-reaktif protein (CRP), Troponin I değerlendirmesi yapılmıştır.

Grup I: Kardiyoplejiye Askorbik asit eklenenerek verilen hastalar.

Grup II: Kardiyoplejiye Askorbik asit eklenmeden verilen hastalar.

5.4. Operasyon Bilgileri

Tüm hastalarda standart anestezi teknikleri uygulandı. Cerrahi prosedürler için gerekli greftler çıkarıldı ve medyan sternotomi yapıldı. Pıhtılaşma zamanı (ACT) >400 saniye olacak şekilde heparin verildi. Aort ve venöz kanülasyonunun ardından aort kökünden antegrad kardiyopleji ve vent için kanülasyon yapıldı.

Kardiyopulmoner bypassa geçildikten sonra izotermik kan kardiyoplejisi 1000 ml hazırlandı. Kardiyopleji içine her iki grup içinde kliniğimizizin protokolü olan 80cc %5 dextroz içinde; 20 mEq potasyum klorür, bir ampul sodyum bikarbonat %8,4, bir ampul magnezyum sülfat %15 eklendi. Grup I için hazırlanan kardiyoplejiye ek olarak 1000 mg askorbik asit ilave edildi. Hastalar 28 -30 dereceye kadar sistemik olarak soğutulmaya başlandı. Kros klempinin ardından kardiyopleji antegrad olarak verildi. Kalp durduktan sonra cerrahlar tarafından koroner bypass ameliyatı yapıldı. Kardiyopleji idameleri 20 dakika aralıklarla verildi. İki grup içinde 400 ml kan kardiyoplejisi hazırlandı içine 40 cc %5 dextroz içinde 5 mEq potasyum olarak ilave edildi. Yine Grup I kardiyoplejisine ilave olarak 500 mg askorbik asit eklendi. Proksimal anastomozlar kalp çalıştıktan sonra side klemp altında yapıldı. Ameliyat tamamlandıktan sonra uygun ısıda KPB dan çıkıldı. Heparin nötralizasyonu için Protamin sülfat yapıldı. Kanama kontrolü ve sternumun kapatılmasından sonra hastalar yoğun bakıma alındı.

5.5. İstatiksel Analiz

Araştırma verilerinin istatiksel analizi SPSS 25.0 istatistik paket programı ile yapılmıştır. Tanımlayıcı istatistiklerde sürekli değişkenler ortalama ve standart sapma ile kategorik değişkenler frekans ve yüzde ile sunulmuştur. Gruplar arası karşılaştırılmasında One-way ANOVA testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılması Ki-kare testi ile yapılmıştır. İstatiksel analizlerde $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

6.1. Demografik Özellikler ve Bazı Tıbbi Parametrelere Yönelik Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen 50'si çalışma grubu (Grup I) ve 50'si de kontrol grubu (Grup II) olmak üzere toplam 100 hastanın demografik özellikleri ve bazı tıbbi parametrelere göre karşılaştırması Tablo 6.1 ve Tablo 6.2'de sunulmuştur.

Tablo 6.1. Kategorik Değişkenlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Kategori	Grup I	Grup II	N	P
Cinsiyet	Kadın	9	7	16	0,585
	Erkek	41	43	84	
Sigara Kullanımı	Hayır	33	33	66	1,000
	Evet	17	17	34	
HT	Hayır	21	22	43	0,840
	Evet	29	28	57	
DM	Hayır	31	27	58	0,418
	Evet	19	23	42	

DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon

Tablo 6.2. Sürekli Değişkenlerin Gruplara Göre Karşılaştırılması

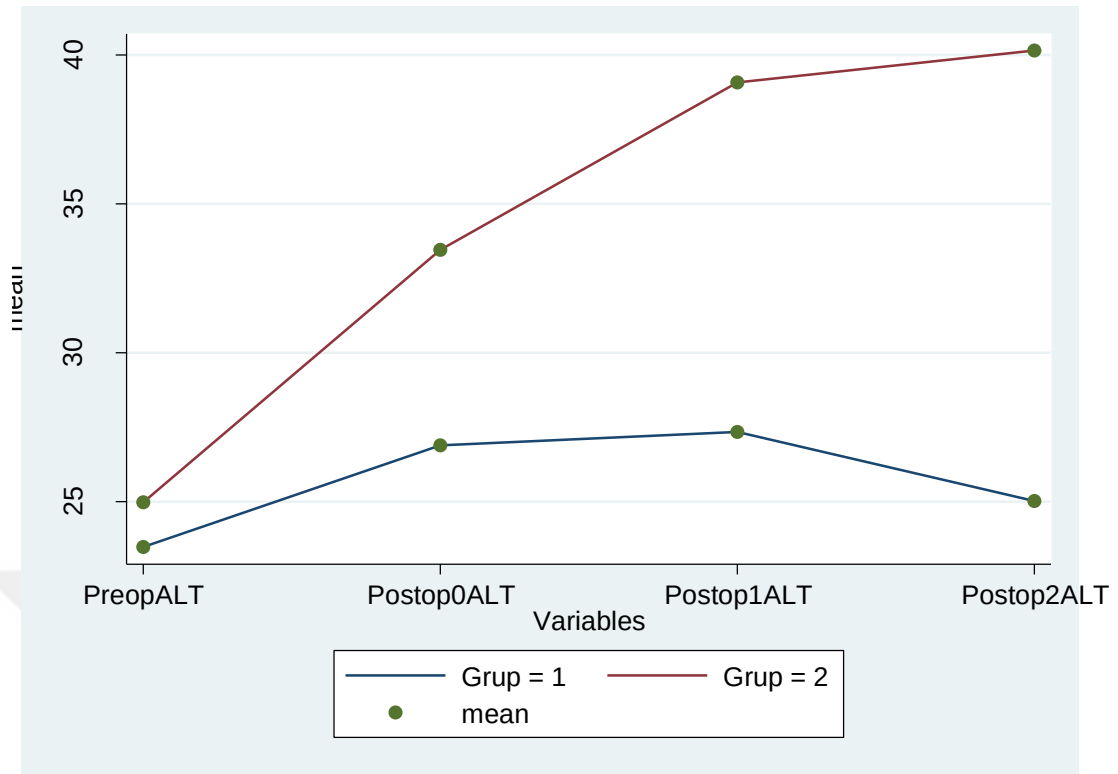
Değişken	N	Grup I (Ort ± ss)	Grup II (Ort ± ss)	P
Yaş	100	62,30 ± 9,48	61,1 ± 10,47	0,486
BMI		1,90 ± 0,19	1,93 ± 0,18	0,530
Kros klemp süresi		47,64 ± 15,05	50,22 ± 16,68	0,473
Bypass süresi		86,48 ± 23,87	93,32 ± 26,87	0,209
Kardiyopleji sayısı		3,12 ± 1,06	3,32 ± 1,13	0,364

BMI: Body Mass Index

Tablo 6.1 ve Tablo 6.2 incelendiğinde hastaların gruplarına göre incelenen değişkenlerin anlamlı farklılık göstermediği ($p>0,05$) görülmektedir.

6.2. ALT Ölçümlerine Yönelik Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların ALT değerleri Şekil 6.1’de, ALT değerlerindeki değişimin gruplar bazında anlamlılığının belirlenmesine yönelik analiz sonuçları Tablo 6.3’te sunulmuştur.



Şekil 6.1. ALT Ölçümleri

Tablo 6.3. ALT Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması

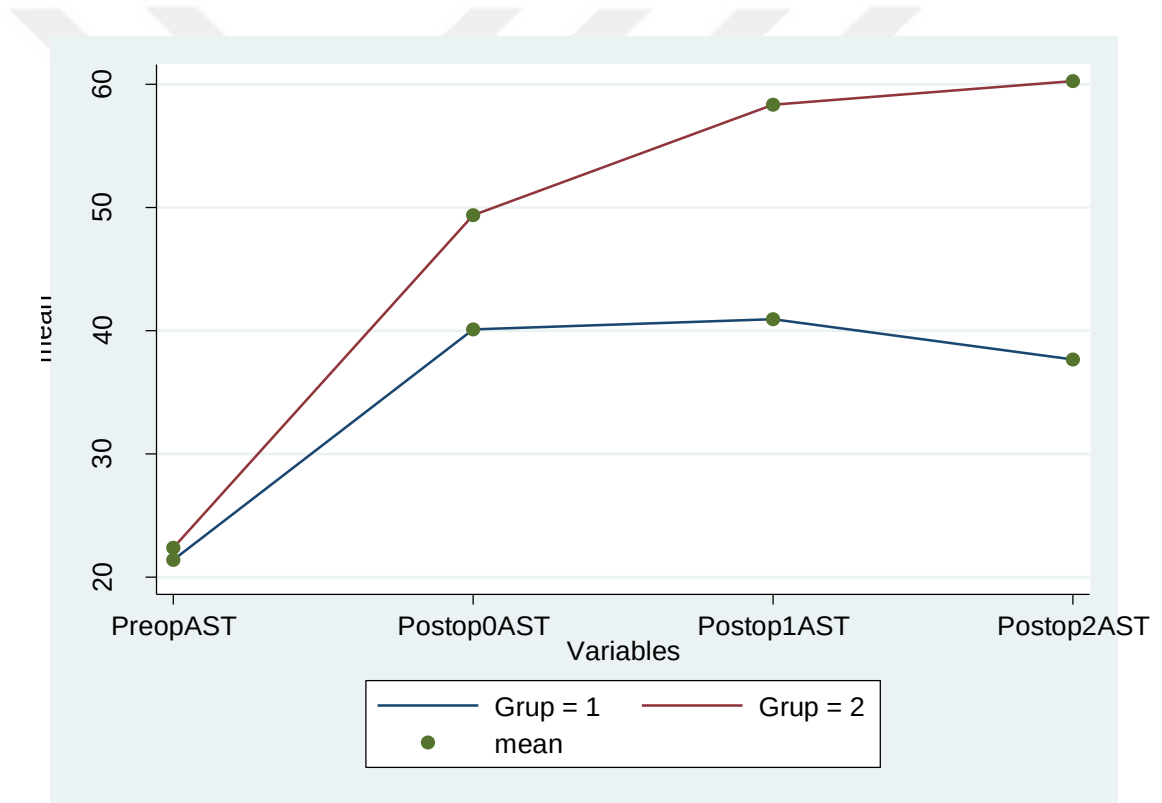
Ölçüm	N	ALT Grup I		ALT Grup II		P
		Ort ± ss	Min. – Max.	Ort ± ss	Min. – Max.	
Preop	100	23,46 ± 20,81	7-133	24,98 ± 14,30	7-61	0,671
Postop0		26,88 ± 14,22	9-67	33,46 ± 22,25	9-118	0,431
Postop1		27,34 ± 12,07	12-63	39,08 ± 37,76	9-240	0,223
Postop2		25,02 ± 10,61	10-59	40,17 ± 53,63	8-332	0,144

Şekil 6.1 incelendiğinde Grup II'deki hastaların ALT değerlerinin her ölçümde daha yüksek seviyede olduğu ve Grup I' le arasındaki farkın her ölçümde daha da arttığı görülmektedir. Bunun yanında Tablo 6.3 incelendiğinde ALT değerlerindeki

değişimin hiçbir ölçümde gruplar bazında anlamlı sonuç vermediği ($p>0,05$) görülmektedir. Bu sonuçlara göre ALT değerinin Grup II hastalarda daha fazla artış gösterdiği ancak bu artışın Grup I'e göreli olarak anlamlı olmadığı ifade edilebilecektir.

6.3. AST Ölçümlerine Yönelik Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların AST değerleri Şekil 6.2'de, AST değerlerindeki değişimin gruplar bazında anlamlılığının belirlenmesine yönelik analiz sonuçları Tablo 6.4'te sunulmuştur.



Şekil 6.2. AST Ölçümleri

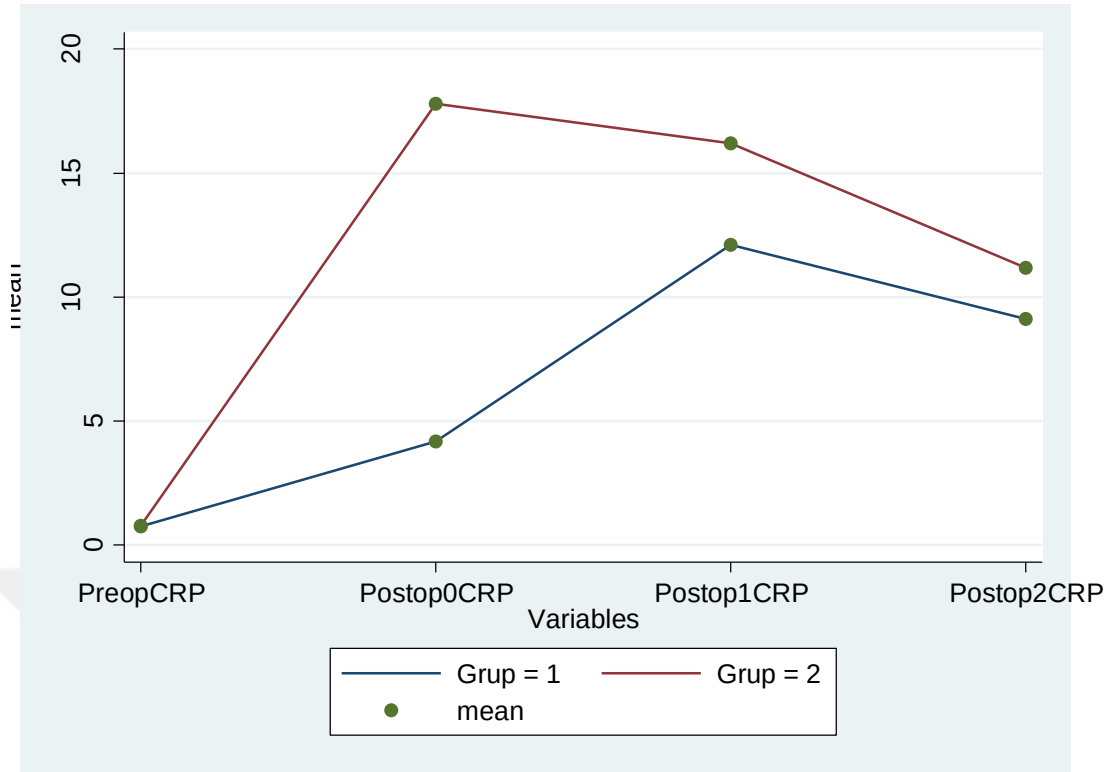
Tablo 6.4. AST Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Ölçüm	N	AST Grup I		AST Grup II		P
		Ort ± ss	Min. – Max.	Ort ± ss	Min. – Max.	
Preop	100	21,42 ± 9,40	11-57	22,38 ± 9,71	6-48	0,616
Postop0		40,12 ± 11,57	21-66	49,83 ± 23,52	19-120	0,034
Postop1		40,92 ± 13,84	13-79	58,32 ± 60,81	12-338	0,071
Postop2		37,7 ± 16,75	14-96	60,24 ± 103,33	12-616	0,151

Şekil 6.2 incelendiğinde Grup II’ deki hastaların AST değerlerinin her ölçümde daha yüksek seviyede olduğu ve Grup I’ le aradaki farkın her ölçümde daha da arttığı görülmektedir. Bunun yanında Tablo 6.4 incelendiğinde AST değerlerindeki değişimin postop0 ölçümünde gruplar bazında anlamlı sonuç verdiği ($p<0,05$), postop1 ve postop2 ölçümlerinde ise anlamlı sonuç vermediği ($p>0,05$) görülmektedir. Bu sonuçlara göre AST değerinin II. Gruptaki hastalarda daha fazla artış gösterdiği ancak bu artışın I. Gruba göreli olarak yalnızca postop0 ölçümünde anlamlı olduğu ifade edilebilecektir. Başka bir ifade ile Grup I’in AST değerlerindeki artışın kontrol grubuna göre daha az seviyede olduğu, ancak bu farklılığın sadece postop0 ölçümünde anlamlı olduğu görülmektedir.

6.4. CRP Ölçümlerine Yönelik Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların CRP değerleri Şekil 6.3’te, CRP değerlerindeki değişimin gruplar bazında anlamlılığının belirlenmesine yönelik analiz sonuçları Tablo 6.5’te sunulmuştur.



Şekil 6.3. CRP Ölçümleri

Tablo 6.5. CRP Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması

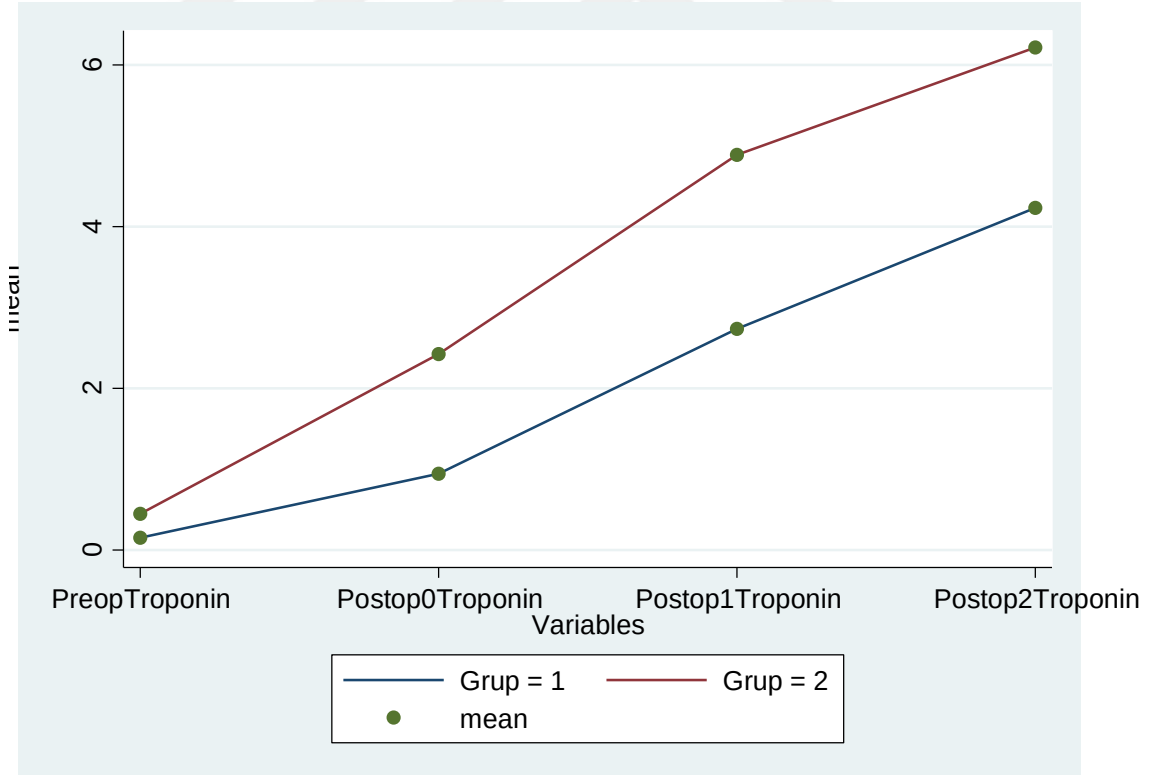
Ölçüm	N	CRP Grup I		CRP Grup II		P
		Ort ± ss	Min. – Max.	Ort ± ss	Min. – Max.	
Preop	100	0,75 ± 1,11	0,1-5,65	0,78 ± 1,22	0,1-7,18	0,874
Postop0		4,16 ± 3,54	0,1-13,2	17,78 ± 11,3	0,1-43	0,001
Postop1		12,09 ± 5,14	0,57-21,8	16,19 ± 6,38	4-37	0,001
Postop2		9,1 ± 4,99	0,9-20,43	11,18 ± 6,7	1-36	0,085

Şekil 6.3 incelendiğinde her iki gruptaki hastaların CRP değerlerinin preop ölçümünde benzer olduğu, müteakiben CRP değerinin her iki grup için de artış gösterdiği, postop0 ölçümünde Grup I'in CRP değerindeki artışın Grup II'ye göre önemli ölçüde daha az olduğu, postop1 ölçümünde CRP değerlerinin Grup I için

artışa devam ettiği ancak Grup II için düşüş göstermeye başladığı ve böylece her iki grubun CRP değerlerinin birbirine yaklaştığı, postop2 ölçümünde ise her iki grupta da CRP değerlerinde düşüş yaşandığı ve değerlerin birbirine daha da yaklaştığı görülmektedir. Bunun yanında Tablo 6.5 incelendiğinde CRP değerlerindeki değişimin postop0 ve postop1 ölçümleri için gruplar bazında anlamlı sonuç verdiği ($p<0,05$) görülmektedir. Bu sonuçlara göre postop0 ve postop1 ölçümleri için CRP değerindeki artışın Grup II hastalarda Grup I'e göreli olarak daha yüksek seviyede olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu ifade edilebilecektir.

6.5. Troponin I (Trp I) Ölçümlerine Yönelik Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların Troponin değerleri Şekil 6.4'te, Troponin değerlerindeki değişimin gruplar bazında anlamlılığının belirlenmesine yönelik analiz sonuçları Tablo 6.6'da sunulmuştur.



Şekil 6.4. Troponin I Ölçümleri

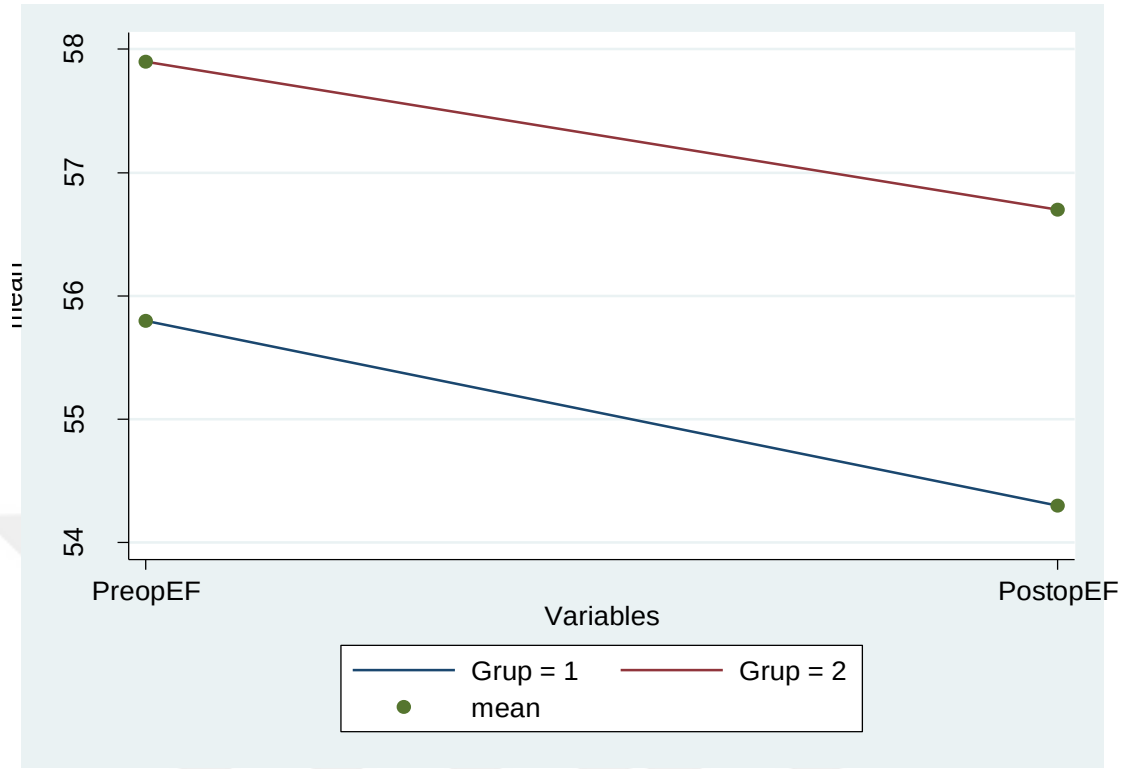
Tablo 6.6. Troponin I Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Ölçüm	N	Troponin Grup I		Troponin Grup II		P
		Ort $\pm$ ss	Min. – Max.	Ort $\pm$ ss	Min. – Max.	
Preop	100	0,15 $\pm$ 0,44	0,01-3	0,45 $\pm$ 0,94	0,01-4,15	0,047
Postop0		0,94 $\pm$ 0,69	0,23-3,43	2,42 $\pm$ 3,44	0,17-17,55	0,016
Postop1		2,73 $\pm$ 3,30	0,27-20,18	4,88 $\pm$ 4,80	0,18-18,34	0,027
Postop2		4,23 $\pm$ 4,12	0,46-25	6,21 $\pm$ 6,74	0,08-31,22	0,141

Şekil 6.4 incelendiğinde her iki gruptaki hastaların Troponin değerlerinin preop ölçümünde birbirlerine yakın olduğu, müteakiben Troponin değerinin her iki grup için de artış gösterdiği ve bunun yanında postop0 ölçümünde Grup I'in Troponin değerindeki artışın Grup II'ye göre daha düşük seviyede olduğu, daha sonra her iki grubun Troponin değerlerinin postop1 ve postop2 ölçümlerinde aradaki bu farkı korudukları görülmektedir. Bunun yanında Tablo 6.6 incelendiğinde Troponin değerlerindeki değişimin yalnızca postop0 ve postop1 ölçümleri için gruplar bazında anlamlı sonuç verdiği ($p < 0,05$) görülmektedir. Bu sonuçlara göre postop0 ve postop1 ölçümleri için Troponin değerindeki artışın Grupta II'deki hastalarda Grup I'e göreli olarak daha yüksek seviyede olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu ifade edilebilecektir. Başka bir ifade ile Grup I Troponin değerlerindeki artışın Grup II'ye göre daha az seviyede olduğu, bu farklılığın postop0 ve postop1 ölçümleri için anlamlı olduğu ancak postop2 ölçümü için anlamlı olmadığı belirtilebilecektir.

6.6. Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) Ölçümlerine Yönelik Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların EF değerleri Şekil 6.5'te, EF değerlerindeki değişimin gruplar bazında anlamlılığının belirlenmesine yönelik analiz sonuçları Tablo 6.7'de sunulmuştur.



Şekil 6.5. EF Ölçümleri

Tablo 6.7. EF Değerlerindeki Değişimin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Ölçüm	N	EF Grup I		EF Grup II		P
		Ort ± ss	Min. – Max.	Ort ± ss	Min. – Max.	
Preop	100	55,8 ± 5,47	45-65	57,9 ± 7,22	40-65	0,104
Postop		54,3 ± 5,05	45-65	56,7 ± 8,95	40-70	0,102

Şekil 6.5 incelendiğinde Grup II'deki hastaların EF değerlerinin daha yüksek seviyede olduğu, her iki grubun EF değerlerinin postop ölçümünde preop ölçümüne göre düşüş gösterdiği ve gruplar arasındaki EF farkının aynı seviyede kaldığı görülmektedir. Bunun yanında Tablo 6.7 incelendiğinde preop ve postop ölçümlerindeki EF değerlerinin gruplar bazında anlamlı farklılık göstermediği

($p>0,05$) görülmektedir. Bu sonuçlara göre EF değerlerinin Grup II'deki hastalarda Grup I'e göreli olarak daha yüksek olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı ifade edilebilecektir.

6.7. Diğer Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen hastaların gruplara göre entübasyon ve yoğun bakımda kalma sürelerine açısından karşılaştırması Tablo 6.8'de, inotrop, aritmi ve defibrilasyon ihtiyacı açısından karşılaştırması Tablo 6.9'da sunulmuştur.

Tablo 6.8. Entübasyon ve Yoğun Bakımda Kalma Sürelerinin Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	N	Grup I (Ort $\pm$ ss)	Grup II (Ort $\pm$ ss)	p
Entübasyon Süresi (m)	100	446,4 $\pm$ 267,4	734,6 $\pm$ 555,9	0,001
Yoğun Bakımda Kalma Süresi (h)		46,3 $\pm$ 11,6	53,3 $\pm$ 24,1	0,068

Tablo 6.8 incelendiğinde hastaların gruplarına göre entübasyon sürelerinin anlamlı farklılık gösterdiği ($p<0,05$) ancak yoğun bakımda kalma sürelerinin anlamlı farklılık göstermediği ($p>0,05$) görülmektedir. Bu sonuçlara göre Grup I'deki hastaların entübasyon sürelerinin Grup II'deki hastalara kıyasla anlamlı şekilde düşük seviyede olduğu belirtilebilecektir.

Tablo 6.9. İnotrop, Aritmi ve Defibrilasyon İhtiyacının Gruplara Göre Karşılaştırılması

Değişken	Kategori	Grup I	Grup II	P
İnotrop	Hayır	32	25	0,160
	Evet	18	25	0,160
Aritmi	Hayır	39	35	0,366
	Evet	11	15	0,366
Defibrilasyon İhtiyacı	Hayır	43	47	0,186
	Evet	7	3	0,186

Tablo 6.9 incelendiğinde hastaların inotrop, aritmi veya defibrilasyon ihtiyacı durumlarının gruplara göre anlamlı farklılık göstermediği ($p>0,05$) görülmektedir.

7. TARTIŞMA

AKBG cerrahisi için kullanılan kardiyopulmoner bypass (KPB) pompası, inflamatuvar reaksiyonlara neden olabilir (107). KPB'nin yarattığı inflamatuvar reaksiyon, serbest oksijen radikalleri üretilmesi ile sonuçlanır (108). Cerrahi girişim sırasında pek çok etmen inflamatuvar kaskadı tetikler. Hastanın kanının pompa ve hatlarının non endotelyal yüzeylerine teması ile başlayan bu reaksiyonlar; hemodilüsyon, ısı değişikliği olması, kan transfüzyonları ile daha da artar. Koroner bypassın yapıldığı sırada hem kalp akciğer makinasının yarattığı reaksiyon, hem de kros klemp sırasında kardiyopleji uygulamalarına karşın oluşan iskemi, ardından kros klemp kaldırılması sonucu gerçekleşen reperfüzyon sırasında, serbest oksijen radikalleri mitokondri, sarkoplazma, vasküler endotel hücreleri, adenosin ve nitrik oksidi (NO) etkileyerek istenmeyen bir etkiye neden olur. Serbest oksijen radikalleri lipid peroksidasyonu sonucu oluşur. Kardiyopulmoner bypass tüm vücutta inflamatuvar reaksiyon oluşturur. Özellikle interlökin 6,8, TNF alfa, interlökin 1 beta bu tepkide önemli rol oynar. Vücudun bu reaksiyonu sırasında ortaya çıkan interlökinler vasküler endotelde disfonksiyon yaratır. Miyokard hasarını önlemek için serbest oksijen radikalleri üretimi azaltılabilir veya oluşanların dolaşımdan temizlenmesi sağlanabilir. Serbest oksijen radikalleri ile, atriyal ve ventriküler düzeyde ritm problemleri, miyokard da bölgesel veya global kontraksiyon kusurları, ileri düzeylerinde stunning, nekroz gelişmesi ile miyokard hasarı oluşturur (109). KPB sırasında serbest radikallerin sistemik salınımı, zaten koroner darlıkları ile koroner perfüzyonun bozuk olduğu iskemik kalbin reperfüzyon sürecini bozar, miyokard da ikincil hasara neden olurken böbrek, mezenter bölgesinde de hasar oluşturarak uzak organlarda ikincil disfonksiyon olma ihtimalini oluşturur (108).

Öte yandan, serbest oksijen radikallerinin vücutta üretimi ile beraber antioksidanlar kullanılmaya başlar. Vücutta en sık kullanılan antioksidanlar C, E ve A vitaminleri, polifenolik bileşiklerdir. C vitamini plazma konsantrasyonu, KPB'nin kullanıldığı tüm hastalarda ameliyattan sonraki 24 saat içinde yaklaşık %70 azalır ve bu azalma çoğu hastada iki haftaya kadar devam eder. Bu nedenle, C vitamininin ciddi şekilde azaltılması, vücudun kalp cerrahisi sırasında üretilen aktif oksijen radikallerine karşı savunmasının azalmasına yol açar (110).

Çalışmalar, askorbik asidin hücre zarındaki lipid peroksidasyonunu azaltmak için bir serbest radikal temizleyici görevi gördüğünü ve ameliyat sırasında ve sonrasında serbest radikalleri ortadan kaldırarak iskemi-reperfüzyona karşı miyokardiyal hasardan etkili bir şekilde koruduğunu göstermiştir (109, 110). Askorbik asit suda çözünür, 15 gr'ın bile intravenöz kullanımı güvenlidir. Askorbik asit antioksidandır ve serbest radikalleri tutar, membran lipid peroksidasyonunu azaltır.

Ameliyat sırasında miyokardiyal hasar ve miyokard enfarktüsü, kreatin kinaz-kas (CK-MB), Troponin I, aspartat amino transferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), laktat dehidrojenaz (LDH) gibi serum miyokardiyal nekroz indeksleri ölçülerek belirlenir. Hücre zarı hasarı, bu kardiyak belirteçlerin kan dolaşımına yayılmasına neden olur (111, 112).

KPB uygulanan hastalarda aritmiler, bozulmuş kasılmalar ve nekroz ile miyokardiyal hasarı artıran miyokardiyal iskemik reperfüzyon hasarının ana nedeni serbest oksijen radikalleri olarak kabul edilmektedir. KPB kapsamındaki cerrahi prosedürlerde dokuları reperfüzyon hasarından korumaya yardımcı olabilecek antioksidan savunmanın güçlendirilmesi dahil olmak üzere serbest radikalleri bulmak ve ortadan kaldırmak ve miyokardiyumu korumak için çalışmalar yapılmıştır. C vitamini, bir antioksidan olarak serbest radikalleri azaltır ve kardiyak enzimlerin yükselmesini engelleyerek postoperatif komplikasyonların azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir. Askorbik asit serbest oksijen radikallerini tutarak makromoleküllerde oluşabilecek ve intraselüler ekspresyon moleküllerinin adezyonuna engel olarak da hasarın engellenmesine katkıda bulunur. Aynı zamanda askorbik asidin intraselüler düzeyde artışı endotel bariyerini güçlendirici etki gösterir.

Bu araştırmada da cerrahi sırasında kardiyopleji içinde askorbik asit uygulamasının, miyokard hasarı belirteçleri üzerindeki etkisini ve C vitamininin kardiyak koruyucu etkisi ile beraber koroner bypassın gerçekleştirildiği hastalarda miyokard hasarının indirekt bulguları olarak değerlendirilebilecek ejeksiyon fraksiyonunda değişim, ritm problemleri, inotrop kullanımı ve biyokimyasal parametreler değerlendirilmiştir. Araştırma kontrol ve askorbik asit olmak üzere iki grup üzerinde uygulanmıştır. Gruplar arası yapılan Cinsiyet, Sigara Kullanımı, HT,

DM, Yaş, BMI, Kros süresi, Bypass süresi ve Kardiyopleji sayısı değerlendirmesinde gruplar arasında farklılık bulunmamıştır.

Mevcut araştırmada ALT ve AST değerinin kontrol grubu hastalarında daha fazla artış gösterdiği ancak bu artışın ALT de askorbik asit kullanılan gruba göre istatistiksel olarak farklılık göstermediği fakat AST nin postop 0 değerlerinde askorbik asit kullanılan hastalarda daha düşük olduğu ve anlamlı farklılık olduğu bulunmuştur. Askorbik asidin membran düzeyinde lipid peroksidasyonunu engelleyerek tüm hücrelerde hücre bütünlüğüne katkısı olmaktadır. Deney hayvanlarıyla yapılan bir çalışmada C vitamininin, karaciğeri lipid peroksidasyonu ile meydana gelen hasarlardan koruduğunu tesbit etmişlerdir (113). Araştırmamızda opere edilen hastaların ventrikül fonksiyonları arasında iki grup arasında belirgin fark bulunmamakta ve krosklemp süreleride birbirine yakındır. Daha düşük EF'li, daha kompleks (koroner bypass + kapak cerrahisi veya koroner bypass + büyük damar cerrahisi) vakalarda bu enzimlerde görülecek farkın daha belirgin olabileceği düşünülebilir.

Araştırmamızda postop0 ve postop1 ölçümleri için CRP değerindeki artışın kontrol grubundaki hastalarda askorbik asit kullanılan hastalara göre daha yüksek seviyede olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu bulunmuştur. Klinik pratikte en yaygın inflamatuvar plazma biyobelirteçlerinden biri C-reaktif proteindir (CRP). CRP, doğuştan gelen bağışıklık sisteminin bir bileşenidir ve interleukin (IL)-1 ve (IL)-6'ya yanıt olarak karaciğer tarafından üretilen bir akut faz proteindir (114). Kardiyopulmoner bypass ve kalp cerrahisi her zaman akut sistemik inflamatuvar reaksiyon ile ilişkilidir. IL-6, IL-8, CRP, tümör nekroz faktörü (TNF)-a ve nötrofil ve trombosit aktivasyonu gibi inflamatuvar belirteçler, CPB ve kardiyak cerrahiden sonra sistemik kan dolaşımında önemli ölçüde artmıştır (115, 116). Kalp cerrahisi ile ilişkili akut faz reaksiyonu üzerine yapılan bir çalışmada, postoperatif ikinci ile üçüncü günde plazma CRP yükselmesi bildirilmiştir (117). Çalışmalar da tüm kardiyak cerrahi girişimlerinde, özellikle kardiyopulmoner bypassın kullanıldığı hastalarda inflamatuvar yanıt olarak CRP düzeylerinin akut olarak arttığı bildirilmiştir (118, 119). Araştırma sonuçlarına göre koroner arter bypass cerrahisinde kardiyoplejiye eklenen askorbik asitin kullanımı CRP seviyelerinin düşürülmesinde etkili olduğu yönünde pek çok bulgu vardır.

Araştırmamızda Troponin I değerlendirmesinde postop0 ve postop1 ölçümü için Troponin I değerindeki artışın kontrol grubunda askorbik asit kullanılan hasta grubuna göre daha yüksek seviyede olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu bulunmuştur. Bu bulgu askorbik asidin miyokard hasarına karşı etkili olabileceği görüşünü ortaya koymaktadır. Hasta seçimi veya askorbik asidin uygulama süresi, veriliş yolu ve dozu ile bu sonuçların daha iyi noktalara gelebileceği ortadadır. Ameliyat öncesi askorbik asidin sistemik uygulamaları, vücuttaki miktarının belirlenip, girişim öncesi optimal dozlara ulaşılması, daha yüksek riskli hasta grubunda kullanılması pozitif etkilerini daha da belirginleştirebilecektir. Emadi ve ark. (1)'nin araştırmasında da Troponin I değerlerinin kontrol grubunda askorbik asit kullanılan gruba göre ameliyat sırasında ve sonrasında daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Lee ve ark. (120) araştırmasında da Troponin I seviyeleri deney (askorbik asidin kullanıldığı) grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Bu bağlamda araştırma sonuçları literatürle uyum sağlamaktadır.

Ejeksiyon fraksiyonu (EF) Her kalp atışında kalbin kendine gelen kanın ne kadarını pompaladığını göstermektedir. Normal EF %50-70 arasındadır. Araştırmamızda askorbik asidin EF ye pozitif etkisi tesbit edilmemiştir. Her iki grupta postop EF değerinin düşüş gösterdiği görülmüştür. Safei ve ark. (121)'nin yaptığı çalışmada ise askorbik asit verilen grupta yükselme görülürken kontrol grubunda düşme görülmüş ve bu farkın anlamlı olduğu bulunmuştur.

Araştırmamızda hastaların gruplarına göre ritim problemi veya defibrilasyon ihtiyacı açısından farklılık göstermediği bulunmuştur. Emadi ve ark. (1)'nin yaptığı çalışmada da kontrol grubu ile askorbik asit grubunun aritmi insidansı ameliyat öncesi ve sonrasında farklı aralıklarla değerlendirilmiştir. Gruplar arasında operasyon sırasında ve sonrasında kardiyak aritmi insidansın da önemli bir değişiklik bildirilmemiştir. C vitamininin, hastalarda kalp ritmi bozuklukları insidansını azaltmada etkisinin olmadığı belirtilmiştir. Oktar ve ark. (122)'nin araştırmasında da benzer sonuçlar belirtilmiştir. Ancak Rebrova ve ark. (119)'nin yaptığı çalışmada, C vitamini kullanımının ameliyattan sonra kalp ritmi bozukluklarını önlediği, aritmileri önlemek için bypass ameliyatı sonrasında beta bloker ile C vitamini kullanımının önerildiği ve ayrıca ilerlemiş kalp hastalığı olan hastalarda C vitamini kullanımını

önerdiği bildirilmiştir. Bununla birlikte özellikle hastaların yoğun bakım takiplerinden sonra serviste kaldıkları süre içinde holter ile daha uzun süreli ritm takiplerinin yapılması, askorbik asidin ritm üzerine etkilerini daha net değerlendirmeyi sağlayacaktır.

Araştırmamızda inotrop kullanımının gruplar arasında farklılık göstermediği bulunmuştur. Yapılan bir araştırmada total pompa süresinin, kros klemp ve reperfüzyon süresinin inotrop kullanımı ile ilişkili olduğu tesbit edilmiş ve kalbi ve diğer organları koruyucu tekniklere uyulması, ameliyat süresinin en aza indirilmesi, inotrop kullanımının azaltılması gibi önlemler ile komplikasyonlarda azalma sağlanabileceği belirtilmiştir (123).

Araştırmamızda entübasyon süresinde askorbik asit kullananların daha düşük olduğu ve bunun anlamlı olduğu yoğun bakım kalış süresinde ise anlamlı bir farklılık olmadığı tesbit edilmiştir.

8. SONUÇ

Kardiyoplejiye eklenen askorbik asidin miyokard fonksiyonlarına etkisini değerlendirebilmek için; yaş, cinsiyet, HT, DM, BMI, sigara kullanımı, bypass ve kros klemp süresi, kardiyopleji sayısı açısından fark olmayan gruplarımızla çalışmamızı gerçekleştirdik.

Ameliyat sırasında ve sonrasında yapılan ölçümlerde ALT değerlerinde her ölçümde kontrol grubunda daha yüksek değerler ölçülürken gruplar arasında anlamlı farklılık tespit edilmedi. AST ye bakıldığında erken dönemde askorbik asidin olumlu etkisi olup daha sonradan bu etki devam etmediği tespit edildi.

CRP değerlerinde ise askorbik asidin kardiyoplejiye eklendiği deney grubunda erken dönem alınan ölçümlerde, askorbik asidin CRP değerlerinin yükselmesine engel olduğu görüldü. Bununla birlikte daha sonraki ölçümlerde askorbik asidin CRP değerlerine olan bu pozitif etkisinin devam etmediği tespit edildi.

Troponin I değerlerine bakıldığında her iki grup içinde, özellikle erken dönemde askorbik asit ile iyi sonuçlar alınmıştır.

Kontrol grubunda entübasyon süresi daha uzunken, yoğun bakım kalış sürelerinde farklılık tespit edilmemiştir. Aynı şekilde EF, ritm problemi, defibrilasyon ihtiyacı ve inotrop kullanımı açısından da farklılık tespit edilmemiştir.

Genel olarak araştırma sonuçları değerlendirildiğinde kardiyoplejiye eklenen askorbik asidin miyokard fonksiyonlarına etkisinin olumlu fakat uzun süreli olmadığı bulunmuştur. Kardiyoplejiye eklenen askorbik asidin miyokard hasarı belirteçlerini belli bir noktaya kadar dengelediğini sonrasında ise etkili olmadığı görüldü. Bu durumun kardiyoplejiye eklenen askorbik asit miktarına ve hasta popülasyonunun düşük riskli olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Çalışmada kullanılan biyokimyasal parametreler kliniğimizde rutin olarak kullanılan parametrelerdir. Bunlara ek olarak miyokard hasarının ikincil etkilerini gösterebilecek EF, inotrop kullanımı, ritm problemleri, yoğun bakımla ilgili değerlendirmeler de çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma, belirlenen süre ve kriterler içinde retrospektif gerçekleştirilmiştir. Prospektif planlanacak bir çalışmada askorbik

asidin özellikle koroner sinüsten alınacak kan örnekleri ile etkinliğinin araştırılması ile daha güçlü içerikli bir çalışma olacaktır. Çalışılan hasta sayısının çok fazla olmaması elde edilen sonuçların güvenilirliğini düşük düzeyde tutmaktadır. Hasta grubunun homojen oluşturulması ve aynı cerrahi ekip tarafından yapılan tek tip operasyon üzerinden çalışmanın gerçekleştirilmesi sonuçların tutarlılığına katkıda bulunmaktayken; hasta grubunda daha kötü ventrikül fonksiyonlu veya daha uzun süreli kros klemp konulan hastaların bulunmaması askorbik asidin pozitif katkısının belirgin olmamasına yol açmaktadır.

Bu konuyla ilgili daha çok sayıda hasta ve değişik dozlarda askorbik asidin kullanılarak incelemelerin yapılmasının umut verici olduğunu düşünmekteyiz.



9. KAYNAKLAR

1. Emadi N, Nemati MH, Ghorbani M, Allahyari E. “The Effect of High-Dose Vitamin C on Biochemical Markers of Myocardial Injury in Coronary Artery Bypass Surgery”. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2019, 34(5): 517–524
2. Hill A, Sebastian W, Carina B, Christina Nr, Patrick M, Pascal L, Neill KJ Adhikari, Daren K, Christian S. “Vitamin C to Improve Organ Dysfunction in Cardiac Surgery Patients—Review and Pragmatic Approach”. *Nutrients*. 2018, 10(8): 974.
3. Baker WL, Coleman CI. “Meta-analysis of ascorbic acid for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery”. *Am J Health Syst Pharm*. 2016; 73(24): 2056–2066.
4. David P, Mark A, Sidney C. “Atherosclerotic Vascular Disease Conference: Executive Summary: Atherosclerotic Vascular Disease Conference Proceeding for Healthcare Professionals From a Special Writing Group of the American Heart Association”. *Circulation*. 2004; 109 (21): 2595–2604.
5. Dollery CM, Libby P. “Atherosclerosis and proteinase activation”. *Cardiovasc Res*. 2006; 69: 625-35.
6. Concistrè G, Casali G, Della Monica PL, Montalto A, Ranocchi F, Fiorani B, Musumeci F. “Aortic valve replacement in a patient with osteogenesis imperfecta”. *Ann. Ital. Chir*, 2014; 85(6), 593-595.
7. Head SJ, Davierwala PM, Serruys PW, Redwood SR, Colombo A, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR Jr, Feldman TE, Stähle E, Underwood P, Dawkins KD, Kappetein AP, Mohr FW. “Coronary artery bypass grafting vs. percutaneous coronary intervention for patients with three-vessel disease: final five-year follow-up of the SYNTAX trial”. *Eur Heart J*. 2014; 35: 2821–2830.
8. Dangas GD, Farkouh ME, Sleeper LA, Yang M, Mikkil MS, Macaya C. “FREEDOM Investigators. Long-term outcome of PCI versus CABG in insulin and non-insulin-treated diabetic patients. Results from the FREEDOM trial”. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64: 1189–97

9. Petrie MC, Jhund PS, She L, Adlbrecht C, Doenst T, Panza JA, Hill JA, Lee KL, Rouleau JL, Prior DL, Ali IS, Maddury J, Golba KS, White HD, Carson P, Chrzanowski L, Romanov A, Miller AB, Velazquez EJ. “STICH Trial Investigators. Ten-year outcomes after coronary artery bypass grafting according to age in patients with heart failure and left ventricular systolic dysfunction: an analysis of the extended follow-up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure)”. *Circulation*. 2016;134: 1314–1324.
10. Kırallı K, Mansuroğlu D, Kayalar N, Güzelmeriç F, Alp M, Yakut C. “Markers of myocardial ischemia in the evaluation of the effect of left anterior descending coronary artery lesion and collateral circulation on myocardial injury in 1-vessel off-pump coronary bypass surgery”. *Heart Surg Forum* 2003; 6(3): 143–8.
11. Büket S, Engin Ç, Uç H, Ayık MF. “Kardiyopulmoner bypass”. *Kalp ve damar cerrahisi*. Ankara: MN Medikal ve Nobel, 2013; 139-180
12. Salcı H. “Kardiyopulmoner Baypas”. *Türkiye Klinikleri Veteriner Bilimleri-Cerrahi-Özel Konular*, 2017; 3(1), 6-9.
13. Duran E. “Dünyada kalp damar cerrahisinin tarihçesi”. *İstanbul Çapa Tıp Kitapevi*. p: 3-13, 2004.
14. Saran V, Sharma V, Wambolt R, Yuen VG, Allard M, McNeill JH. “Combined metoprolol and ascorbic acid treatment prevents intrinsic damage to the heart during diabetic cardiomyopathy”. *Can J Physiol Pharmacol*. 2014; 92(10): 827-37.
15. Wheeldon DR, Bethune DW, Gill RD. “Vortex pumping for routine cardiac surgery: A comparative study”. *Perfusion*. 1990; 5:135–43.
16. Ündar A. “Recommendations for the selection of techniques and components used in congenital heart surgery in Turkey”. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2012; 20(2).
17. Zangrillo A, Garozzo FA, Biondi-Zoccai G, Pappalardo F, Monaco F, Crivellari M, et al. “Miniaturized cardiopulmonary bypass improves short-term outcome in cardiac surgery: A meta-analysis of randomized controlled studies”. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2010; 139: 1162–9.

18. Dinardo JA. A nesthesia for cardiac surgey” (2nd. Edition) Çeviri Editörü; Aslı Dönmez. Kalp cerrahisinde anestezi 2002; Güneş Kitabevi, sayfa 277-321.
19. Günaydın S, Yılmaz S. “Ekstrakorporal Devrelerin Dizayn ve Temel Prensipleri-Enstrumantasyon”. Demirkılıç U, ed. Ekstrakorporal Dolaşım. Ankara: Eflatun Yayınevi. S: 3-183-194, 2008.
20. Mejak BL, Stammers A, Rauch E, Vang S, Viessman T. “A retrospective study on perfusion incidents and safety devices”. Perfusion, 2000; 15: 51-6.
21. Mahoney CB, Lemole GM. “Transfusion after coronary artery bypass surgery: The impact of heparin-bonded circuits”. Eur J Cardiothorac Surg. 1999; 16: 206–10.
22. Ak K. Kardiyopulmoner Bypass ve Optimal Koşulları, 8. Bölüm, s:121-140 içinde Dönmez A Editör. Kalp ve anestezi, Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Derneği Yayınları, 2015.
23. Boonstra PW, Gu YJ, Akkerman C, Haan J, Huyzen R, van Oeveren W. “Heparin coating of an extracorporeal circuit partly improves hemostasis after cardiopulmonary bypass”. J Thorac Cardiovasc Surg. 1994; 107: 289–92.
24. Boston US, Slater JM, Orszulak TA, Cook DJ. “Hierarchy of regional oxygen delivery during cardiopulmonary bypass”. Ann Thorac Surg, 2001; 71: 260-4
25. Poswal P, Mehta Y, Juneja R, Khanna S, Meharwal ZS, Trehan N. “Comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow during cardio-pulmonary bypass”. Ann Card Anaesth, 2004; 7(1), 44-50.
26. Gaw A, Brown EA, Gourlay CW, Bell MA. “Analytical performance of the Genzyme LipoPro Lp (a) kit for plasma lipoprotein (a)-cholesterol assay”. British journal of biomedical science, 2000; 57(1), 13.
27. Bozer Y. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi L. Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara, 1985.127- 61.
28. Bonchek L, Burlingame Mw, Vazales B. “Applicability Of Noncardioplegic Coronary Bypass To High-Risk Patients: Selection Of Patients, Technique, And Clinical Experience İn 3000 Patients”. J Thorac Cardiovasc Surg, 1992; 103:230.

29. Raco L, Mills E, Millner R. "Isolated Myocardial Revascularization With Intermittent Aortic Cross-Clamping: Experience With 800 Cases". *Ann Thorac Surg*, 2002; 73: 1436-1439.
30. Antunes PE, Oliveira F, Antunes MJ. Non-cardioplegic coronary surgery in patients with severe left ventricular dysfunction, 1999.
31. Chocron S, Kaili D, Yan Y, Toubin G, Latini L, Clement F. "Intermediate Lukewarm (20c) Antegrade Intermittent Blood Cardioplegia Compared With Cold And Warm Blood Cardioplegia". *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2000; 119: 610- 6.
32. De Bruyn H, Gelders F, Gregoir T, Waelbers V, Starinieri P, Pauwels JL, Lehaen J, Robic B, Yilmaz A, Mees U, Hendrikx M. "Myocardial protection during cardiac surgery: warm blood versus crystalloid cardioplegia". *World Journal of Cardiovascular Diseases*, 2014; 4(09): 422.
33. Türköz R, Baltalarlı, Şağban M. "Normotermik kan kardiyoplejisi". *Türk Kardiyol Dern Arş*, 1994; 22(2), 125-128
34. Mourad FA, Fadala MA, Ibrahim AA, Ammar AM, Elnahas YM, Elghanam MA, Elkilany IS. "Myocardial protection during CABG: Warm blood versus cold crystalloid cardioplegia, is there any difference?". *Journal of the Egyptian Society of Cardio-Thoracic Surgery*, 2016; 24(3), 215-222.
35. Topkara VK, Cheema FH, Kesavaramanujam S, Mercado ML, Cheema AF, Namerow PB, Argenziano M, Naka Y, Oz MC, Esrig BC. "Coronary artery bypass grafting in patients with low ejection fraction". *Circulation*, 2005; 112(9): I-344
36. Royston-White P, Janmohamed I, Ansari D, Whittaker A, Aboughadir M, Mahbub S, Harky A. "Cardioplegia and Cardiac surgery: A comprehensive literature review". *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 2020.
37. Kamassai JD, Lowery DR. Retrograde Cardioplegia. *StatPearls* [Internet], 2020.
38. Hessel EA. A Brief History Of Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2014; 18: 87-100

39. Ali JM, Miles LF, Abu-Omar Y, Carlos Galhardo, MD. "Global Cardioplegia Practices: Results From The Global Cardiopulmonary Bypass Survey". *J Extra Corpor Technol*, 2018; 50 : 83-93
40. Halestrap AP, Richardson AP. "The mitochondrial permeability transition: a current perspective on its identity and role in ischaemia/reperfusion injury". *J Mol Cell Cardiol*, 2015; 78C: 129–41
41. Castello PR, David PS, McClure T, Crook Z, Poyton RO. "Mitochondrial cytochrome oxidase produces nitric oxide under hypoxic conditions: implications for oxygen sensing and hypoxic signaling in eukaryotes". *Cell Metab* 2006; 3: 277–87
42. Di Lisa F, Canton M, Carpi A. "Mitochondrial injury and protection in ischemic pre- and postconditioning". *Antioxid Redox Signal*, 2011; 14: 881–91
43. Halestrap AP. "Mitochondria and reperfusion injury of the heart—a holey death but not beyond salvation". *J Bioenerg Biomembr*, 2009; 41: 113–21
44. Becker LB. "New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology". *Cardiovasc Res* 2004; 61: 461–70
45. Piot C, Croisille P, Staat P. "Effect of cyclosporine on reperfusion injury in acute myocardial infarction". *N Engl J Med*, 2008; 359: 473–81
46. Schaller S, Paradis S, Ngoh GA. "TRO40303, a new cardioprotective compound, inhibits mitochondrial permeability transition". *J Pharmacol Exp Ther*, 2010; 333: 696–706
47. Otani H. "Reactive oxygen species as mediators of signal transduction in ischemic preconditioning". *Antioxid Redox Signal*, 2014; 6: 449–69
48. Mao X, Wang T, Liu Y. "N-acetylcysteine and allopurinol confer synergy in attenuating myocardial ischemia injury via restoring HIF-1 α /HO-1 signaling in diabetic rats". *PloS One*, 2013; 8: e68949
49. Hausenloy DJ, Yellon DM. "Myocardial ischemia-reperfusion injury: a neglected therapeutic target". *J Clin Invest*, 2013; 123: 92–100
50. Xia Z, Vanhoutte PM. "Nitric oxide and protection against cardiac ischemia". *Curr Pharm Des*, 2011; 17: 1774–82
51. Perrelli MG, Tullio F, Angotti C, Cerra MC, Angelone T, Tota B, Pagliaro P. "Catestatin reduces myocardial ischaemia/reperfusion injury: involvement of

- PI3K/Akt, PKCs, mitochondrial K⁺ ATP channels and ROS signalling”. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 2013; 465(7), 1031-1040.
52. Pisarenko O, Shulzhenko V, Studneva I, Pelogeykina Y, Timoshin A, Anesia R, Kunduzova O. “Structural apelin analogues: mitochondrial ROS inhibition and cardiometabolic protection in myocardial ischaemia reperfusion injury”. *British Journal of Pharmacology*, 2015; 172(12), 2933-2945.
 53. Kharbanda RK. “Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischaemia–reperfusion injury”. *Heart*, 2010; 96(15), 1179-1186.
 54. Inserte J, Hernando V, Garcia-Dorado D. “Contribution of calpains to myocardial ischaemia/reperfusion injury”. *Cardiovascular research*, 2012; 96(1), 23-31.
 55. Szijártó A, Czigány Z, Turóczy Z, Harsányi L. “Remote ischemic preconditioning—a simple, low-risk method to decrease ischemic reperfusion injury: models, protocols and mechanistic background. A review”. *Journal Of Surgical Research*, 2012; 178(2), 797-806.
 56. Brevoord D, Kranke P, Kuijpers M, Weber N, Hollmann M, Preckel B. “Remote ischemic conditioning to protect against ischemia-reperfusion injury: a systematic review and meta-analysis”. *PLoS One*, 2012; 7(7), e42179.
 57. Delcamp TJ, Dales C, Ralenkotter L, Cole PS, Hadley RW. “Intramitochondrial [Ca²⁺] and membrane potential in ventricular myocytes exposed to anoxia-reoxygenation”. *Am J Physiol*, 1998; 275: H484-494
 58. Miyata H, Lakatta EG, Stern MD, Silverman HS. “Relation of mitochondrial and cytosolic free calcium to cardiac myocyte recovery after exposure to anoxia”. *Circ Res*, 1992; 71: 605-613
 59. Cohen MV, Baines CP, Downey JM. “Ischemic preconditioning: From adenosine receptor of KATP channel”. *Annu Rev Physiol*, 2000; 62: 79-109
 60. Wever KE, Menting TP, Rovers M, Van Der Vliet JA, Rongen GA, Masereeuw R, Warlé M. Ischemic preconditioning in the animal kidney, a systematic review and meta-analysis. *PloS one*, 2012; 7(2), e32296.

61. Yasin N, Herbison P, Saxena P, Praporski S, Konstantinov IE. "The role of remote ischemic preconditioning in organ protection after cardiac surgery: a meta-analysis". *Journal of surgical research*, 2014; 186(1), 207-216.
62. Lasley RD, Keith BJ, Kristo G, Yoshimura Y, Mentzer RM Jr. "Delayed adenosine A1 receptor preconditioning in rat myocardium is MAPK dependent but iNOS independent". *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2005; 289: H785-791
63. Argaud L, Gateau-Roesch O, Raissy O, Loufouat J, Robert D, Ovize M. "Postconditioning inhibits mitochondrial permeability transition". *Circulation*, 2005; 111: 194-197
64. Sanada S, Komuro I, Kitakaze M. "Pathophysiology of myocardial reperfusion injury: preconditioning, postconditioning, and translational aspects of protective measures". *American journal of physiology-heart and circulatory physiology*, 2011; 301(5), H1723-H1741.
65. Jivraj N, Liew F, Marber M. "Ischaemic postconditioning: cardiac protection after the event". *Anaesthesia*, 2015; 70(5), 598-612.
66. Birnbaum Y, Hale SL, Kloner RA. "Ischemic preconditioning at a distance: reduction of myocardial infarct size by partial reduction of blood supply combined with rapid stimulation of the gastrocnemius muscle in the rabbit". *Circulation*, 1997; 96: 1641-6
67. Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE. "Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans". *J Am Coll Cardiol*, 2006; 47: 2277-82.
68. Rahman IA, Mascaro JG, Steeds RP. "Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment?" *Circulation*, 2010; 122: S53-9
69. Karuppasamy P, Chaubey S, Dew T. "Remote intermittent ischemia before coronary artery bypass graft surgery: a strategy to reduce injury and inflammation?", *Basic Res Cardiol*, 2011; 106: 511-9.

70. Kleinbongard P, Neuhauser M, Thielmann M. “Confounders of cardioprotection by remote ischemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass grafting”. *Cardiology*, 2016; 133: 128–33
71. Thielmann M, Kottenberg E, Kleinbongard P. “Cardioprotective and prognostic effects of remote ischaemic preconditioning in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a single-centre randomised, double-blind, controlled trial”. *Lancet*, 2013; 382: 597–604
72. Meybohm P, Bein B, Brosteanu O. “A multicenter trial of remote ischemic preconditioning for heart surgery”. *N Engl J Med*, 2015; 373: 1397–407
73. Betteridge DJ. “What is oxidative stress? Metabolism”, *Clinical and Experimental*, 2000; 49(2): 3–8
74. Nahar M, Hasan W, Rajak R, Jat D. “Oxidative stress and antioxidants: an overview”. *International Journal of Advanced Research and Review*, 2017; 2(9): 110–119.
75. Birben E, Sahiner U, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. “Oxidative stress and antioxidant defense”. *World Allergy Organization Journal*, 2012; 5(1): 9–19.
76. Sies H, Berndt C, Jones DP. “Oxidative stress”. *Annual review of biochemistry*, 2012; 86, 715-748.
77. Toshikazu Y, Yuji N. “What Is Oxidative Stress?”, *Japan Medical Association Journal*, 2002; 45(7): 271–276.
78. Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. “Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions”. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016: 1- 44
79. Rahman K. “Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors”. *Clinical Interventions in Aging*, 2007; 2(2): 219–236.
80. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, Bitto A. “Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. Oxidative”, *Medicine and Cellular Longevity*, 2017: 1-13.
81. Collin F. “Chemical basis of reactive oxygen species reactivity and involvement in neurodegenerative diseases”. *International Journal of Molecular Sciences*, 2019; 20(10): 2407.

82. Lushchak VI. "Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications". *Chemico-Biological Interactions*, 2016; 224: 164–175.
83. Agarwal A, Sharma R, Gupta S, Harlev A, Ahmad G, du Plessis S, Durairajanayagam D. "Oxidative Stress in Human Reproduction: Shedding Light on a Complicated Phenomenon". Springer International Publishing, 2007; 1–190.
84. Giachelli CM. "Vascular Calcification Mechanisms". *J Am Soc Nephrol*, 2004; 15: 2959- 64.
85. Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R. "Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a crosssectional study". *Lancet*, 2003; 61: 827-33.
86. Merx MW, Schafer C, Westenfeld R. "Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice". *J Am Soc Nephrol*, 2005; 16: 3357-64.
87. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS. "Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery". *Pharmacology & therapeutics*, 2015; 154, 13-20.
88. Weymann A, Popov AF, Sabashnikov A, Ali-Hasan-Al-Saegh S, Ryazanov M, Tse G, Baker WL. "Baseline and postoperative levels of C-reactive protein and interleukins as inflammatory predictors of atrial fibrillation following cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis". *Kardiologia Polska (Polish Heart Journal)*, 2018; 76(2), 440-451.
89. Li J, Solus J, Chen Q, Rho YH, Milne G, Stei CM, Darbar D. "Role of inflammation and oxidative stress in atrial fibrillation". *Heart rhythm*, 2010; 7(4), 438-444.
90. Neri M, Fineschi V, Di Paolo M, Pomara C, Riezzo I, Turillazzi E, Cerretani D. "Cardiac oxidative stress and inflammatory cytokines response after myocardial infarction". *Current vascular pharmacology*, 2015; 13(1), 26-36.
91. Chen K, Keaney JF. "Evolving concepts of oxidative stress and reactive oxygen species in cardiovascular disease". *Current atherosclerosis reports*, 2012; 14(5), 476-483.

92. Vichova T, Motovska Z. "Oxidative stress: Predictive marker for coronary artery disease". *Experimental & Clinical Cardiology*, 2013; 18(2), e88.
93. Arnér SJ, Jonas A, Elias N. "Reactive oxygen species, antioxidants, and the mammalian thioredoxin system". *Free Radical Biology and Medicine*, 2001; 31(11): 1287– 1312.
94. Rahal A, Kumar A, Singh V, Yadav B, Tiwari R, Chakraborty S, Dhama K. "Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: The interplay". *BioMed Research International*, 2014: 1-19.
95. Sardarodiyani M, Mohamadi S. "Natural antioxidants: sources, extraction and application in food systems", *Nutrition & Food Science*, 2016; 46 (3): 363-373.
96. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R, Villanueva-Cañongo C, Hernández Carlos B, Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism, Chap.1. *Antioxidants in Foods and Its Applications* (Editor Emad Shalaby, Ghada Mostafa Azzam). IntechOpen, Croatia.1, 2019.
97. Gowder SJT, Mehta SM. "Members of Antioxidant Machinery and Their Functions". *Intech*, 2016: 60–84.
98. Simioni C, Zauli G, Martelli AM, Vitale M, Sacchetti G, Gonelli A, Neri LM. "Oxidative stress: Role of physical exercise and antioxidant nutraceuticals in adulthood and aging". *Oncotarget*, 2018; 9(24): 17181–17198.
99. Levine M, Rumsey SC, Daruwala R, Park JB, Wang Y. "Criteria and recommendations for vitamin C intake". *JAMA*. 1999 Apr 21; 281(15):1415-23.
100. Yin R, Mao SQ, Zhao B, Chong Z, Yang Y, Zhao C, Zhang D, Huang H, Gao J, Li Z, Jiao Y, Li C, Liu S, Wu D, Gu W, Yang YG, Xu GL, Wang H. "Ascorbic acid enhances Tet-mediated 5-methylcytosine oxidation and promotes DNA demethylation in mammals". *J Am Chem Soc*. 2013; 135(28): 10396-403.
101. Moretti M, Daiane B, Ana S. "Preventive and therapeutic potential of ascorbic acid in neurodegenerative diseases". *CNS Neurosci Ther*. 2017; 23(12): 921–929.
102. Ellenberger C, Sologashvili T, Cikirikcioglu M, Verdon G, Diaper J, Cassina T, Licker M. "Risk factors of postcardiotomy ventricular dysfunction in

- moderate-to-high risk patients undergoing open-heart surgery". *Ann Card Anaesth.* 2017; 20(3): 287-296.
103. Dingchao H, Zhiduan Q, Liye H, Xiaodong F. "The protective effects of high-dose ascorbic acid on myocardium against reperfusion injury during and after cardiopulmonary bypass". *Thorac Cardiovasc Surg.* 1994; 42(5): 276-8.
 104. Ali-Hassan-Sayegh S, Mirhosseini SJ, Rezaeisadrabadi M, Dehghan HR, Sedaghat-Hamedani F, Kayvanpour E, Popov AF, Liakopoulos OJ. "Antioxidant supplementations for prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: an updated comprehensive systematic review and meta-analysis of 23 randomized controlled trials". *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014; 18(5): 646-54.
 105. Geng J, Qian J, Si W, Cheng H, Ji F, Shen Z. "The clinical benefits of perioperative antioxidant vitamin therapy in patients undergoing cardiac surgery: A meta-analysis. *Interact. Cardiovasc". Thorac. Surg.* 2017; 5:966–974.
 106. Hu X, Yuan L, Wang H, Li C, Cai J, Hu Y, Ma C. "Efficacy and safety of vitamin C for atrial fibrillation after cardiac surgery: A meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials". *Int. J. Surg.* 2017; 37:58–64
 107. Edmunds LH Jr. "Advances in the heart-lung machine after John and Mary Gibbon". *Ann Thorac Surg.* 2003; 76(6): S2220-3.
 108. Clermont G, Vergely C, Jazayeri S, Lahet JJ, Goudeau JJ, Lecour S. "Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass". *Anesthesiology.* 2002; 96(1): 80-7.
 109. Shafiee H. "Outburst circulation (principles and application). Tehran: Rasaneh Takhasosi; 2007
 110. Baker WL, Coleman CI. "Meta-analysis of ascorbic acid for prevention of postoperative atrial fibrillation after cardiac surgery". *Am J Health Syst Pharm.* 2016; 73(24): 2056-66
 111. Hausenloy DJ, Boston-Griffiths E, Yellon DM. "Cardioprotection during cardiac surgery". *Cardiovasc Res.* 2012; 94(2): 253-65.

112. Chowdhury UK, Malik V, Yadav R, Seth S, Ramakrishnan L, Kalaivani M. "Myocardial injury in coronary artery bypass grafting: on-pump versus off-pump comparison by measuring high-sensitivity C-reactive protein, cardiac Troponin I, heart-type fatty acid-binding protein, creatine kinase-MB, and myoglobin release". *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008; 135(5): 1110-9.
113. Bayram A, Özbek H, Uğraş S, Tuncer İ, Reçber D. "Askorbik Asit ve Alfa-Tokoferol'ün Karbon Tetraklorürle Oluşturulmuş Akut Karaciğer Toksisitesi Modelinde Karaciğeri Koruyucu Etkisi". *Van Tıp Dergisi.* 2004; 11(2): 32-38.
114. Akar H, Saraç A, Konuralp C, Yıldız L, Kolbakir F. "Comparison of histopathologic effects of carnitine and ascorbic acid on reperfusion injury". *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001; 19(4): 500-6.
115. Gao F, Yao CL, Gao E, Mo QZ, Yan WL, McLaughlin R. "Enhancement of glutathione cardioprotection by ascorbic acid in myocardial reperfusion injury". *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301(2): 543-50.
116. Çelebioğlu B, Özer E. "Kardiyopulmoner bypass ve inflamatuvar yanıt". *Hacettepe Tıp Dergisi.* 2004; 35:18-26.
117. Alshafey MK, Elrakhawy HM, Rezk ME, Moustafa HM. "Role of ascorbic acid in reduction of the incidence of the atrial fibrillation in patients under B-blocker and undergoing coronary artery bypass graft operation in early post-operative period". *J Egypt Soc Cardiothorac Surg.* 2017; 25(3): 198-203
118. Jouybar R, Kabgani H, Kamalipour H, Shahbazi S, Allahyary E, Rasouli M. "The perioperative effect of ascorbic acid on inflammatory response in coronary artery bypass graft surgery; a randomized controlled trial coronary artery bypass graft surgery". *Int Cardiovasc Res J.* 2012; 6(1): 13-7.
119. Rebrova TI, Shipulin VM, Afanas'ev SA, Vorob'eva EV, Kiiko OG. "The experience of the application of ascorbinic acid as antioxidant after coronary artery surgery with use of cardiopulmonary bypass". *Kardiologiya.* 2012; 52(7): 73-6.
120. Lee JY, Kim CJ, Chung MY. "Effect of high-dose vitamin C on oxygen free radical production and myocardial enzyme after tourniquet ischaemiareperfusion injury during bilateral total knee replacement". *J Int Med Res.* 2010; 38(4): 1519-29

121. Safei N, Babaei H, Azarfarin R, Jodati AR, Yaghoubi A, Sheikhalizadeh MA. “Comparative effect of grape seed extract (*Vitis vinifera*) and ascorbic acid in oxidative stress induced by on-pump coronary artery bypass surgery”. *Circulation*, 2017, *Annals of Cardiac Anaesthesia*. 2017; 20: 45-51
122. Oktar GL, Sinci V, Kalaycioglu S, Soncul H, Gökğöz L, Halit V. “Biochemical and hemodynamic effects of ascorbic acid and alphetocopherol in coronary artery surgery”. *Scand J Clin Lab Invest*. 2001; 61(8): 621-9.
123. Mavili İ, Şahutoğlu C, Pestilci Z, Kocabaş S, Aşka F. Z. “Koroner Arter Baypas Greftleme Cerrahisi Sonrası Erken Dönemde Gelişen Komplikasyonlar ve İlişkili Etiyolojik Faktörler”. *GKDA Dergisi*, 2016, 22(1): 16-23.

10. ETİK KURUL ONAYI

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:		Tarih: 13.05.2020		
KONU: Etik Kurulu Kararı				
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Koroner Bypass Cerrahisinde Kardiyoplejiye Eklenen Askorbik Asit'in Miyokard Hasarı Belirteçlerine Etkisinin Araştırılması		
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU				
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu		
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	TELEFON	0212 260 20 20		
	FAKS	0212 260 20 20		
	E-POSTA	etik@sbu.edu.tr		
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ebuzer Aydın		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp Damar Cerrahisi		
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi		
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI			
	DESTEKLEYİCİ			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐	
		FAZ 2	☐	
		FAZ 3	☐	
FAZ 4		☐		
Gözlemsel ilaç çalışması		☐		
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐		
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐		
İlaç dışı klinik araştırma	☐			
Retrospektif	☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			
	OLGU RAPOR FORMU			
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0234	Tarih: 13.05.2020		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı:
İmza:

T.C.S.B.
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
Sakir Sağdıç ÖNER
KURUL BAŞKANI
KURUL NO: 2001/025

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 13.05.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner Bypass Cerrahisinde Kardiyoplejiye Eklenen Askorbik Asit'in Miyokard Hasarı Belirteçlerine Etkisinin Araştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki			Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	V
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Doç. Dr. Sıdıka Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: 

İmza:

 Şükrü Sadık ÖNER