

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE PULSATİL VE NONPULSATİL
PERFÜZYONUN AKUT BÖBREK HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN IL-18 İLE
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ali Aydın

**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

2014
Kocaeli
T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



**KORONER ARTER BYPASS CERRAHİSİNDE PULSATİL VE NONPULSATİL
PERFÜZYONUNUN AKUT BÖBREK HASARI ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN IL-18
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ**

Dr. Ali Aydın

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Şadan YAVUZ

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. K.Turan BERKİ

Etik Kurul Onayı: 08.10.2013

KAEK: 16/6

ÖNSÖZ

Kalp ve damar cerrahisi konusunda bilgi ve deneyimlerini bilimsel bir sorumluluk ve özveriyle bizlere aktaran, yetişmemiz için bilgi, emek ve vaktinden esirgemediği gerekli olanakları sağlayan sevgili hocam Prof. Dr K. Turan Berki'ye

Tüm eğitim sürecinde bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım değerli hocam Prof. Dr. Muhip Kanko'ya

Eğitimim süresince ve tezimin her aşamasında hoşgörü ve iyi niyetiyle, bilgisi ve yardımlarını esirgemeyen, desteğini her zaman hissettiğim tez danışmanım Doç. Dr. Şadan Yavuz'a

Asistanlık eğitimimin son üç yılında bizlerle olan ve cerrahi eğitimime sonsuz desteğini veren Yrd. Doç. Dr. Ersan Özbudak 'a

Asistanlık eğitimim sırasında yardımlarını ve desteklerini esirgemeyen başta Dr. Hüseyin Ağırbaş ve diğer asistan arkadaşlarım olmak üzere, perfüzyonist arkadaşlarıma, servis, kalp damar cerrahisi yoğun bakım ve ameliyathane hemşirelerine

Sabrı, hoşgörüsü, ve sevgisiyle bana her zaman güç veren, sevgili eşim Zeliha'ya sonsuz teşekkür ve saygılarımla...

İÇİNDEKİLER

I SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	1
II ŞEKİLLER DİZİNİ	2
III TABLOLAR DİZİNİ.....	3
1.AMAÇ VE KAPSAM	4
2.GENEL BİLGİLER	
2.1.Koroner arter hastalığı	
2.1.1.Koroner arter hastalığı tanımı, etyolojisi ve kliniği	5
2.1.2.Koroner arter hastalığı tedavisi.....	8
2.2.Koroner arter bypass cerrahisi	
2.2.1.Koroner arter anatomisi.....	9
2.2.2. Koroner venöz dolaşım.....	10
2.2.3. Kalp cerrahisinin tarihçesi.....	10
2.2.4. Koroner arter hastalığının cerrahi endikasyonlar.....	12
2.2.5 Koroner arter cerrahi teknikleri.....	17
2.2.5 Koroner arter cerrahi teknikleri.....	18
2.2.6. Kardiyopulmoner bypassın vücut üzerine etkileri.....	21
2.3. Akut böbrek hasarı	
2.3.1. Akut böbrek hasarının tanımı sınıflandırılması.....	23
2.3.2. Akut böbrek hasarının sınıflandırılması.....	26
2.3.2.1.Prerenal ABH nedenleri.....	26
2.3.2.2. Renal ABH nedenleri.....	27
2.3.2.3. Postrenal ABH nedenleri.....	27
2.3.2.4. Koroner arter cerrahisinde ABH nedenleri.....	28
2.3.3. Akut böbrek hasarı için tanı koydurucu bilinen ve yeni geliştirilen biyobelirteçler.....	28
2.3.3.1. ABH için ideal biyobelirteçlerin özellikleri.....	32
3.GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. İstatistik analizi	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	49

6. SONUÇ	53
7. ÖZET	55
8. ABSTRACT	56
9. KAYNAKLAR	57



I SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ABH: Akut böbrek hasarı
ACE : Anjiotensin konverting enzim
ACT: Aktif pıhtılaşma zamanı
ARB: Anjiotensin reseptör blokeri
BT : Bilgisayarlı tomografi
Cr : Kreatinin
Cx : Sirkumfleks koroner arter
BUN: Kan üre nitrojeni
DM : Diabetus melitus
EF : Ejeksiyon fraksiyonu
EKG : Elektrokardiyogram
EKO: Ekokardiyografi
GFR : Glomerüler filtrasyon hızı
HL : Hiperlipidemi
HT: Hipertansiyon
IL-18: İnterleukin -18
KABG: Koroner arter bypass greft
KAH: Koroner arter hastalığı
KIM 1 : Böbrek hasar molekülü
KPB: Kardiyopulmoner bypass
LAD: Sol ön inen koroner arter
LIMA Sol internal thorasik (mamarial) arter
LMCA: Sol ana koroner arter
MI : Miyokard infarktüsü
NGAL: Nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin
NSAİİ: Nonsterod antienflamatuar ilaçlar
PET : Pozitron emisyon tomografi
PKG : Perkutan koroner girişim
RCA: Sağ koroner arter

II ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.Ekstrakorporeal dolaşım Şeması.

Şekil 2.IL-18 için yapılan Western blot analizi.

Şekil 3. Her bir gruptaki protein havuzuna ait iki boyutlu jel elektroforez (proteom) görüntüleri.



III TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Sınıflama tablosu

Tablo 2: Kanıt düzeyi tablosu

Tablo 3: Akut MI 'da KABG endikasyonları

Tablo 4: Yaşamı tehdit edici ventriküler aritmide KABG endikasyonları

Tablo 5: Başarısız PKG sonrası KABG endikasyonları

Tablo 6: Diğer kardiyak cerrahi girişimlerle birlikte KABG endikasyonları

Tablo 7: Yaşam süresini artırmak için KABG endikasyonları

Tablo 8: Semptomları iyileştirmek için KABG endikasyonları

Tablo 9: RIFLE 'yi oluşturan değerler tablosu

Tablo 10: AKIN değerlerini gösteren tablo

Tablo 11: KDIGO ABH evrelemesi

Tablo 12: ERBP göre ABH evreleri

Tablo 13: Hastaların ameliyat öncesi demografik özellikleri

Tablo 14: Hastaların yandaş hastalık ve geçmiş öyküleri

Tablo 15: Hastaların angiografik olarak hasarlanmış damar sayısı

Tablo 16 :Ameliyat öncesi kullanılan ilaçlar

Tablo 17: ABH açısından kıyaslanan biyomarkırların ameliyat öncesi değerleri

Tablo 18: KABG yapılan damar sayıları

Tablo 19: Hastaların KPB sırasındaki operatif parametreler

Tablo 20: Yoğun bakım takiplerindeki AKG en düşük oksijen saturasyonu

Tablo 21: Postoperatif gruplar arası serum kreatinin değerlerinin karşılaştırılması

Tablo 22: Grup içi serum kreatinin karşılaştırılmasının P değerleri

Tablo 23: Postoperatif 12. saat idrar ve serum IL-18 değerleri

Tablo 24 : Grup içi preoperatif ve postoperatif 12. saat idrar ve serum IL-18 değerlerinin karşılaştırılması.

Tablo 25: Hastaların preoperatif ve postoperatif 12. saatte Western blot ile analize edilmiş IL-18 değerleri.

1.AMAÇ VE KAPSAM

Koroner arter bypass greftleme (KABG) uygulanan hastalarda, akut böbrek hasarı (ABH) gelişmesi sık rastlanan komplikasyonlardan biridir (1). KABG' de uygulanan kardiyopulmoner bypass (KPB) ile vücut kan akımı ekstrakorporeal olarak sağlanır. Ekstrakorporeal dolaşım pulsatil veya pulsatil olmayan akım şeklinde uygulanabilir. Fizyolojik olmayan, ekstrakorporeal dolaşım ABH'na neden olabilmektedir. Ekstrakorporeal dolaşımda uygulanan akım şekillerinden hangisinin dokulara daha az zarar verdiği yıllardır araştırma konusudur. Biz de bu çalışmamızda izole KABG yapılan hastalarda, ABH'nın hangi ekstrakorporeal dolaşım şeklinde daha az olduğunu araştırdık. Çalışmamızda, pulsatil perfüzyon yapılan gruba, pulsatil olmayan perfüzyon yapılan grubu karşılaştırdık. Amacımız ekstrakorporeal dolaşımın oluşturduğu ABH 'nın farklı kan akımlarıyla ilişkisi olup olmadığını tespit etmektir.

Bilindiği gibi ABH yüksek mortalite ve morbidite ile seyreder (1). ABH tanısının erken tespiti ile hastaların diyaliz ihtiyacının en aza indirilmesi amaçlı çalışmalar son yıllarda tüm dünyada artmıştır. Günümüzde ABH tanısında üre, kreatinin (Cr), kreatinin klirensi, kan üre nitrojeni (BUN), fraksiyone sodyum gibi biyobelirteçler kullanılmaktadır. Bu biyobelirteçler anlamlı değer verdiğinde böbrek hasarı ciddi seviyeye ilerlemiş olmaktadır. Bu yüzden ABH için kullanılan bu biyobelirteçlerin yerine, nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neotrophil gelatınale-associatred lipocalin =NGAL), böbrek hasar molekülü (KIM 1 =Kidney Injury Molecule 1) ve İnterleukin -18 (IL-18) gibi yeni erken sonuç veren biyobelirteçler kullanımı üzerinde çalışılmaktadır.

Ayrıca, ameliyat ettiğimiz hastalarda ABH gelişmesini IL-18 ile erken tespit etmenin mümkün olup olmadığını da amaçladık. Çalışmamızın temelini oluşturan IL-18 için immünooloji laboratuvarında idrar ve serum ELIZA ile değerlendirilme yaptık. Diğer yandan klinik araştırma laboratuvarında idrar da Western blot ile IL-18 çalışmasını gerçekleştirdik. Bu çalışmalarımızla IL-18 ile ABH'nın erken tespiti olanaklı mı ve eğer tespit edilebiliyorsa bunun idrarda mı, yoksa serumda mı mümkün olabileceğini de araştırdık.

Çalışmalarımızda idrarda toplam protein havuzunda proteomiks ile proteom değerlendirmesi de yaparak genel proteom üzerindeki değişimini görmek istedik. ABH için farklı laboratuvar teknikleri açısından farklılık olup olmadığını da göstermek istedik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Koroner arter hastalığı

2.1.1.Koroner arter hastalığı tanımı, etyolojisi ve kliniği

Koroner kan akımı yeterli kardiyak fonksiyonları idame ettirmek için gerekli oksijen ve metabolik substratları miyokarda iletir. Kalbi besleyen koroner arterlerin lümeninde daralma yada tam tıkanıklık neticesinde distal kalp kasının kanlanması bozulur. Bu bozulma miyokard dokusunda, iskemiden kas nekrozuna kadar değişen zararlara yol açar. Kalbin çalışması etkilenir. Bu durum kendini klinikte koroner arter hastalığı (KAH) olarak adlandırılan bir dizi kompleks olaylara neden olur.

KAH kendini klinikte; stabil angina, sesiz iskemi, iskemik kalp yetmezliği veya akut koroner sendrom olmak üzere dört farklı şekilde gösterir. Ayrıca akut koroner sendromlar kendi içinde; kararsız angina, ST yükselmez miyokard infarktüsü ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü olmak üzere üç farklı şekilde olabilir (2-3).

Koroner arter hastalığının etyolojisinde, çoğunlukla koroner damarları tutan ateroskleroz mevcuttur. Koroner arterlerin aterosklerozu için ispatlanmış risk faktörleri mevcuttur. Bu risk faktörleri şu şekilde sıralanmıştır (4).

1-Yaş: Erkeklerde 45 yaşın üstü kadınlarda 55 yaşın üstü veya erken menopoz

2-Aile hikayesi

3-Sigara kullanımı

4-Hipertansiyon (HT) : Sistolik basınç 140 mm Hg'nin diastolik basıncın 90 mm Hg 'nin üstünde olması

5-Diabetes melitus (DM)

6-Hiperlipidemi(HL) : Total kolesterolün 200 mg/dl 'nin LDL 'nin 130 mg/dl 'nin üzerinde, HDL 'nin 40 mg/dl 'nin altında olması.

7-Obesite

Koroner arter hastalığında, ateroskleroz dışında da etyoloji mevcuttur. Bu etkenlerde şu başlıklar altında toplanabilir (5).

1-Arteritler: Takayasu, Poliarteritis Nodosa, Sistemik Lupus Eritromatosis, Romatoid Arterit, Ankilozan Spondilit

2-Koroner arter travması: Laserasyon, iyatrojenik, radyasyon

3-Koroner arterlerde duvar kalınlaşması: Mukopolisakkaridozlar (Hurler, Fabry), Amiloidoz, Pseudoksantoma Elasticum, Homosisteinüri, Juvenil intimal skleroz, postpartum ve oral kontraseptif, steroide bağlı intimal hiperplazi, radyasyona bağlı koroner fibrozis

4-Diğer mekanizmalar ile lümen daralması: Spazm, koroner arter diseksiyonu

5-Koroner emboli: Enfektif endokardit, mitral valf prolapsusu, protez kapak, miksoma, sol atrium veya sol ventrikül mural trombüs

6-Konjenital koroner arter anomalileri

7-Miyokardın oksijen arz talebinin bozulması: Aort darlığı, tirotoksikoz, uzamış hipotansiyon, karbonmonoksit zehirlenmesi

Koroner arter hastaları klinik bulgu olarak genellikle retrosternal göğüs ağrısından şikayetçilerdir. Ağrının yeri, inferior iskemilerde epigastriumda hissedilebilir. Bu ağrı; basınç hissi şeklinde olup, sol kolun iç yüzüne, boyuna ve alt çeneye yayılabilir. Ağrılar genellikle efor veya soğuk gibi uyaranlarla oluşur. Bu şekilde klinik gösteren ve nitrogliserinle geçen koroner arter hastalığını stabil angina olarak tanımlamaktayı (2-3).

Koroner arter hastalığı, iskemik kalp yetmezliği oluşturabilir. İskemik kalp yetmezliğinde; nefes darlığı, halsizlik, efor intoleransı, çarpıntı yada baş dönmesi gibi sol kalp yetmezliğine bağlı semptomlar görülebilir(2-3).

Koroner arter hastalığı klinikte kendini akut koroner sendrom olarakta gösterebilir. Bu durum; retrosternal ağrı, miyokard hasarını gösteren EKG değişikliği ve miyokarda özgü kas yıkımını gösteren Troponin yükselmesi ile oluşan klinik tablodur. Bu üç özellik tek başlarına veya birlikte olabilirler .

Klinikte koroner arter hastalığı düşünüldüğünde, tanı ve tedavi için altın standart koroner angiografidir. Koroner angiografi yapılmadan önce de tanı amaçlı invaziv olmayan tetkikler yapılabilir. Bu tetkikler; elektrokardiyogram (EKG), Eforlu EKG, Ekokardiyografi, Pozitron emisyon tomografi (PET), miyokard perfüzyon sintigrafisi ve bilgisayarlı tomografik (BT) angiografidir.

EKG kalbin elektriksel aktivitesini gösterir. KAH'nın tanı konmasında EKG 'nin önemli bir yeri vardır. Bununla beraber, KAH olanların % 10-15 'in EKG bulguları normal olabilmektedir. Bazen de kalp hastalığı olmadan da KAH'da görülen EKG değişiklikleri ortaya çıkabilmektedir. Bu sebeple koroner kalp hastalığı tanısında sadece EKG'ye bağlı kalmamak, klinik ve diğer belirti ve bulguları da, dikkate almak gerekmektedir. Geçici iskemi ve lezyon bulgularının klinikte karşılığı stabil ve stabil olmayan "Angina pectoris"tir. Vakaların çoğunda (% 75 kadar) nöbet dışında EKG normal sınırlardadır. Bu gibi durumlarda yükleme testleri (efor testleri) EKG bulgularının ortaya çıkmasına yardımcı olur.

Angina pectoris'li olan veya olduğu şüphe edilen şahıslarda egzersiz testi miyokard iskemisi meydana getirerek, gerek klinik sendromun ortaya çıkmasına, gerekse de iskemiye bağlı EKG bulgularının tespit edilmesine yardımcı, invazif olmayan bir işlemdir.

Ekokardiyografi (EKO) zararsız, yüksek frekanslı ses dalgalarını kullanarak kalbin ve içindeki kan akımının eş zamanlı, hareketli olarak görüntülenmesi tekniğidir. Ekokardiyografide; Kalp kapakları, kalp kası, kalp boşlukları, kalpten çıkan büyük damarlar ve kalp zarı tetkik edilmektedir. Bu nedenle kalbin incelenmesinde en başta gelen tetkiklerden biridir. EKO, yüzeysel (Transtoraksik=TTE), yemek borusundan girilerek (Transözofajial=TEE), stress, Strain ve Strain Rote EKO olarak uygulanabilir.

KAH nedeniyle kalbin kasılmasında bozukluk oluşabilir. Buna bağlı olarak sol ventrikül disfonksiyonu, reversibl fonksiyon bozukluğu görülebilir. Duvar kalınlığı, canlı miyokard oranı ile direk ilişkilidir. Geçirilmiş MI'a bağlı kalpte değişiklikler tespit edilebilir. Kalp kasında tespit edilen kasılma kusuru, o alanı besleyen koroner damarda sorun olabileceğinin işaretidir. İstirahat ekokardiografisi fonksiyon bozukluğunun oranını doğru olarak tespit etmesine rağmen, akut miyokard infarktüsü sonrası canlılık oranını tespit etmede aynı başarıyı göstermez. Kalpte yeterli kasılma olmadığı alanda canlı doku değerlendirmede stres EKO yapılır. Canlı miyokard alanını değerlendirmek amaçlı Dobutamin veya Dipiridamol ile miyokard dokusunun kanlanması değerlendirilir.

Pozitron emisyon tomografi (PET) Organ ve dokuların fonksiyon ve metabolizmalarındaki değişiklikleri, anatomik detaylarla birlikte gösteren, etkinliği kanıtlanmış bir Nükleer Tıp görüntüleme tekniğidir. Bu yöntemde; Bir şeker türevi olan glikozun pozitron tipi ışın yapan radyoaktif madde (Flor-18) ile işaretlenmiş molekülü (F-18- FDG) hastaya damar yolundan uygulanır. Belli bir süre verilen radyoaktif maddenin tüm vücuda yayılması ve ilgili dokularda tutulması için beklenir (yaklaşık 45-60 dakika). Kamera altına alınan hastanın, toplam 12-20 dk süre içerisinde, tüm vücut bilgisayarlı tomografi ve pozitron emisyon tomografi (PET) görüntüleri üç boyutlu olarak elde edilir. Organ ve dokulardaki normal ve normal dışı metabolik fonksiyon gösteren patolojik alanların üç boyutlu görüntülenmesi sağlanır (6).

Miyokard perfüzyon sintigrafisi yöntemiyle, kalp kasında tutunan radyoizotoplar kullanılarak, kalbin stres ve istirahat durumlarında kanlanması değerlendirilir. Koroner damarlarda sorun olduğunda stres ve istirahat görüntülerinde farklılık meydana gelir ve bu koroner arter hastalığı lehine yorumlanır. Ayrıca daha önceden kalp krizi geçiren ve kalp kasında kalıcı hasar olan hastaların da tanısında faydalıdır (7).

Son yıllarda kullanılmaya başlanan BT angiografi, temelde bilinen bilgisayarlı tomografinin geliştirilmiş ve çözünürlüğü artırılmış şeklidir. Bu şekilde çok kısa sürede koroner damarlar değerlendirilebilmektedir. Fakat halen klasik koroner anjiografinin yerini alamamıştır. BT anjioda damarlarda sorun tespit edildiğinde klasik koroner anjiyo yapılarak kesin tanı konulmalıdır.

Koroner anjiografi halen koroner arter hastalığının tanısında altın standart olarak duruyor. Kasık veya koldan atar damara kateter ile girilir. Kateter koroner arter ağzlarına ilerletilerek kontrast madde verilir. Verilen kontrast ile koroner damarlar görünür hale getirilir. Koroner arterlerin anatomisi, darlıkların şekli, daralmanın oranı tespit edilir. Daha önce bypass olmuş veya stent takılmış damarların da değerlendirilmesi yapılır. Aynı şekilde sadece tanı amaçlı değil tedavi amaçlı olarak da kullanılıyor. Bu durumda elbette uygun vakalarda damar balonla genişletilip, stent konulabiliyor.

2.1.2. Koroner arter hastalığı tedavisi

Günümüzün ciddi sağlık sorunu olan KAH tedavisi için yoğun araştırmalar devam etmekte ve farklı tedavi yöntemleri geliştirilmektedir. KAH tedavisinde öncelik değiştirilebilir risk faktörlerini azaltmaya yöneliktir. Koroner arter hastalığının tedavisinde iki amaç vardır. Birincisi miyokard infarktüsü ve ölümü engelleyerek yaşam süresini uzatmaktır. İkincisi ise angina pectoris dolayısıyla iskemi sıklığını ve şiddetini azaltarak yaşam kalitesini arttırmaktır. Koroner arter hastalığı tedavisi; hastalığın ağırlığına, darlığın yerine ve hastanın genel durumuna göre değişmektedir. KAH tedavisi endikasyonlarına göre medikal ilaç tedavisi, Perkutan Koroner Girişim (PKG) ve Koroner Arter Bypass Greftleme (KABG) cerrahisi olmak üzere uygulama yapılabilir. Bu tedavi şekilleri birbirinden bağımsız veya birlikte uygulanabilir.

Koroner arter hastalığın ilaçla yapılan tedavinin amacı, göğüs ağrısını önlemek, damarları genişletmek ve kalbin oksijen ihtiyacını azaltmaktır. Bu amaçla özellikle nitratlar, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri kullanılmaktadır. Nitratlar, güçlü vazodilatördürler. Kalbin özellikle önyükünü azaltırlar. Anjinadaki etkinlikleri kısmen kalbin yükünü azaltmalarına, kısmen de koroner vazodilatasyona (özellikle kollaterallerin açılmasına) bağlıdır. Beta blokerler, taşikardiye kontrol ederek kalbin diyastolde geçirdiği süreyi, böylece de koroner akımı arttırırlar. Kalbin işini azaltmaları kalbin ihtiyacı olan oksijeni azatır. Böylece hem oksijen sunumunu hem de oksijen tüketimini azaltarak antianjinal etki gösterirler. Kalsiyum kanal blokerleri vazodilatör etkileri özellikle arterler üzerindedir ve

afterloadı azaltırlar. Kalsiyum kanal blokerleri aynı zamanda koroner damarları da dilate ederler. Ayrıca kanın akışkanlığını arttıran ve damarda pıhtı oluşumunu engelleyen ilaçlarla olası kalp krizi riski azaltılır.

Ciltten bir damar yoluyla girilerek koroner damarları açmada kullanılan balon anjioplasti-stent ve diğer işlemlere “perkütan koroner girişim”(PKG) adı verilmektedir.

KAH'nın cerrahi tedavisinin amacı, koroner arter revaskülarizasyonudur. Bu amaçla hastaya daralmış veya tıkanmış damarın ilerisine kan akımı yeni damarlarla sağlanır. KABG, minimal invaziv girişimle, off-pump girişimle veya on-pump girişimlerle olmak üzere değişik tekniklerle yapılabilir.

2.2.Koroner arter bypass cerrahisi

2.2.1.Koroner arter anatomisi

Kalbin kanlanmasını sağlayan damarlar koroner arterlerdir.Koroner arterler, aortadan aldıkları kanı miyokardaki kapiller yatağa taşırlar. Kalbin sağ ve sol olmak üzere iki büyük koroner arteri vardır.

Sağ ve sol koroner arterler karşılıklı aort kapak lifletlerinin arkasından çıkarlar. Orifisleri sık olarak valsalva sinüsünün üst 1/3 'ündedir.Aortik kapağın oblik yerleşiminden dolayı sol koroner arterin orifisi daha yukarıda ve arkadadır.

Sol Ana Koroner Arter (LMCA), sol ana koroner arter, valsalvanın sol sinüsünden anterior - inferioruna ve pulmoner trunkus ile sol atrial appendiks arasında sola doğru seyredir. Tipik olarak 1-2 cm uzunluğundadır.

Sol Ön İnen Koroner Arter (LAD, left anterior desendan), sol ana koroner arterden çıkar. Pulmoner konusun hemen arkasında birinci septal dalını verir. LAD, kalp apeksini dolandıktan sonra 1-2 cm ilerleyerek çatallanma şeklinde sonlanır. LAD ' nin sol ventriküle verdiği yan dallara diagonal arterler adı verilir. Diagonal damarlar yukardan aşağıya doğru isimlendirilir. LAD birçok septal perforatör dallar ile septumun ön 2/3' ünü ve apikal kısmını besler. Diagonal arterler sol ventrikülün önyan bölgesini beslerler. İlk üç diagonal arter cerrahi açıdan önemlidir. Diğerleri çok incedir.

Sirkumfleks Koroner Arter (Cx), sol koroner arterden çıkar. Atrioventriküler oluk boyunca sol atrial appendiks altına doğru bir yol çizer. Seyri boyunca sol ventriküle çeşitli yan dallar verir. Sirkumfleks arter dalları birinci marjinal, ikinci marjinal gibi isimler alır.

Sağ koroner arter (RCA), sağ koroner arter, valsalva sinüsünün sağ ön kısmından çıkar. Atrioventriküler alan boyunca aşağı doğru epikardial yağ dokusu içinde seyreder. Atrioventriküler sulkustan posterior interventriküler sulkusa doğru uzanır ve anjiyografik olarak sol anterior oblik pozisyonda ‘c’ şeklinde görülür (8-9-10).

2.2.2. Koroner venöz dolaşım

Koroner venöz dolaşım postkapiller düzeyde birbirleriyle birleşerek sağ atriuma açılırlar. Koroner venöz dönüşün %75’i koroner venöz sinüs aracılığıyla triküspit kapağın septal lifletine komşu sağ atrium tabanına açılır. Koroner sinüs sol atrioventriküler sulkusun posterior kısmında seyreder. Geri kalan %20’si Tebesian venlerle özellikle kalbin sağ tarafına daha fazla olmakla birlikte dört kardiyak odaya da açılırlar. Geri kalan venöz drenajın %5’ise lenfatik drenaj olarak sağ taraf odalarına açılırlar (8-9-10).

2.2.3. Kalp cerrahisinin tarihçesi

Kalp hastalığı için bilinen en eski tedavi girişimleri M.Ö 1550 yıllarında antik mısır eserlerinde rastlanmaktadır.Yıllar içerisinde değişik yöntemlerle tedaviler uygulanmıştır. Modern anlamda kardiyak cerrahi girişim ilk olarak; 1843 yılında Friedrech Joseph Hilsman tarafından süpüratif perikarditli bir hastada perikardiyal insizyonla drenajını gerçekleştirmiştir.1891 yılında Henry Dalton sol 4. İnterkostal aralıktan girerek perikardiyal laserasyonu tamir etti.

Kalp cerrahisinde dönüm noktası ise, 1896 yılında Dr. Ludwig Rehn’in myokardiyal sütür koymasdır. Bunu takip eden yıllarda tanı amaçlı değerlendirme tekniklerinde gelişmeler olmuştur. Tanı koydurucu gelişmeler sayesinde, 1912 yılında Theodore Tuffier stenotik kalp kapağına girişimde bulunmuştur.1923 yılında Elliyot Cudler mitral stenozunda dilatasyon girişimini gerçekleştirmiştir.

İkinci dünya savaşına kadar geçen sürede birçok araştırma merkezinde yapılan çalışmalar, bilhassa Cournand ve Ranges’in katkılarıyla kalp kateterizasyonu klinik uygulamaya kazandırmıştır. Kalp kateterizasyonu ışığı altında koroner arter hastalığı için Arthur Vineberg 1946, 1950 ve 1951 yıllarında internal mamarian arteri kalbe yönlendirerek myokard kanlanmasını sağlamıştır.(Vineberg prosedürü)

Bigelow 1950 yılında deneysel, Lewis ve Toufic 1952 yılında klinik olarak hipotermiyi uyguladılar.

Kalp cerrahisinde çağ atlatan olay ise, 1953 yılında Jonh Gibbon tarafından kalp-akciğer makinası ile kardiyopulmoner bypassı kalp cerrahisine sokmasıdır.

Melrose 1955 yılında potasyumlu kordiyoplejik uygulayarak kardiyok arresti gerçekleştirdi. Aynı zamanda aortaya corss klemp koyup aort köküne kordiyopleji vererek kardiyak arrest gerçekleştirdi.

Bu teknik gelişmeler sonrasında 1953 yılında Gardon Murray sol anterior desending arterin hasta segmentine mammarial arteri anostomoz yaptı. Aynı yıl içinde Sydney Smith, bacadan safen ven çıkararak, aortadan direct miyokard içine greft olarak kullandı. Safen venin reverse anastomozu 1962 yılında Sabiston tarafından gerçekleştirilmiştir.

1958 yılında Sones ve Shirey ilk defa koroner arter tıkanıklığını gösteren koroner anjiyografiyi tıp tarihine kattı. Bu tarihten sonra medial sternotomi minimal invaziv girişim, on-pump, of pump (beating head) şeklinde by-pass teknikleri geliştirildi. Modern anlamda koroner arter cerrahisi 1967-1968 yıllarında gerçekleştirilmiştir.

Türkiye’de modern kalp cerrahisinin ilk adımları kapalı mitral komissürotomi ile başladı. 1953 ve 1954 yıllarında İstanbul’da Dr. Nihat Dorken ve Dr. Fahri Arel, Ankara’da Dr. Orhan Mumim ve Dr. Hilmi Akın, kalp cerrahisinin öncülüğünü yaptılar. Türkiye’de ekstrakorporeal dolaşım kullanılarak ilk açık kalp cerrahisi 1960 yılında Hacettepe Üniversitesinde Dr. Mehmet Tekdoğan tarafından gerçekleştirilmiştir. Seri halinde açık kalp cerrahisi Dr. Aydın Aytaç tarafından Hacettepe Üniversitesi çocuk hastalıkları bölümünde 1962 yılında başlatılmıştır.

İstanbul’da 1963 yılında Haydarpaşa göğüs cerrahisi merkezinde İngiliz doktorlar Wooler, Nixon ve Grimshow ile birlikte, Dr. Siyami Ersek ve Dr. Kemal Beyazıt tarafından açık kalp cerrahisinin temelleri atılmıştır.

Türkiye’de ilk defa 1974’de Dr. Aydın Aytaç tarafından safen ven kullanılarak koroner by-pass gerçekleştirilmiştir.

2.2.4. Koroner arter hastalığının cerrahi endikasyonları

Koroner arter hastalığında cerrahi kararı verilmesinde koroner arterlerin darlık oranları önemlidir. Sol ana koroner arter için kritik darlık oranı %50 ve üstüdür. Diğer koroner arterler için ise %70 ve üzeridir.

Koroner arter cerrahisi yapılacak hastalar uluslararası belirlenen sınıflama ve kanıt düzeyine göre değerlendirilir. Burada kullandığımız endikasyonları Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association =AHA) tarafından 2014 yılına ait kılavuzundan kaynak olarak değerlendirdik.

SINIFLAMA

Tablo1. Sınıflama tablosu

SINIF	TANIM
Sınıf I	Kanıt ve/veya genel Kabul olmuş;tedavi fayda>>>risk veya girişimin etkin ve faydalı olduğudur.
Sınıf II	Uygulanan tedavi veya girişimin etkin ve faydalı olduğu konusunda farklı fikirler ve/veya çelişen kanıtlar vardır.
Sınıf IIa	Kanıt/fikir uygulamanın etkin ve faydalı olduğu yönündedir.
Sınıf IIb	Etkinlik ve faydayı gösteren daha az kanıt ve fikir vardır.
Sınıf III	Kanıtlar veya genel kabul ,uygulanan tedavi veya girişimin etkin ve faydalı olmadığı ve bazı durumlarda zararlı bile olabileceği yönündedir.

KANIT DÜZEYİ

Tablo 2. Kanıt düzeyi tablosu

Kanıt düzeyi A KD:A	Veriler birden çok randomize klinik çalışma veya meta-analizden elde edilmiştir.
------------------------	--

Kanıt düzeyi B KD:B	Veriler bir randomize klinik çalışma veya geniş randomize olmayan çalışmalardan elde edilmiştir.
------------------------	--

Kanıt düzeyi C KD:C	Uzmanların fikir birliği ve/veya küçük çalışmalar,retrospektif çalışmalar, kayıtlardan elde edilen bilgilerdir.
------------------------	---

KAH mevcudiyetinde cerrahi endikasyonlar, hastaların içinde bulunduğu klinik duruma göre değerlendirilir. Bu klinik durumlar; akut MI, yaşamı tehdit edici ventriküler aritmiler, başarısız PKG sonrası, diğer kardiyak girişimlerle beraber, yaşam süresini artırmak ve semptomları iyileştirmek olarak tanımlanmıştır. Bu başlıklar altında KABG endikasyonları aşağıdaki şekilde kısaca tablolar halinde belirtilmiştir

Tablo 3. Akut MI ‘da koroner arter cerrahisinin endikasyonları

Sınıf I Acil KD:B	Üç durum beraberse 1-PKG başarısız veya yapılamıyorsa 2-KABG için uygun anatomi 3-İstirahat halinde belirgin iskemi ve/veya medikal tedaviye dirençli hemodinamik instabilite
Sınıf I Acil KD:B	Postinfarkt mekanik komplikasyon (ventrikül septal rüptüre,papiller kas infarktüsü ve/veya rüptüre sonrası mitral yetmezliği, serbest duvar rüptürü) tamiri için operasyona alınan hastalar
Sınıf I Acil KD:B	Kardiak şokta KABG için uygun anatomi varlığında; MI-Kardiyak şok veya MI-KABG arasındaki süreye bakılmaksızın
Sınıf I Acil KD:B	%50 ve üzerinde sol ana koroner arter darlığı ve/veya üç damar hastalığı olan hastalarda iskemik kökenli olduğu düşünülen yaşamı tehdit edici aritmi
Sınıf IIa KD:B	Çok damar hastalığı olan, ST segment elivasyonu ile MI sonrası ilk 48 saat içinde tekrarlayan angina veya MI
Sınıf II a KD:B	75 yaş üzeri ST segment elivasyonu veya sol dal bloğu mevcut, revaskülarizasyona uygun, MI-Kardiyak şok arasındaki süreye bakılmaksızın; KABG ile erken revaskülarizasyon
Sınıf III KD:C	Dirençli angina, canlı miyokard alanı azalan stabil hemodinamide acil KABG
Sınıf III KD:C	Başarılı epikardiyal reperfüzyon, başarısız mikrovasküler reperfüzyonda acil KABG

Tablo 3.Yaşamı tehdit edici ventriküler aritmide KABG endikasyonları

Sınıf I KD:B	Ani kardiak ölüm nedeniyle resülte edilmiş veya belirgin koroner arter hastalığı (%50 ve üzeri sol ana koroner arter darlığı ve/veya %70 ve üzeri darlığı olan 1,2 veya 3 koroner arter)sebebi olduğu düşünülen ventriküler taşikardisi olan ve miyokard iskemisi devam eden hastalarda KABG
Sınıf III KD:C Zararlı	Skar dokusu olan ventriküler taşikardi ve iskemi bulgusu olmayan hastalarda KABG

Tablo 4. Başarısız PKG sonrası koroner arter cerrahisinin endikasyonları

Sınıf I KD:B	Başarısız PKG sonrası devam eden iskemi veya sağlam miyokard dokusunu besleyen koroner arterlerde tıkanma ihtimali
Sınıf I KD:B	Başarısız PKG sonrası pıhtılaşma sistemi bozukluğu ve önceden sternotomi olmaması halinde hemodinamik stabilizasyonu sağlamak için
Sınıf IIa KD:C Uygun	Başarısız PKG sonrası kritik bir anatomic bölgedeki yabancı cisimin (kırılmış kılavuz tel veya stend) çıkarılması
Sınıf IIa KD:C Düşünülebilir	Başarısız PKG sonrası önceden sternotomisi olan hastalar
Sınıf III KD:C Zararlı	Başarısız PKG sonrası iskemi ve oklüzyon tehlikesi olmaması

Tablo 6. Diğer kardiyak cerrahi girişimlerle birlikte KABG endikasyonları

Sınıf I KD:C	Koroner cerrahisi dışı kardiyak cerrahi yapılacak hastalarda; %50 ve üstü sol ana koroner veya %70 ve üstü diğer major koroner arter darlığı olması
Sınıf II a KD:C	Koroner cerrahi dışında kardiyak cerrahi yapılacak hastada sol ana koroner arter dışında %50 ve üzeri darlık olması

Koroner arter hastalığında revaskülarizasyon iki temel amaç için yapılır. Bunlarda yaşam süresini uzatmak ve semptomları azaltmaktır.

Tablo7.Yaşam süresini artırmak için KABG endikasyonları

Sınıf I KD:B	%50 ve üzeri sol ana koroner arter darlığı
Sınıf I KD:B	LAD proksimal lezyon var yada yok ciddi üç dammar darlığı
Sınıf I KD:B	Proksimal LAD darlığı ile birlikte bir diğer major koroner arter ciddi darlığı
Sınıf I KD:B	Major bir koroner arterde ciddi darlığın yarattığı iskemi kökenli olduğu düşünülen ventriküler taşikardi sonucu resüsite edilmiş hastalar
Sınıf II a KD:B	Ciddi iki dammar hastalığı ile geniş miyokardiyal iskemi veya canlı miyokard dokusunds geniş bir alanı besleyen hedef damar hastalığında
Sınıf II a KD:B	Hafif orta sol ventrikül sistolik disfonksiyon ile canlı miyokard varlığında ;ciddi çok damar hastalığı veya proksimal LAD darlığı
Sınıf IIb KD:C	Proksimal LAD ‘yi içermeyen ve yaygın iskeminin olmadığı ciddi iki major koroner arter darlığında
Sınıf IIb KD:B	Ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonu mevcudiyetinde stabil iskemik kalp hastalığında yaşamı uzatmak için canlı miyokard olsun veya olmasın
Sınıf IIb KD:B	Non invaziv testlerde geniş ön duvar iskemisi
Sınıf III KD:B	Anatomik(sol ana koroner arterde%50 ve üzeri diğer koroner arterlerde %70 ve üzeri darlık)veya fonksiyonel (FFR>0.80)olarak ciddi olmayan non invaziv tetkiklerde iskeminin hafif veya olmaması
Sınıf III KD:B	Stabil iskemik kalp hastalığında ;sol sirkumfleks veya sağ koroner arteri içeren bir yada daha fazla koroner areter darlığı

Tablo 8.Semptomları iyileştirmek için KABG endikasyonları

Sınıf I KD:A	Uygun medical tedavi altında anginası devam eden bir veya daha fazla ciddi koroner arter darlığı olan
Sınıf II a KD:C	Bir veya daha fazla ciddi koroner darlığı olan ; uygun medical tedavinin ilaca bağlı kontrendikasyonu, yan etkileri veya hasta tercihi nedeniyle uygulanamadığı ,anginası devam eden hasta
Sınıf II a KD:C	Önceden CABG olmuş,iskemi ile beraber bir veya daha fazla ciddi koroner arter darlığı olan ve uygun medical tedavi altında anginası devam eden hasta
Sınıf II a KD:B	Proksimal LAD lezyonu var veya yok kompleks üç damar hastalıklarında (SYNTAX skoru 22’nin üzerinde)
Sınıf II b KD:C	Önceden CABG olmuş bir veya daha fazla damar hastalığı olan PKG’e uygun olmayan ve uygun medkal tedaviye rağmen anginası olan hasta
Sınıf III KD:C	Anatomik (%50 ve üzeri sol ana koroner arter darlığı veya %70 ve üzeri sol ana koroner arter dışında koroner arter darlığı) veya fizyolojik(FFR>0.80)sınırlara ulaşmamış durum

2.2.5 Koroner arter cerrahi teknikleri

Koroner arter cerrahisi günümüzde minimal invaziv, on pomp ve off pomp cerrahi teknikleri olarak değişik şekillerde icra edilebilmektedir.

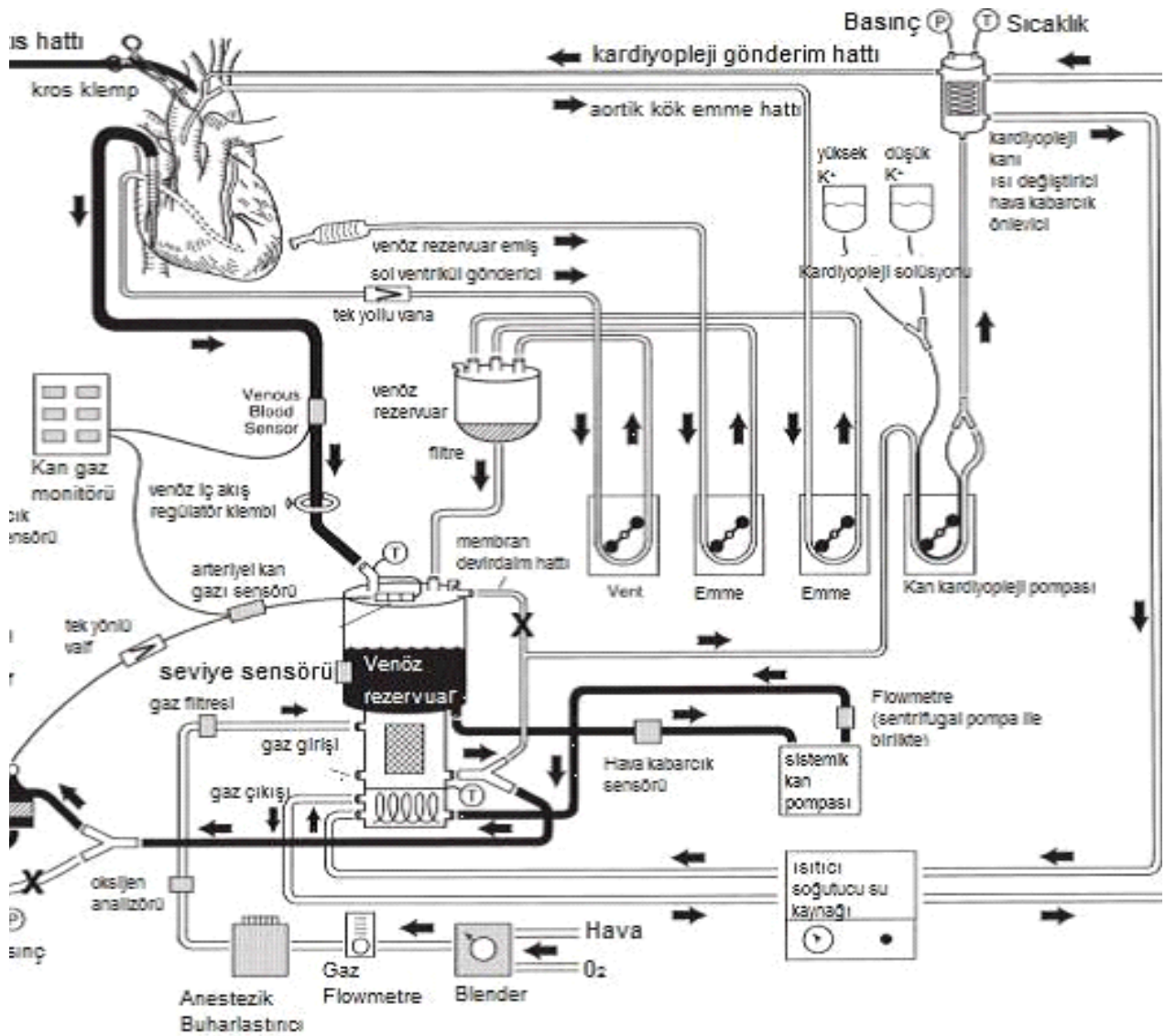
Minimal invaziv teknikle yapılan koroner arter bypass da tüm koroner arter anastomozları atan kalpte, kardiopulmoner bypassa girilmeden gerçekleştirilir. Sol inter thorasik (mamarial) arter(LIMA)minimal torakotomiyle veya video yardımıyla torokoskopik cerrahiyle (video assisted thoracoscopic surgery =VATS) çıkarılır. LIMA disseksiyonuna 6. veya 7. interkostal aralık hizasından başlanır. LIMA yan dalları elektrokoter ile koterize edilir. LIMA serbestleştirildikten sonra, sol 4. interkostal aralıktan 4-6 cm uzunluğunda bir kesi ile ön mini torakotomi yapıp toraks ekatörü yerleştirilir. Perikard LAD üzerine denk gelecek şekilde açılarak askı sütürleri konulur. Koroner arter anastomozu gerçekleştirilir. Koroner anastomozla başlamadan önce bolus heparin ile aktif pıhtılaşma zamanı (Activated Clotting Time= ACT) 200 saniyeyi aşacak şekilde heparinizasyon yapılır. Beta bloker veya kalsiyum antagonistleri kullanılarak kalp atım hızı dakikada 40-60 arasında olacak şekilde medikasyon yapılır(11).

Atan kalpte koroner arter cerrahisi uygulamasında mediyan sternotomi yapılır. LIMA göğüs duvarından ayrılır. Kullanılacak safen ven greftleri hazırlanır. Perikard orta hattan açılır ve asılır. ACT 250 saniyenin üzerinde olacak şekilde heparinize edilir. Distal anastomozlar yapılırken miyokard yüzeyinin kısmi hareketsizleştirilmesi için stabilizatörler kullanılır. Hasta kanüle edilip kardiopulmoner bypass uygulaması yapılmaz. Beta bloker veya kalsiyum antagonistleri kullanılarak kalp atım hızı dakikada 40-60 arasında olacak şekilde medikasyon yapılır. Distal anastomozlar gerçekleştirildikten sonra, proksimal anastomozlar yan klemp ile yapılır. Tüm anastomozlar çalışan kalpte yapılır (12).

Günümüzde en yaygın yapılan KABG, KPB'la yapılandır. Burada standart mediyan sternotomi sonrası koroner bypassda kullanılacak intramamarial arterler İMA ve safen ven greftleri hazırlanır. Sistemik heparin uygulanarak arteriyel ve venöz kanülasyon yapılır. Kalp durdurularak, kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerlerin gaz değişim görevinin geçici olarak hastanın vücut dışında kalp akciğer makinası olarak isimlendirilen cihaz tarafından sağlanır. Böylece duran kalbe uğramadan gelen venöz kan, devreler ile arteriyel kan olarak vücuda geri verilir.Vücut dışında bu kan dolaşım olayına KPB denir.

2.2.6 Kardiyopulmoner bypass

KPB sırasında ekstrakorporeal dolaşımı sağlayan makinaya, perfüzyon makinası denir. Perfüzyon makinası, bir yada iki venöz kanülü içeren bir venöz hat, bir venöz rezervuar, bir oksijenerator, bir ısı değiştirici, bir pompa, bir arteriyel filtre ve bir arteriyel kanüle bağlı arteriyel hat içerir. Sistem tümüyle biyolojik uyumlu materyelden yapıldır (13).



Şekil 1. Ekstrakorporeal dolaşım şeması (14)

KPB'da ekstrakorporeal dolaşım denilen bu sistemde, yapılacak cerrahinin gerekliliğine ve cerrahin tercihinine göre, superior vena cava ve inferior vena cavaya ayrı ayrı iki venöz kanül veya sağ atriuma tek iki aşamalı venöz kanül yerleştirilir. Venöz kanüller, femoral, iliak veya juguler ven yoluyla da yerleştirilebilir. Kalbe gelen kan bu kanüllere bağlanan hat vasıtasıyla, yer çekimi etkisiyle venöz rezervuarda toplanır. Venöz rezervuar 3-5 litre kapasiteli, yumuşak polivinil ya da sert hard-shell haznelerdir. Çıkış açıklığı tabanında yer alır. Böylece düşük hacimde yüksek akım hızları elde edilir. Toplanan kan, pompa başlığı sayesinde oksijenatöre yönlendirilir. Soğutularak veya ısıtılarak, bir filtreden geçirilerek genelde asenden aorta konulan bir arteriyel kanül ile hastaya geri verilir. Böylece duran kalbe uğramadan gelen venöz kan, kardiyopulmoner bypass devreleriyle arteriyel kan olarak vücuda geri verilir. Perfüzyon sırasında santral venöz basınç 5-10 mmHg arasında tutulmalıdır. Aksi takdirde negatif basınç ince duvarlı venlerin kanüle yapışıp akıma engel olmasına neden olur.

Venöz kan, sistemin akciğerleri görevi gören oksijenatör sayesinde oksijenlenir. Oksijenatörler, membran ve bubble (kabarcık) oksijenatörler olmak üzere iki çeşittir. Membran oksijenatörde, mikroporlu bir membrane mevcuttur. Bu membran kanı ve gazı birbirinden ayırır. Oksijen plazma içinde zor difüze olduğu için kanın çok geniş bir alana yayılması gerekir. Bu alan 2-5.4 metrekare bir alandır. Karbondioksit ise plazmaya kolaylıkla geçer. İnce kan tabakası ve geniş membrane yüzeyi, kan akımına belli bir direnç oluşturur. Bu nedenle pompa, sistemde oksijenatörün öncesine yerleştirilir.

Kardiopulmoner bypass sırasında vücut ısısının kontrolü önemlidir. Vücut ısısı, metabolizmayı kontrol eder. Metabolizmayı yavaşlatmak amaçlı kardiopulmoner bypass sırasında vücut ısısı dışardan ayarlanır. Vücut ısısı nazofaringeal, rectal veya mesane ısısı olarak monitorize edilir. Isı değiştiricinin içinde su 2-42 santigrad derecede dolaşır. 42 santigrad derecenin üzerindeki ısıda proteinler denature olur. Soğuma, ısınmadan daha hızlı olabilir. Soğuma sırasında 30 ile 37 santigrad derece arasında nasofarengal ısı dakikada 0.7-1.5 santigrad derece düşülür. Isınma sırasında ısı dakikada 0.2-0.5 santigrad derece yükseltilir.

KPB sırasında ekstrakorporeal dolaşımı sağlamak amaçlı, kalp yerine kanı hareket ettiren pompa mevcuttur. Pompa, sentrifugal, impeller ve roller tipte olabilir. Roller pompa düşük amplitüdü, sinusoidal bir basınç trasesi ortaya çıkarır. Sentrifugal ve impeller pompalar hızla dönen konsentrik koniler ya da bıçaklar yardımıyla çalışırlar. Santrifugal pompalarda debi çıkan hattaki basınçla orantılıdır. Bu nedenle elektromanyetik akım ölçer ile devamlı izlenmelidir. Santrifugal ve impeller pompalar devamlı non pulsatil bir akım sağlarlar.

Ekstrakorporeal dolaşımında, sistemdeki partikülleri ve gaz embollilerini yakalamak için kan filtreleri mevcuttur. Nylon ya da polyesterden yapılan bu filtreler 20-43 mikronluk porlar

içerir. Yüzey alanı 600-900 cm² kadardır. Dakikada 7 litre gibi yüksek debilerde 30 mmHg kadar yüksek basınç gradienti yaratabilirler.

Ekstrakorporeal dolaşımında, oksijen içeriği artırılmış, karbondioksiti azaltılmış kan arteriyel hat ve kanül ile vücuda geri verilir. Arteriyel kanül genellikle asenden aortaya, sağ brakiosefalik trunkusun hemen proksimaline yerleştirilir. Ancak arteriyel sistemde yeterli büyüklükteki herhangi bir artere konması mümkündür. Alternatif arteriyel kanülasyon sahaları; femoral iliak, aksiller arterler, desenden thorasik ya da abdominal aort olabilir.

Ameliyat sahasındaki kan, kardiyotomi emme sistemi ile perfüzyon sistemine geri dönmesi sağlanır. Aspiratör sisteminin emdiği kan ile perfüzyondaki kanın vasfı aynı değildir. Emilen kan filter edilerek sisteme verilir.

Ekstrakorporeal dolaşım sırasında, kasılmayan, gevşemiş bir kalbin dekompresyonu, ventriküler distansiyonu önlemek için sol ventrikül çeşitli tekniklerle dekompanse edilir. Sağ superior pulmoner ven ile sol atriumun birleştiği yer, aortun arkasındaki sol atrium tavanı, sol ventrikül apeksi ya da pulmoner arter vent kanülasyon sahası olarak seçilebilir.

KPB sırasında kalbi durdurmak ve miyokardı korumak için çeşitli metodlar kullanılır. Bunlar cerrahinin tipine ve cerrahın tercihinə göre değişir. Antegrad olarak, kross klempin proksimaline konan kanül ile 20 dakikalık aralarla koroner ostiumlara ya da retrograde olarak, sağ atriumdan yerleştirilen ve koroner sinüslere uzatılan kanül ile devamlı olarak kardiyopleji verilir. Bu iki yöntem tek başlarına veya birlikte kullanılabilir. En sık kullanılan kardiyopleji, soğuk, potasyum ile zenginleştirilmiş kan yada kristaloiddir. Kardiyopleji uygulanırken sıcaklık, basınç ve akım monitörize edilir.

KPB öncesi perfüzyon makinesi hazırlanır. Sistem kristolooid solüsyonlarla prime edilir. Perfüzyon makinesi birkaç dakika çalıştırılarak hava kabarcıkları ve emboliler sistemden temizlenir. Erişkin için sisteme 2 litre genellikle dengeli tuz solüsyonu konarak prime yapılır. Pahalı olmasından dolayı plazma ya da albumin nadiren tercih edilir. Hasta anemik olmadıkça prime kan ilave edilmez. KPB başladığında akışkanlık için hemotokrit %20-25 arasında tutulur.

Prime sıvısı; 1200 cc ısolYTE S, 150 cc (0.5 gr/Kg) %20 mannitol, 5000 IU heparin, hastanın alerjisi yoksa 1 gr birinci kuşak sefalosporin içerir. Ayrıca hastanın hemotokrit değeri %32'nin altında ise bir ünite tam kan veya eritrosit süspansiyonu ilave edilip ısolYTE S miktarı 400 cc azaltılır.

Normotermik şartlarda oksijen tüketimi 80-120 ml/dk/m² dir. 37 santigrade derecede 2.2 litre/dk/m² akım metabolik ihtiyaçları karşılaması için yeterlidir. Hipotermi metabolik ihtiyaçları azaltır ve 2.2 litre/dk/m² den daha düşük akım hızlarına imkan verir. Normotermik

kardiyopulmoner bypass sırasında ortalama kan basıncı 50-70 mm Hg tutulur. Orta derecede hipotermi ile 45 mmHg ortalama basınç güvenlidir.

KPB' da pıhtı oluşması önlenmelidir. Bu amaçla antikoagulan uygulaması yapılır. Antikoagulasyon için heparin kullanılır. Heparin antikoagulasyon etkisini antitrombin 3 ile gösterir. Heparin kiloya 100- 300 IU olacak şekilde uygulanmasına rağmen önemli olan biyolojik etkinliğidir. Heparinin etkinliği indirek bir gösterge olan ACT (Activated Clotting Time=aktif pıhtılaşma zamanı) ile takip edilir. ACT değeri KPB öncesi 480 saniyenin üzerinde olmalıdır. Ayrıca her 30 dakikada bir kontrol edilerek, eksikse heparin ilave edilmelidir. Kardiyopulmoner bypass sonlandırılıp arteriyal ve venöz kanüller çıkarıldıktan sonra heparinin etkisi protamin ile nötralize edilir.

Kardiyopulmoner bypass sayesinde hareketsiz ve kansız bir sahada çalışma sağlanmış olur. Bu ortamda hazırlanmış bypass greftleri ile önce distal daha sonra proksimal anastomozlar gerçekleştirilir.

2.2.6. Kardiyopulmoner bypassın vücut üzerine etkileri

Koroner arter bypass cerrahisi sırasında uygulanan KPB kısmen ya da tamamen geçici veya kalıcı insan fizyolojisinde değişikliklere sebep olur. Bunun başlıca nedeni ekstrakorporeal dolaşım ile kanın içinde dolaştığı endotelial olmayan yüzeyin, retikuloendotelial sistem fonksiyonlarını etkilemesidir (15).

Normal insan vücudunda inflamasyon yanıtı, infeksiyon ve çeşitli zararlı etkenlere karşı gelişen hücrel ve hormonal immün sistemi içeren kompleks, koruyucu bir mekanizmadır. Bu yanıtta immün sistem dışında, trombin, kompleman sistemi, sitokinler, nötrofiller, adezyon molekülleri ve diğer inflamasyon mediyatörlerin aktiflenmesi ve birbirleriyle etkileşmesi önemli rol oynar. Koagülasyon mekanizması, kompleman, fibrinolitik sistem, kinin-kalikrein kaskadını içeren 'Humoral Amplifikasyon Sistemi' olarak adlandırılan hemostazın sağlanmasında temeldir. Bu sistemler zinciri KPB sonrası gelişen inflamatuvar yanıtı oluşturur. Bu inflamatuvar yanıt, ekstrasellüler sıvı artışı, mikrovasküler permeabilite artışı, endotel hasarı, lökositoz, trombosit fonksiyon bozukluğu, koagülopati ve ateşle karakterize olup perfüzyon sonrası sendromu denir (16). Bu inflamatuvar yanıt başta akciğerler olmak üzere, kalp, beyin, böbrek, gastrointestinal sistem gibi birçok organ üzerine istenmeyen etkilere sebep olur (17).

Ekstakorporeal dolaşım sonrası görülen mortalite ve morbidite oranlarını belirleyen en önemli etken ameliyat öncesi miyokard hasarıdır. Kalp KPB altındayken diğer tüm organlara

olduğu gibi mikroembolilere, proteaz ve kimyasal sitotoksinlere, aktive olmuş nötrofil ve monositlere, bölgesel hipoperfüzyona maruz kalır. Koroner kan akımı kesildiğinde kalbin bir miktar “stunning” gelişimine, iskemi sonrası kan akımı sağlandığında da bir miktar reperfüzyon hasarına uğraması kaçınılmazdır. KPB süresince, anormal perfüzyon kompozisyonu, persistan ventriküler fibrilasyon, yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküller kollaps, koroner emboli, katekolaminlerin salınımı, aortik kross klemp, reperfüzyon hasarı miyokard hasarının başlıca nedenleridir.

Koroner arter bypass cerrahisi sonrası görülen nörolojik bozukluklar Tip I ve Tip II olmak üzere iki ana başlık altında toplanmıştır. Tip I %3-6, tip II komplikasyonlar ise % 60 oranında gözlemlenmektedir. TİP I komplikasyonlar, inme veya hipoksik ensefalopatiye bağlı ölüm, ölümle sonuçlanmayan yeni inme, geçici iskemik strok, stupor ve komadır. TipII komplikasyonları ise entelektüel bozukluk, konfüzyon , ajitasyon, oryantasyon bozukluğu, bellek kusuru ve fokal hasar olmaksızın oluşan nöbetlerden oluşmaktadır. TipI komplikasyonların nedeni daha çok büyük embolik olaylar ve hipoksi iken Tip II komplikasyonların nedeni mikroembolizasyon ve sistemik inflamatuvar reaksiyonlardır (18).

KPB akciğer problemleri oluşmasına neden olur (19). Koroner arter cerrahisinden sonar en sık görülen akciğer komplikasyonunu %70 ile atalektazi oluşturur (20). KPB sırasında, akciğer perfüze olmaz ve fonksiyonel rezüdiel kapasitesinin azalmasına neden olur (21). Akciğerler KPB sonunda tekrar genişlediğinde, çeşitli derecelerde pulmoner atalektazi alanları kalabilir. Ayrıca KPB sırasında akciğer yüzeyel gerilim ve sürfaktan miktarının azaldığı gözlenmiştir (22-23). KPB sırasında pozitif basınçlı ventilasyon, pulmoner kompliansı azaltmakta olup, KPB sonunda intrapulmoner şantı artırdığı bilinmektedir (24).KPB sırasında kalp sol alt lob üzerinde kalması, plevral boşluğa kan ve sıvı girerek akciğeri sıkıştırması mekanik atalektazi gelişimine katkı sağlar (25). KPB’ın akciğerler üzerine etkisi asıl olarak kompleman aktivasyonu ile olmaktadır. Aktif nötrofiller, pulmoner vasküler permabilityyi artırıp, pulmoner ödem gelişmesine yol açarlar.(26)

KPB sonrası, gastrointestinal sistem komplikasyonları gelişmesinde kan akımı azalması ve mikroemboliler sorumlu tutulur. Gastrointestinal sistemde görülen başlıca komplikasyonlar kanama, mesenter iskemi, intestinal obstrüksüyon ve pankreatitdir. Komplikasyon görülme sıklığı yaş, uzamış kross klemp süresi, düşük kardiyak out-put ile orantılı artar (27).

KPB sonrası vücutta çeşitli stress hormonları ve vazoaktif maddelerin artışı görülür. Öncelikle insulin, renin ve prostoglandinlerin salınımı etkilenir. Bu hormonlar katekolamin

salınımına neden olurlar. KPB boyunca hipoglisemi görülür (28). Ayrıca tiroid hormonlarının dönüşümü etkilenir ve serbest T3 seviyesi düşer (29).

KPB sonrası plazma protein sistemleri ve kanın şekili elamanlarında çeşitli değişiklikler saptanır. Ekstrakorporeal dolaşım boyunca trombositler aktive olurlar. Trombositlerin diskoid yapıları bozulur, agregasyona uğrarlar, içlerindeki alfa granülleri salarlar. Alfa granüller kemotaksise, koagülasyona ve kapiler permabilite artışına neden olurlar. Tromboksan A2 sentezi ve salınımı da trombositler tarafından olur. Sonuçta trombosit sayısı %30-50 oranında düşer(30). Lenfosit sayısı düşer. İmmunglobinlerin sentezinde değişiklik olur. B-lenfosit hücrelerinde fagositoz yeteneğinde azalma olur. Bunlarda ameliyat sonrası erken dönemde infeksiyon riskini artırır.

KABG böbrek hasarı gelişimi açısından risk içerir. Koroner arter cerrahisinde, ekstrakorporeal dolaşım uygulanması ve hemodinamik dengesizlik mevcuttur. KPB'in etkisi ile dolaşımdaki katekolaminler ve inflamatuvar mediyatörler artar. KPB böbreklerde makro ve mikro embolik olayların olmasına neden olabilir (31). Ekstrakorporeal dolaşım nedeniyle hasarlanan eritrositler hemolize uğrar. KPB sırasında meydana gelen eritrosit hemolizi sonucu açığa çıkan serbest hemoglobin tubulus hücrelerinde çökerek metabolizmalarını ve fonksiyonlarını bozarak, böbrekler üzerinde hasara yol açabilirler (32).

Kardiyopulmoner bypass sırasında vücut kan akımı, hipotansiyon, hipotermiye ve vazokonstriksiyona bağlı olarak bozulur. Vücut kan akımının bozulması böbreklerde vasküler direnç artmasına neden olarak, böbrek kan akımının %25-75 oranında azalmasına neden olur (33). Kan akımındaki bu düşüş glomerüler filtrasyonu bozar.

KABG sonrasında, böbrek fonksiyon bozukluğu yaklaşık olarak %30 oranında gelişir. Serum kreatinin değerinin 2.5 mg/dl'nin üzerine çıktığı ciddi böbrek fonksiyon bozukluğu oranı%7dir. Diyaliz ihtiyacı gerektiren böbrek hasarı oranı ise %1-5 arasındadır (32).

2.3. Akut böbrek hasarı

2.3.1. Akut böbrek hasarının tanımı sınıflandırılması

ABH, böbrekte oluşan ani fonksiyon kaybına bağlı olarak üre ve diğer azotlu atık maddelerin vücuttan atılmaması, hücre dışı sıvı hacminin artması ve elektrolit dengesinin bozulmasıyla sonuçlanan klinik bir tablodur. Akut böbrek hasarı klinikte, serum kreatinin düzeyi ve idrar miktarını içeren iki ana parametreye göre tanımlanmaktadır. Bugüne kadar ABH tıbbi literatürde otuzdan fazla tanımı yapılmıştır. Tanımlamalardaki farklılıklar

çalışmaların değerlendirilmesi ve birbirleri ile kıyaslanmalarında güçlükler doğurduğundan, akut diyaliz kalite girişim gurubu (Acute Dialysis Quality Initiative Group, ADQI) tarafından akut böbrek hasarı (Acute Kidney Injury=AKI=ABH) tanımlaması yapılmıştır(34). Bu tanımlama ABH şiddetine göre yapılmıştır. RIFLE terimi hasar seviyesini oluşturan İngilizce kelimelerin ilk harflerinden oluşmuştur.Yani risk (**R**isk), hasar (**I**njury), yetmezlik (**F**ailure) ve kayıp (**L**oss), son dönem böbrek hastalığı (**E**nd stage renal disease, ESRD). RIFLE sınıflaması en hafif böbrek hasarından son dönem böbrek yetmezliğine kadar geniş bir yelpaze içinde, her evrede böbrek yetmezliğini değerlendirme olanağı tanımaktadır (35-36-37-38). Ayrıca RIFLE kriterleri ile yapılan tanımlamanın mortalite ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir. RIFLE kriterleri tanımlandıktan sonraki dönemlerde bu kriterlerde değişiklikler yapılmıştır. Böbrek hasarlarını değerlendirmek amaçlı yıllar içinde RIFLE (2004yılında), AKIN(2007 yılında), KDIGO VE ERBP(2012 yılında), ADQI(2013 yılında) kriterleri oluşturulmuştur.

RIFLE kriterinde kreatinin, glomerüler filtrasyon hızı (GFR) ve idrar çıkışı miktarı temel parametere olarak alınmıştır.

Tablo 9. RIFLE değerlerini oluşturan tablo.

Sınıf	GFH kriteri	İdrar çıkışı kriteri
R - Risk	Kreatinin artışı 1,5 kat ya da GFH azalması > % 25	< 0,5 ml/kg/sa (6 saat)
I - Injury	Kreatin artışı 2 kat Ya da GFH azalması> % 50	< 0,5 ml/kg/sa (12 saat)
F - Failure	Kreatinin artışı 3 kat Ya da GFH azalması >%75 Ya da Kreatinin değeri 4mg/dl Ya da Kreatinin artışı >0,5mg/24 saat	<0,3 ml/kg/sa(24 saat) (oligüri) Yada anüri(12 saat)

L – Loss kalıcı böbrek fonksiyon kaybı

E – ESRR Son dönem böbrek hastalığı

Risk evresinde mortalitede belirgin artış olması nedeniyle RIFLE kriterlerinde değişiklikler yapılarak düzeltilmiş olup AKIN (AcuteKidneyInjuryNetwork) geliştirilmiştir.

Tablo 10. AKIN değerlerini gösteren tablo.

Evre	Serum kreatinin kriteri	İdrar çıkış kriteri
1	Kreatinin artışı 1,5- 2 kat yada >0,3 mg/dl (48 saat içerisinde)	<0,5 ml/kg/h (6 saat)
2	Kreatinin artışı 2-3 kat	<0,5 ml/kg/h (12 saat)
3	Kreatinin artışı 3 kat yada > 4mg/dl(akut artış>0,8mg/dl)	<0,3 ml/kg/h (24saat) Yada anüri (12 saat)

AKIN kriterleri akut böbrek hasarının evrelendirilmesinde yetersiz kaldığı düşünülerek zaman içinde değişiklikler yapılmıştır.Yapılan bu değişiklikler uluslararası böbrek hastalıkları toplantılarında birer rehber olarak sunulmuştur.

KDIGO rehberine göre aşağıdakilerden herhangi birisinin varlığı ABH olarak tanımlanır.

- 48 saat içinde serum kreatinin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış olması
- Son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatinin düzeyinde bazele göre $\geq 1,5$ kat artış olması
- İdrar çıkışı 6 saat <0,5ml/kg/saat

Tablo 11.KDIGO ABH evrelemesi.

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1,5- 1,9 kat artış ya da $\geq 0,3$ mg/dl artış	6- 12 saat <0,5ml/kg/h
2	Bazal değerden 2,0- 2,9 kat artış	≥ 12 saat <0,5ml/kg/h
3	Bazal değerden 3 kat artış yada Serum kreatinin > 4,0mg/dl yada RRT başlaması yada <18yaş hastalarda GFH<35ml/dk/1,73	≥ 24 h <0,3ml/kg/h Ya da ≥ 12 h anüri

Akut böbrek hasarının evreledirilmesinde kullanılmak amaçlı ERBP rehberi yayınlanmıştır.

Tablo 12. ERBP göre ABH evreleri.

Evre	Serum kreatinin düzeyi	İdrar miktarı
1	Bazal değerden 1,5- 1,9 kat yada > 0,3 mg/dl artış	6 saatlik <0,5 ml/kg/h
2	Bazal değerden 2,0- 2,9 kat artışı	İlk 6 saatlik <0,5 ml/kg/h
3	Bazal d eğerden 3 kat artış yada Serum kreatinin > 4,0 mg/dl RRT bağlaması	24 saatten daha uzun süre boyunca <0,3 ml/kg/h Yada ≥ 12 saattir anüri

2.3.2. Akut böbrek hasarının sınıflandırılması

Akut böbrek hasarı prerenal (%55-60), renal (%35-40), postrenal(< %5) nedenlere bağlı görülebilir.

2.3.2.1.Prerenal ABH nedenleri

Prerenal böbrek hasarında kan akımının böbrek parankim hasarı oluşturmayacak düzeydeki bozulmasıdır. Böbrek kan akımındaki bozulma gerçek bir damar içi volüm kaybı, dolaşan efektif volümdeki azalma veya böbrek kan akımını bozan ajanlara bağlı olarak gelişebilmektedir. Böbrek perfüzyonunun normale dönmesi ile böbrek fonksiyonları geri kazanılır. Prerenal ABH nedenleri, intravasküler volüm azalması, kalp debisinin azalması, sistemik vazodilatasyon, böbrek arterlerinde vazokonstrüksiyon, otoregülasyonu ve GFR' yi bozan ilaçlar olarak sıralanabilir.

2.3.2.2. Renal ABH nedenleri

Böbrek dokusunun hasarlanması ile oluşan ABH 'na renal ABH denir. Böbrek yapısında bulunan glomerüller, tüpler, kapiller, arteriyoller veya interstisyumun hasarlanması sonucunda gelişir.

- Böbrek damarlarından kaynaklı olarak :
 - Böbrek arter tıkanıklığı, aterosklerotik plak, tromboz, emboli, vaskülit.
 - Böbrek veninin tıkanıklığı, tromboz, bası
- Böbrek mikrovasküler yatağın veya glomerüllerin hastalıkları:
 - İnflamatuar: Glomerülonefrit, vaskülit, radyasyon
 - Vazospastik:, Malign hipertansiyon, gebelik toksemisi, skleroderma
 - Hemotolojik: Hemolitik üremik sendrom, trombotik trombositopenik purpura, yaygın damar içi pıhtılaşma
- Böbrek tübbül hasarlanması:
 - İskemik: Hücre dışı volümün kaybı, düşük kalp debisi, böbrek vazokonstrüksiyonu, nonsteroid anti enflamatuar ilaçlar (NSAİİ), Anjiotensin Konvertik enzim (ACE) inhibitörü ilaçlar
 - Eksojen; Radyokontrast, siklosporin, antibiyotikler, kemoterapi ilaçları, organik çözücüler (etilen glikol), asetaminofen ve endojen(myogloblin, hemoglobin, ürik asit, oksalat, myelom hafif zincirleri) toksinler
- Tübülointerstisyumun etkilenmesi:
 - Alerjik: Antibiyotikler, diüretikler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar
 - Enfeksiyon: Bakteriyel, viral, fungal
 - İnfiltrasyon: Lenfoma, lösemi, sarkoidoz
 - Böbrek reddi

2.3.2.3. Postrenal ABH nedenleri

Böbreklerden çıkan idrarın vücut dışına atılana kadar geçtiği yollarda akıma engel mevcudiyetinde oluşan böbrek hasarına postrenal ABH denir.

- Üreteral akımın engellenmesi
- Mesane boynu prostatik hastalıklarla daralması
- Mesanenin nörojenik mesane, antikolinerjiklerle etkilenmesi
- Üretral valf ve striktür bulunması

2.3.2.4. Koroner arter cerrahisinde ABH nedenleri

Koroner arter cerrahisinde intravasküler volüm azalması, kalp debisinin düşmesi, renal vazokonstriksiyon ve GFR'ni bozan ilaçların etkisiyle prerenal akut böbrek hasarı meydana gelebilir. Fakat, KPB ile yapılan koroner arter cerrahisinde asıl akut böbrek hasarı, iskemik akut tubular nekroza bağlı akut böbrek hasarıdır.

Koroner arter cerrahisi sonrası gelişen akut böbrek hasarı açısından hasta ve uygulanan cerrahi prosüdürlle ilişkili risk faktörleri mevcuttur. KABG uygulanan hastalarda akut böbrek hasarı gelişmesi açısından hastaya ait riskler şunlardır.(39)

- 1-Kadın cinsiyet
- 2-Kronik akciğer hastalığı
- 3-Diabetes melitus
- 4- Periferik arter hastalığı
- 5- Preoperatif kreatinin yüksekliği
- 6- Konjestif kalp yetmezliği
- 7- Sol ventrikul EF düşüklüğü
- 8- NSAİİ,ACE inhibitörü ilaçlar kullanımı

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalarda akut böbrek hasarı gelişmesi açısından cerrahi prosüdüre ait riskler şunlardır.

- 1- Kardiyopulmoner bypass süresi
- 2- Kros klemp süresi
- 3- Nonpulsatil akım
- 4- Hemoliz
- 5- Hemodilusyon

2.3.3. Akut böbrek hasarı için tanı koydurucu bilinen ve yeni geliştirilen biyobelirteçler

Akut böbrek yetmezliği erken dönemde klinik bulgu vermeyebilir. ABH'nı erken dönem tanı konması ve klinik ağırlığının belirlenmesi tedavi ve progres açısından çok önemlidir. ABH gelişen hastalarda idrar miktarı, oligüri, anüri, poliüri veya normaüri olabilir. Özellikle koroner bypass geçirmiş hastalarda idrar miktarı güvenli bir kriter olmaktan uzaktır.

Klinikte ABH, GFR, BUN, üre, kreatinin, fraksiyonel idrar sodyumu gibi biyokimyasal değerlere bakılarak tanı konulmaya çalışılmaktadır.

Üre, protein metabolizmasının son ürünü olarak karaciğerde oluşur ve idrarla atılır. Serumda normal değeri, 20-40 mg/dl dir. Serum üre değeri, çoğu zaman BUN olarak kullanılan parametre olarak takip edilir. BUN X2.14 =serum üre değerine denktir. Üre ve BUN değerleri karaciğer fonksiyonlarından bire bir etkilenir. Ayrıca kişinin beslenmesi, metabolizma değişiklikleri, kullandığı ilaçlar serum üre ve BUN değerlerini etkiler.

Böbrek hasarı genellikle kliniklerde GFR'nin akut azalmasının gösterilmesi ile koyulmaya çalışılmıştır. GFH ölçümünde altın standart yöntem inulin klirensidir. Vücuda verilen inulinin atılım hızının ölçülmesine dayanan bir yöntemdir. Erkeklerde bu değer 127±20 ml/dakika, kadınlarda ise 118±20 ml/dakikadır. 30 yaş sonrasında her yıl 1 ml/dakika azalır. Ancak ölçümdeki pratik güçlükler nedeniyle klinikte yerine kreatinin klirensi kullanılır.

Kreatinin 113 dalton ağırlığında protein yapısında bir maddedir. Ana kaynağı kaslarda bulunan kreatin ve fosfokreatindir. Plazma proteinlerine bağlanmaz ve glomerüllerden rahatlıkla filtre edilir. Proksimal tubüllerden sekrete edilir. Az miktarda böbrek dışı atılımı da vardır. Böbrek dışı olarak karbondioksite dönüşüm ve bağırsaklarda metilamine dönüşüm ile atılımı gerçekleşir. Kreatininin tubuler ekskresyonu nedeni ile ölçülen kreatinin kleransi gerçek glomerüler filtrasyon hızından daha fazladır. Genel ilke olarak bir böbrek hastasında serum kreatinini kabaca böbrek hastalık aktivitesini yansıttığı kabul edilir. Ancak bunun pek çok istisnası vardır. Erken böbrek hastalığı döneminde artmış tubuler kreatinin ekskresyonu nedeni ile azalmış glomerul filtrasyon hızlarına rağmen serum kreatinin değeri fazlaca değişmez. Ancak GFR azalması sürer ve klerens 60-80 ml/dakikaya ulaşır ise bu durumda

üriner kreatinin ekskresyonu doyuma ulaşır ve kreatinin klerens azalması ile paralel yükselmeye başlar. Serum kreatinini 1.5-2.0 mg/dl'yi aştığında kreatinin değerinin böbrek hastalığının derecesini yansıtmaya gücü artar. Ayrıca vücut kreatinin değerini etkileyen faktörler mevcuttur. Bu faktörler başlıca yaş, cinsiyet, ırk, diyet türü, vücut kas yapısı, travma, vücut ısısı, ilaçlar ve ölçüm yöntemleridir (40). Kullanılan ilaçlar kreatinin değerlerinde değişiklik yapması; GFR 'nı azaltarak, kreatinin analiz yöntemini etkileyerek, kreatinin üretimi, dağılımı ve tubular sekresyonu etkileyerek gerçekleştirirler. Etki mekanizmalarına göre kreatin değerlerinde değişiklik yapan ilaçlar şöyledir.

1-GFR'ni azaltarak

- Böbrek parankim hasarı yaparak; Aminoglikozidler, sisplatin
- Böbrek hemodinamisini bozarak; Nonsteroid antiinflamatuvar Analjezikler, siklosporin
- Dehidrasyon yaparak; Diüretikler

2-Kreatinin analiz yöntemini etkileyerek

- Jaffe analiz yöntemini etkileyen; Sefalosporin, metildopa, fenasemid, frusemid
- Enzimatik analiz yöntemini etkileyerek; Flusitozin, lidokain,

3-Kreatinin üretimi, dağılımı, tubular sekresyonu etkileyerek

- Simetidin, trimetopirim, primethamin, salisilat, fenasemid

Kreatinin düzeyi normal sınırlarda olan bireylerde GFR %50 azalmış olabilir. 2012 yılındaki KIDOQI değerlendirmelerinden sonra kreatinin ve kreatinin klirensi böbrek fonksiyonlarının değerlendirilmesi için kullanılmaması önerilmiştir.

Fraksiyonel sodyum atılımı, idrar ve serumdaki sodyum ve kreatinin oranlanmasıdır. Bu parametre içinde kreatinin ve sodyumun değerleri mevcuttur. Böbrek fonksiyonları dışı etkenlerden etkilenmesi söz konusudur.

Böbrek hasarı sonrası böbrekten kana ve idrara salınan çeşitli biyobelirteçlerin var olduğu düşünülmüştür. ABH gelişmesinin erken döneminde tanımak ve gerekli girişimler yapılması amacıyla; serum ve idrarda artan yeni biyobelirteçlerin üzerinde çalışılmaktadır. Bu amaçlı tarihsel sıralamayla; sistation.C (keşifi 1968 kullanımı 1985), Böbrek Hasar Molekülü (Kidney injury molecule- 1=KIM-1) (keşif 1961 kullanımı 2002), İnterleukin-18(IL-18) (keşfi 1985 kullanımı 2004), nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin (Neutrophil Gelatinase- Associated Lipocalin =NGAL) (keşifi 1993 kullanımı 2005) olmak üzere kullanılmaya çalışılmıştır(41).

1- **Sistatin C**; Çekirdekli hücreler tarafından üretilen bir proteindir.122 amino asit içeren,13kDa ağırlığında, düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Sistatin C, hemen hemen tüm vücut sıvılarında fizyolojik PH'da pozitif yüklü, isoelektrik noktası 9.3 olan temel bir mikroproteindir. Glomerullardan serbest olarak filtre edilir. GFH' nın fonksiyonel bir göstericisidir. Erken böbrek hasarını nisbeten daha geç gösterir. Serum kreatinine bir alternatif olarak düşünülmüş olup, kreatinine bir üstünlüğü saptanmamıştır. Karaciğer sirozunda, aşırı şişmanlarda, beslenme bozukluğu çekenlerde ve kas kitlesi azalmışlarda özellikle kreatininden daha yararlı olabilir. Yaş, cinsiyet, kilo, sigara özellikle C-reaktif protein (c-RP) artışı olan inflamasyon durumlarında, immunosuppresif tedavi, tiroid fonksiyon değişimi Sistatin C düzeyini değiştirebilir. (42-43)

2- **KIM-1 (Kidney injury molecule- 1)**; Normal böbrek dokusunda saptanamayan, ancak iskemik veya toksik zedelenmelerden sonra böbrek proksimal tubul epiteliyal hücrelerinden eksprese olan tip 1 transmembran proteindir. (44)

3- **NGAL (Neutrophil gelatinase- associated lipocalin)**; Monomerik yapıda bir proteindir. Lipokalin ailesinin bir üyesidir. ABH da artış gösteren 8-β-heliks yapısındadır. Vücutta Sideroforları taşıyan nötrofillerden, monositlerden, epitelyal hücrelerinden, renal glomerülden ve solunum sistemi epitellerinden salınan bir immun modülatör 21 kA proteindir. İskemik hasarda artış göstermekle birlikte tüm stress altındaki dokulardan enfeksiyonlarda, enflamasyonlarda ve neoplazilerde de artış gösterir (45-46-47-48).

4-**IL-18(İnterlökin -18)**; IL-18 proinflamator bir sitokindir. Öncelikle 24 kDa ağırlığında bir prekürsör olarak salgılanır. IL-1 beta dönüştürücü caspas-1 enzimle enzimatik bir reaksiyonla aktif şekli olan 18 kDa ağırlıklı matür forma dönüşür.IL-18 kupffer hücreleri ve aktif edilmiş doku makrofajlarından salınır.Nutrul killer ve T lenfosit hücrelerinden interferon –gama üretimini uyarır (49).

Akut böbrek hasarı sonrası IL-18 proksimal tübüllerden salınır. Kardiyopulmoner bypass uygulanan hastalarda, tübüler etkilenme mevcudiyetinde IL-18 işleminden 4-6 saat sonra artışı ve 12. saate zirve yapıp 25 kata kadar arttığı görülmüştür (50). IL-18 düzeylerinin akut böbrek hasarı için; duyarlılık ve özgüllük % 90 ve üstü değerler içermektedir. IL-18,

yaş,cinsiyet, vücut yapısı,beslenme gibi etkenlerden etkilenmemesi ile kreatinin ve kreatinine bağlı parametrelerden üstün olduğu düşünülmektedir. Ayrıca IL-18 kronik böbrek hasarından, idrar yolu enfeksiyonundan ve nefrotoksik ajanların yaptığı böbrek hasarından etkilenmemektedir (51). İskemik etkiden 4 saat sonra serum ve idrarda artış olması ile bilinen ve yeni kullanılması düşünülen biyobelirteçlere üstün olduğu düşünülmektedir.

2.3.3.1. ABH için İdeal Biyobelirteçlerin Özellikleri

- Non-invaziv olmalı, erken tanı koydurmalı
- İdrar ve kan için basit örneklerde kolayca saptanmalı
- ABH için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalı
- Hasarın süresi, etiyojisi ve doğası hakkında bilgi vermeli
- Hem böbrek fonksiyonunu hemde hasarı ölçebilmeli
- ABH' nın şiddetini ve iyileşmesini öngörebilmeli
- Diğer biyolojik değişkenlerden etkilenmemeli
- Pahalı olmamalı

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışma Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındıktan sonra çalışmaya başlandı. Çalışmaya elektif izole koroner arter bypass cerrahisi yapılacak 40 (kırk) hasta dahil edildi. Hastalar bir gün önce yataklarında görüşüldü. Çalışma hakkında bilgi verildi ve aydınlatılmış onamları alındı. Bu hastalar cins, yaş, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon(EF) değerleri, DM, hipertansiyon, periferik arter hastalığı, kronik akciğer hastalığı, hiperlipidemi, nörolojik hastalıklar ve sigara kullanımı açısından ortak özellikler içeren iki gruba ayrıldı. Birinci grup KPB'da pulsatil perfüzyon yapılan 20(yirmi) hasta(A grubu) , ikinci grup KPB'da pulsatil olmayan perfüzyon yapılan 20 (yirmi) hasta alındı (B grubu). Ameliyat öncesi böbrek hastalığı olan, kollajen doku hastalığı olan, periferik arter hastalığı olan, kombine kardiyak operasyon planlanan, acil cerrahi girişim yapılan, operasyon esnasında çalışan kalpte bypass yapılan hastalar çalışma gruplarına dahil edilmedi.

Ameliyat öncesi değerlendirmede hastalardan detaylı anemnez alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Hemogram, biyokimya, kan pıhtılaşma profili, arter kan gazı testleri yapıldı. P-A akciğer grafisi, EKG, EKO çekildi. Solunum fonksiyon testi yapıldı.

Ameliyat öncesi hastalara ameliyat esnasında ve sonrasında yapılacak işlemler detaylı olarak anlatıldı. Anestezi ve cerrahi hasta onamları alındı. Tüm hastalar cerrahi öncesi 12 saat oral alımları durduruldu. Ameliyattan bir saat önce mide koruyucu (25 mg/ml ranitidin), antibiyotik (1 gr sefazolin sodyum) yapıldı. Ameliyathaneye yollamadan öncede 0.1 mg/kg midazolam im yapıldı.Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra ; D2 EKG ,pals oksimetri , sağ radial arter kanülasyonu yapıp invaziv arter basıncı monitörizasyonu (Siemens S350 monitor ile) yapıldı. Ayrıca serabral fonksiyon değerlendirilmesi amaçlı serrebral pals monitörizasyonu (Casmed Fore Sight MC-2030 cerabral oximeter) yapıldı.

Anestezi indüksiyonu sırasında hastalara %100 oksijen solutulurken 2mg/Kg propofol ,15 mcg /Kg fentanil 3 dakkikada ,0.1 mg/Kg pankuronyum bolus intravenöz verildi. Oratrakeal entübasyon yapılarak hastalar intermittant positif basınçlı ventilasyon (IPPV) modunda FİO2 %60, solunum sayısı 12, PEEP 0,tidal volüm 8-10 ml/Kg değerleriyle anestezi cihazına (Drager Julian) bağlandı. Entübasyon sonrası idrar çıkışı takibi için mesane sondası , vücut ısı takibi için rektal ısı probu , geniş venöz damar yolu ve santral venöz basınç ölçümü amaçlı sağ jugular internal santral venöz kateter yerleştirildi.

Ameliyat sırasında anestezinin idamesi için; 8mcg/Kg /saat fentanil, 2 mg/Kg /saat propofol infüzyonu ve inhalasyon yoluyla izofloran uygulandı.

Ameliyat sırasında; kardiyopulmoner bypass dönemi dışındaki dönemlerde ortalama arter basıncı 70-100 mm/Hg, kalp atım hızı 60-100 /dakika değerler arasında tutuldu..

Cerrahi teknik olarak median sternotomi yapıldı. LİMA ve safen ven greft hazırlandı. KPB için standart aorta ve sağ atrium aurikulasına yerleştirilen kese ağzı dikişleri sonrası, arteryel kanül ve iki aşamalı venöz kanül kullanıldı. Roller pompa kullanılarak en az 2.4 Lt/m2 /dk akımla ortalama 60-80 mmHg tansiyon arteryel sağlandı. KPB için Stöckert S3 pompa ,Dideco Evo Membran oksijenatörü kullanıldı. Pompa başlangıç solüsyonu İsolayt S 30ml/Kg +Heparin 1mg/Kg+,%20 mannitol 150 ml +,60 ml NaHCO₃ kullanıldı.KPB döneminde hemotokrit değeri %20-25 arasında tutuldu.

KPB uygulanan hastalar sistemik heparinizasyon sonrası aktif pıhtılaşma zamanı (ACT) 480 saniyenin üzerine çıkmasından sonra kanülasyonları gerçekleştirildi. Hastalar asenden aorta çapraz klemp konması sonrası, aorta yerleştirilmiş antegrad kanülü ile izotermik kan kardioleji ile kalp durduruldu. KPB sırasında sağ atriumdan yerleştirilen retrograd kanül ile sürekli kardiolejik solüsyon verilerek miyokard beslenmesi sağlandı.KPB sırasında 30 dakika aralarla ACT değerine bakıldı. ACT değerinin 480 saniyenin üzerinde tutulması sağlandı. Distal anastomozlar çapraz klemp altında yapıldı. Tüm distal anastomozlar 7/0 monofilament, proksimal anastomozlar 6/0 monofilament sütürlerle yapıldı. Proksimal anastomozlar çapraz klemp kaldırılarak yan klemp ile yapıldı. Anastomozlar bitimi ile aşamalı olarak KPB'dan çıkıldı. KPB kanülleri çıkarıldı. KPB sonlandırılması ile heparin protamin ile nötralize edilerek ACT değeri başlangıç değerlerine çekildi. Kanama kontrolleri yapıldı. Epikardiyal pace teli yerleştirildi. Gerekli sayıda plevral ve mediastinal tüp yerleştirildi. Sternum 6/0 çelik tellerle kapatıldı. Hastalar cerrahi işlem bitimi ile anestezik ilaçlar kesilerek kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesine alındı.

Kalp damar cerrahisi yoğun bakım ünitesinde hastalar mekanik ventilatör, invaziv arter, EKG, periferik oksijen satürasyonu monitörizasyon sağlanarak takip edildi.

Kalp damar cerrahisi yoğun bakımda takip edilen hastalara uygun tedavi verildi. Hemodinamisi, kas gücü ve oksijenasyonu uygun olması ile ekstübe edildi. Hasta takiplerinde postop 1. saat içinde EKG, P-A akciğer grafisi , AKG, hemogram, biyokimya tetkik ve tahlileri yapıldı. Uygun aralıklarla AKG, EKG, P-A akciğer grafisi, hemogram, biyokimya kontrol tekrarları yapılarak takip edildi.

Tüm hastalardan preoperatif ve KPB bitiminden 12-24-48 saat sonra biyokimya laboratuvarında serum kreatinin tetkikleri için kan örnekleri alındı. Ayrıca ameliyat öncesi ve

KPB'dan 12 saat sonra ELIZA, WB ve Proteomiks IL-18 tetkiki için kan ve idrar örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri 4500 devirde 10 dakika santrüfuj edildi. Santrifuj edilmiş kanların serumları ayrıştırılıp, alınan idrarlar ile birlikte - 80 derecede saklandı. Hasta örnekleri tamamlandıktan sonra -80 derecede bekletilen ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası idrar ve serum örnekleri oda ısısında çözündürüldü.

Koceli Üniversitesi Tıp Fakültesi hormon laboratuvarında serum ve idrar örnekleri ELIZA yöntemi ile IL-18 çalışıldı. ELIZA deneyimiz için sonifiye antijen, dietanolaminsodyum karbonat tamponu (DEAB) ile (pH=9.6) 10 l/ml miktarında sulandırılmıştır. Optimal miktarlarda sulandırılan antijenler polystren ELISA plaklarına 100 l/ml dağıtılıp 37 C° 1 saat bekletildikten sonra +4 C° 48saat bekletilmiştir. Bekleme süresi sonunda yıkama solüsyonu(0.1 M fosfat tamponlu su (PBS) pH=7.2+ %0.5 Tween 20) ile 5 kez yıkanmıştır. Antijen kaplı plaklara PBS'de%5 hummon serum albümini konup oda ısısında 1 saat bekletilip tekrar 5 kez yıkanmıştır. Enzimli anti-immunoglobulin olarak alkalen fosfataz işaretli Sigma marka anti-insan IgG, PBS+%0.5 BSA+%0.5 Tween 20 solüsyonunda 1:2000 oranında DEAB ile sulandırılıp 100 l miktarında plaklara konulup, oda ısısında 2 saat bekletilmiştir. Tekrar 5 kez yıkamanınardından substrat olarak %10 dietanolamin tamponuile 1 mg/ml miktarında sulandırılan 4-p-nitrophenyl phospate 100 l/ml konulmuştur. 37 derecede yarım saat inkübasyondansonra 2N NaOH'den 50 l konularak reaksiyon durdurulmuştur. Sonuçlar ELISA spektrofotometresinde (SORIN) 405 nm'de okutulmuştur.

Ameliyat öncesi ve sonrası alınan idrar örneklerinde Western blot ve proteomiks çalışmasını Koceli Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde bulunan klinik araştırma laboratuvarında yapıldı. Bu çalışmalar için aşağıdaki aşamalar uygulandı.

Protein örneklerinin hazırlanması ve protein konsantrasyonlarının ölçümü

Örnekleri "ITSI BIOSCIENCE Total Protein IsolationFrom FFPE (ToPI-F2)" kiti kullanılarak konsantre edildi. Konsantre edilen örneklerden total protein izolasyonu yapıldı. Protein izolasyonu yapılan örneklerin protein konsantrasyonları "Bradford Assay" metodu kullanılarak ölçüldü.

Protein miktarını ölçmek için Bradford Assay(Bradford et al., 1976) olarak bilinen ve BioRad tarafından "BioRad-Protein Assay" altında ticari olarak kullanıma sunulan Bradford metodu kullanıldı. Ölçülecek protein özütünün 1 µl'sine 19 µl "GE Healthcare2-D Protein ExtractionBuffer II" eklendi. 1:20 seyreltilen protein özütünün üzerine 1 ml 1:4 oranında seyreltilmiş BioRad-Protein Assayreagent eklendi ve vorteks ile karıştırılarak oda ısısında,

karanlıkta 5 dakika bekletildi. Süre sonunda Nanodrop(Thermoscientific, ABD) ile 595nm’de önceden oluşturulmuş standart eğri ile karşılaştırılarak protein konsantrasyonu belirlendi.

SDS-PAGE Protein Jel Elektroforezi

Proteinleri moleküler ağırlıklarına göre ayırmak için kullanılan jel sistemlerinden birisi sürekli olmayan (discontinuous) SDS jelleridir. Bu jeller protein jeli yükleme (stacking) ve ayırma (seperating) jeli olarak iki kısımdan oluşmaktadır. Biorad firmasınca üretilen jel dökme ve yürütme sistemleri kullanılarak deneyler gerçekleştirilmiştir. Bu sistemde; iki ucu açık dikdörtgen cam plakalar arasına önce ayırma jeli üstten üç cm boşluk kalacak şekilde döküldü. Dökülen bu kısmın üzerine jelin yüzeyin pürüzsüz hale getirmek için az miktarda izopropanol pipet ile eklendi. Jel polimerize olduktan sonra izopropanol saf su ile uzaklaştırıldı. Kurutma kâğıdı ile cam plakalar arası temizlendi ve yükleme jeli eklenerek örnek yükleme kuyucuklarını oluşturacak yükleme tarağı yerleştirildi. Polimerize olan jel tanka konuldu ve SDS-PAGE yürütme tamponu eklendi. Ölçülen total protein konsantrasyonları göz önüne alınarak her grup örnekten %12’lik SDS-PAGE jele 10 µg olacak şekilde protein örnekleri yüklendi. Yüklenecek istenen protein örneklerinin üzerine hacmine göre 6X yükleme tamponu 1 X olacak şekilde hesaplandı ve örneklere eklendi. Protein çözeltileri 95 °C’de 5 dakika kaynatılarak buz üzerine alındı ve kısa bir santrifüjden sonra mikropipet yardımıyla SDS-PAGE kuyucuklara yüklenerek 180 V’da 60 dakika yürütüldü.

Western Blotlama

Protein örnekleri SDS-PAGE ile moleküler ağırlıklarına göre ayrıldıktan sonra jel nitroselüloz membrana transfer edilerek hedef protein için analiz edildi. Western Blot için yarı kuru transferi sağlayan Trans-Blot SD Semi-Dry Transfer Cell (Bio-Rad, ABD) cihazı kullanıldı. SDS-PAGE jeli cam plakalar arasından transfer tamponunun içerisine alınarak 10 dakika bekletildi. Süre sonunda sırasıyla iki kat Whatmankâğıdı, membran, 7 cm’lik SDS jel ve tekrar iki kat Whatmankâğıdı şeklinde sıralandı ve 25 V sabit voltajda 30 dakikada süreyle proteinlerin membrana transferi sağlandı. Transfer sonunda membran üzerindeki proteinler Ponceau S ile boyanarak transfer verimi kontrol edildi. Saf su ile Ponceau S boyası uzaklaştırıldıktan sonra membran % 5 bloklama tamponu ile oda ısısında 1 saat çalkalanarak bloklandı. Süre sonunda membran 3 kez TBST solüsyonu ile (15 dk, 5 dk, 5 dk) çalkalanarak

yıkandı. Membran 1:800 dilüsyonda “Santa Cruz Mouse Monoclonal IL-18” primer antikor ile +4°C’de gece boyu muamele edilmiştir. Primer antikor muamelesi biten membran sırasıyla 15, 5 ve 5’er dakika TBS-T ile yıkanarak bağlanmayan antikorlar uzaklaştırılmıştır. Ardından 1:20,000 dilüsyonda “Biorad Goat-Antimouse HRP Conjugate” sekonder antikor kullanılarak membran 1 saat oda sıcaklığında inkübe edilmiş, bağlanmayan antikorlar 15, 5 ve 5’er dakika TBS-T ile yıkanarak uzaklaştırılmıştır. Western sinyallerinin görüntülenmesi için “Immun-Star WesternC Kit” (Bio-Rad, ABD) kullanıldı. Bunun amaçla eşit oranda alınan Immun-Star HRP Peroxide çözeltisi ve Immun-Star HRP Luminol/Enhancer çözeltisi karıştırılarak membran üzerine yayıldı ve membran yüzeyine teması sağlandı. Fazla sıvı bir peçete ile uzaklaştırıldı ve “VersaDoc Görüntüleme Sistemi” ile görüntü sinyallerin görüntüsü alındı.

Örneklerin proteomik ile incelenmesi

Hastalardan alınan idrar örnekleri gruplara ayrıldıktan sonra her bir hastadan 3 mL örnek alınarak bu örnekler tek bir tüp içerisinde her havuzun hacmi 50 mL olacak şekilde toplanarak A1, A2, B1 ve B2 olmak üzere dört farklı havuz oluşturuldu. Ultrafiltrasyon metodu ile konsantre edilen örneklere tampon değişimi uygulandı ve örnekler içerisindeki protein konsantrasyonları ölçüldü. Her havuzdan eşit miktarda alınan proteinler önce pH aralığı 3-10 olan non-lineer striplerle izoelektrik noktalarına göre ardından SDS-PAGE uygulanarak moleküler ağırlıklarına göre ayrıldı. % 40 metanol, %10 asetik asit fiksasyonu yapılan jeller Coomassie boyası ile boyanarak proteomics grade su ile destain edildi ve “VersaDoc Imaging System” ile fotoğrafları çekildi.

3.1. İstatistik analizi

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 20.0 programı kullanılarak yapıldı. Çalışmada veriler frekans (%), medyan (25. – 75 persantil) ve ortalama \pm standart sapma olarak verilmiştir. Nümerik değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov Testi ile test edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar değerlendirilmek amacıyla Student t testi, Mann Whitney U testi, Kruskal-Wallis Tek Yönlü Varyans Analizi, gruplara göre farklılığının testinde Tukey Post Hoc testi, ameliyat öncesi, ameliyattan 12 saat sonrası ve 24 saat sonrası ile ameliyattan 12 saat sonrası, 24 saat sonrası ve 48 saat sonrası değişkenler arasındaki farklılıkları belirlemek için Friedman iki Yönlü Varyans Analizi kullanılmıştır. Ayrıca Kategorik değişkenlerin gruplara göre karşılaştırılmalarında Fisher Kikare, Yates Kikare ve Monte Carlo kikare analizleri kullanılmıştır. Sıfır Hipotezinin reddi için $p < 0.05$ değeri yeterli kabul edilmiştir

4. BULGULAR

Bu çalışma 2013 Ekim ile 2014 Mart ayları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi kliniğinde elektif izole koroner arter bypass yapılan toplam 40 hastada gerçekleştirilmiştir. Çalışma dışı bırakılan hasta olmamıştır. Çalışma iki gruptan oluşmaktadır. Birinci grup KPB' da pulsatil perfüzyon uygulanan 20, ikinci grup pulsatil olmayan perfüzyon uygulanan 20 kişiden oluşturuldu. Birinci ve ikinci grup cinsiyet açısından kendi içinde ve gruplar arasında eşit bir dağılım göstermektedir.

KPB uygulanan her iki grup hastalar arasında ameliyat öncesi demografik verileri benzer bulunmuştur ($P>0.05$). (Tablo 13)

Tablo 13. Hastaların ameliyat öncesi demografik özellikleri.

Preoperatif özellikler	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P değeri
Cinsiyet E/K	10/10 (%50-50)	10/10 (%50-50)	1
Yaş	61.00±2.00 (42-76)	59.70±1.854 (43-75)	0.637
Sol ventrikül EF % Ortalaması	57.750±3.219 (30-78)	58.350±3.697 (25-84)	0.903
Aktif sigara kullanımı	7(%35)	6(%30)	0.736
Boy (cm)	166,95±8,7	169,05±7,05	0,407
Vücut Ağırlığı (kg)	78,50±11,5	80,7±13,31	0,579

KPB uygulanan iki grup hastalar arasında yandaş hastalık ve geçmiş öyküleri açısından istatistiksel anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). (Tablo 14)

Tablo 14. Hastaların yandaş hastalık ve geçmiş öyküleri.

Yandaş Hastalıklar	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P değeri
Diabetes Melitus	8(%40)	10(50)	0.751
Hiperlipidemi	0(%0)	1(%5)	0.500
Hipertansiyon	12(%60)	7(%35)	0.205

SVO öyküsü	3(%15)	0(%0)	0.231
MI Öyküsü	7(%35)	10(%50)	0.523
EKG Bulgusu	2(%10)	1(%5)	0.485

Koroner arter hastalığı açısından tüm hastalara ameliyat öncesi angiografik değerlendirilme yapılmış olup her iki grupta angiografik olarak hasarlı damar sayısı açısından istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($P>0.05$). (Tablo15)

Tablo 15.Hastaların angiografik olarak hasarlanmış damar sayısı.

Etkilenen damar sayısı	Grup 1	Grup 2	P değeri
Tek damar	1(%5)	1(%5)	1
İki damar	1(%5)	2(%10)	0.485
Üç damar	7(%35)	6(%30)	0.736
Dört ve daha fazla	11(%55)	11(%55)	1

Akut böbrek hasarı gelişmesi açısından bazı ilaçların risk içerdiği bilinmektedir. Biz de çalışmamızda koroner arter hastalığı nedeniyle ameliyat öncesi kullanılan bu ilaçları incelemek istedik. Bu ilaçlardan beta bloker, anjiotensin reseptör blokeri (ARB) ve kalsiyum antagonistini kullanımını açısından istatistiksel bir fark olmadığı görüldü ($P>0.05$). Ancak ACE inhibitörü kullanımında istatistiksel olarak anlamlılık görüldü ($P<0.05$). (Tablo16)

Tablo 16. Ameliyat öncesi kullanılan ilaçlar.

Kullanılan ilaçlar	Grup 1	Grup 2	P değeri
Beta bloker	13(%65)	10(%50)	0.523
ACE inhibitörü	12(%60)	3(%15)	0.008
ARB	0(%0)	1(%5)	0.500
Kalsiyum antagonisti	0(%0)	2(%10)	0.244

.Koroner arter bypass cerrahisine alınan bu iki grup ameliyat öncesi serum kreatinin, ELIZA ile serum ve idrar IL-18 ve Western blood ile idrar IL-18 değerlendirildi. Ameliyat öncesi alınan ve böbrek hasarı için kriter oluşturacak biyobelirteçler için her iki grup karşılaştırıldı. Her iki grup için yapılan ameliyat öncesi kreatinin ve IL-18 değerlerinde istatistik olarak fark olmadığını tespit edildi ($P>0.05$). (Tablo 17)

Tablo 17.ABH açısından kıyaslanan biyobelirteçlerin ameliyat öncesi değerleri

Ameliyat öncesi parametreler	Grup 1	Grup 2	P değeri
serum kreatinin	0.8650±0.149 (0.62-1.06)	0.8600±0.133 (070-1.27)	0.790
idrara ELIZA IL-18	169.210±31.244 (156-193.100)	169.710±37.416 (156-288)	0.625
serum ELIZA IL-18	193.100±76.63 (156-363)	224.650±82.94 (156-427)	0.210

Koroner arter bypass cerrahisi uygulanan hastalara ameliyat ile ilgili değerler karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada, angiografik olarak görüntülenen hasarlı damarlara yapılan koroner arter bypass sayısını, karşılaştırdık. İki grup için yapılan damar bypass sayısı açısından istatistik olarak fark tespit edilmedi ($P>0.05$). (Tablo 18)

Tablo 18.KABG’de yapılan damar sayıları.

Bypass yapılan damar sayısı	Grup 1	Grup 2	P değeri
Tek damar	1(%5)	0(%0)	0.500
İki damar	0(%0)	1(%5)	0.500
Üç damar	5(%25)	4(%20)	0.858
Dört ve daha fazla damar	14(%70)	15(%75)	0.912

Çalışmamızda KPB sırasındaki değerler karşılaştırıldı. Ameliyat sırasındaki çapraz klemp süresi ve uygulanan total kardiyopleji hacmi iki grup arasında istatistik olarak anlamlı fark yoktu ($P>0.05$). Ancak total perfüzyon süresi istatistik olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$) (Tablo19).

Tablo 19. Hastaların KPB sırasındaki operatif parametreler.

Operatif parametreler	Grup 1	Grup 2	P değeri
Total perfüzyon süresi (dk.)	156±38 (53-191)	124±27 (64-161)	0.023
Çapraz klemp süresi (dk.)	77±17 (27-90)	64±21 (33-115)	0.715
Ortalama Kardiyopleji volumü(cc.)	2552.50	2327.80	0.766

KABG uygulanan hastalar yoğun bakım ünitesinde takip edildi. Postoperatif hastalarda hipoksi, hipotansiyon gözlenmedi. intra aortik balon uygulaması ve kanama revizyonuna alınan hasta olmadı. Hastaların postoperatif takiplerinde arteriyel kan gazlarındaki ilk 48 saat içindeki en düşük oksijen saturasyonları değerlendirildi. İki grup açısından istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($P>0.05$). (Tablo 20)

Tablo 20. Yoğun bakım takiplerindeki AKG en düşük oksijen saturasyon değerleri.

Arteriyel oksijen saturasyonu	Grup 1	Grup 2	P değeri
98-100	10(%50)	4(%20)	0.066
95-97	10(%50)	14(70)	0.706
91-94	0	2((%10)	0.054
90 ve altı	0	0	

Hastalar postoperatif 12-24-48. saatlerde serum kreatinin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Her iki grupta postoperatif 12. ve 24. saatler arasında serum kreatinin verileri açısından istatistik olarak anlamlılık yoktu ($P>0.05$). Postoperatif 48. saatte serum kreatinin verileri açısından gruplar arasında istatistik olarak anlamlılık bulundu ($P<0.05$). (Tablo 21)

Tablo 21. Postoperatif gruplar arası serum keratinin değerlerinin karşılaştırılması.

Serum Cr zamanları	Grup 1	Grup 2	P değeri
Postop. 12.saat Serum Cr	0.91±0.209 ((0.57-1.36))	0.99±0.188 (0.77-1.40)	0.461
Postop. 24.saat Serum Cr	0.8571±0.147 (0.62-1.04)	0.8711±0.141 (0.72-1.31)	0.108
Postop. 48.saat Serum Cr	0.87±0.252 (0.45-1.35)	1.525±0.709 (0.64-3.94)	0.04

Grup içi preoperatif ile 12, 24, 48, postoperatif 12 ile 24,48 ve postoperatif 24 ile 48. saat serum kreatinin değerleri karşılaştırıldı. Birinci grup için yapılan preoperatif, postoperatif 12-24 ve 48. saattler arasında istatistiki olarak anlamlılık bulunmadı ($P>0.05$). İkinci grup için ise preoperatif ile postoperatif 12-24. saattler karşılaştırılmasında istatistiki olarak anlamlılık bulunmadı ($P>0.05$). Ancak ikinci grup preoperatif, postoperatif 12-24 ile postoperatif 48. saat serum kreatinin değerleri karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlılık görüldü ($P<0.05$). (Tablo 22)

Tablo 22.Grup içi serum kreatinin değerlerinin karşılaştırılmasının P değerleri.

Dönem karşılaştırma	Grup 1 P değeri	Grup 2 P değeri
Preop.-Postop. 12. saat	0.09	0.054
Preop.-Postop. 24. saat	0.247	0.193
Preop.-Postop. 48. saat	0.186	0.004
Postop 12- 24. saat	0.251	0.113
Postop 12- 48. saat	0.337	0.008
Postop 24- 48. saat	0.524	0.005

Çalışmamızda postoperatif 12. saate alınan serum ve idrarda ELIZA yöntemiyle bakılan IL-18 değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında istatikselsel anlamlılık görüldü ($P<0.05$). (Tablo 23)

Tablo 23. Postoperatif 12. saat idrar ve serum IL-18 değerleri

Parametreler	Grup 1	Grup 2	P değeri
IL-18 (idrar)	186.28±58.33 (156-379)	295±107.93 (190-492.90)	0.04
IL-18 (serum)	203.125±89.68 (156-420)	369.36±152.29 (156-645.88)	0.03

Grupların kendi içinde de ELIZA yöntemi ile bakılan idrar ve serum IL-18 değerleri için preoperatif ve postoperatif 12 saat sonrası değerleri karşılaştırıldığında, 1. grup da anlamlı fark oluşmadığı görüldü (P>0.05). 2. grup içinde ise istatistik yönden anlamlı farklılık mevcut idi (P<0.05). (Tablo 24)

Tablo 24. Grup içi preoperatif ve postoperatif 12. saat idrar ve serum IL-18 değerlerinin karşılaştırılması.

Parametreler	Preoperatif	Postoperatif 12. saat	P değeri
Grup 1 IL-18 (idrar)	169.210±31.244 (156-193.100)	186.28±58.33 (156-379)	0.236
Grup 1 IL-18(serum)	193.100±76.63 (156-363)	203.125±89.68 (156-420)	0.301
Grup 2 IL-18 (idrar)	169.710±37.416 (156-288)	295±107.93 (190-492.90)	0.00
Grup 2 IL-18(serum)	224.650±82.94 (156-427)	369.36±152.29 (156-645.88)	0.00

Çalışmamızda, hastaların ameliyat sonrası takiplerinde gerek aldıkları sıvı, kan ve kan ürünü gerekse diüretik uygulama nedeniyle idrar miktarı değerlendirmesinin doğru olmayacağını düşündük. Bizden önce yapılan araştırmalarda, cerrahi sonrası ABH tanısını serum kreatinin değerinde 0.3mg/dl artış olarak ifade edilmişti. Bizde çalışmamızda aynı şekilde serum kreatinin değerinde 0.3 mg/dl artışı ABH olarak kabul ettik. Çalışma yaptığımız 40 hasta içinde toplam 11'inde (%27.5) ABH gelişti. Bu ABH gelişen hastaların 2' si (%18) grup 1, 9'u (%81) grup 2' den olduğu gözlemlendi.

Gruplara ABH açısından baktığımızda pulsatil perfüzyon yapılan grup içinde 2 (%10) kişide ABH gelişmiştir. Bu iki hastada dializ gereksinimi olmadan medikal tedaviyle takip edilmişlerdir. Bu iki hasta da nefroloji polikliğinde dializ uygulaması yapılmadan takip edilmektedirler. Pulsatil olmayan perfüzyon yapılan grupta 9 (%45) kişide ABH gelişmiştir.

Bu hastaların 2 (toplam hasta topluluğunda %5'i, 2. grup içinde %10'u, ABH gelişenler içinde %18'i) tanesinde dializ ihtiyacı oluşmuştur. Bu iki hasta halen haftada 3 gün dializ olmaktadır. İki grup arasında ABH gelişmesi, istatistiki olarak anlamlı bulundu ($P<0.05$).

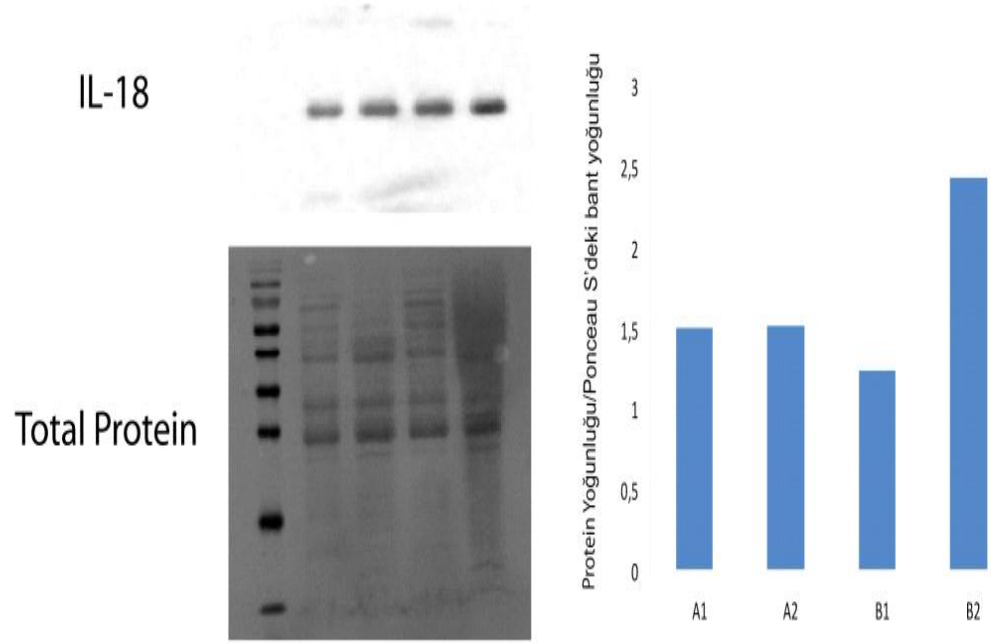
Çalışmamızda ABH gelişen hastaların 7 (%63) tanesi kadın 4 (%37) tanesi erkek hastalardı. ABH gelişmesinde cinsiyet açısından istatistiksel fark bulunmamaktadır ($P>0.05$). ABH gelişen hastaların 6' sı (%55) DM, 5' i(%45) ise hipertansif idi. ABH gelişen hastalarda DM ve hipertansiyon yönünden istatistik açıdan anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($P>0.05$).

Grupların ABH tesbitinde kullanmayı planladığımız idrar IL-18 için Western blot testiyle de değerlendirdik. Preoperatif değerlendirmede farklılık yaşamadığımız iki grupta postoperatif değerlendirmede istatistiksel olarak anlamlı fark oluştu ($P<0.05$). Operasyon öncesi ile sonrası arasında ikinci grupta istatistiksel olarak anlamlı fark tespit ettik ($P<0.05$).

Tablo 25. Hastaların preoperatif ve postoperatif 12. saatte Western blot ile analize edilmiş IL-18 değerleri.

	Grup 1 (n=20)	Grup 2 (n=20)	P değeri
Preoperatif IL-18	1.487945 ±0.514	1.233348±0.216	0.052
Postoperatif 12.saat IL-18	1.511715±0.611	2.417226±0.743	P<0.001
P değeri	0.08	P<0.0000	

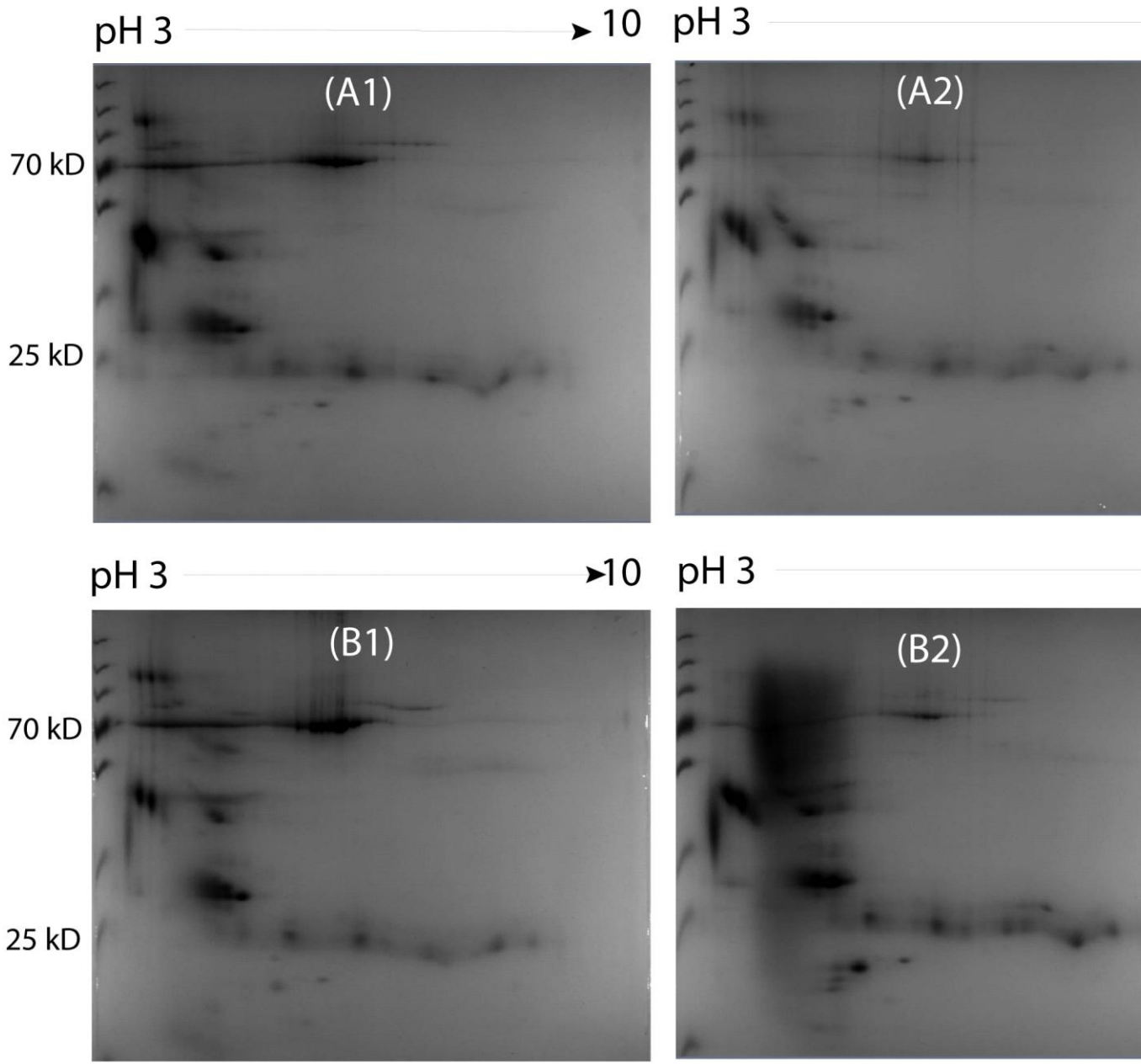
Elde ettiğimiz değerleri aynı zamanda jel görüntülemesi yaptık. Örnekler arası yapılan karşılaştırmalı Western blot analizinde IL-18'in benzer oranlarda her örnekte bulunduğu görüldü. Ancak örnekler arası farklılıklar jellere yüklenen total protein konsantrasyonu göz önüne alındığında fark edilebilir seviyede idi. Özellikle 2. grupta postop. Örnek havuzunda diğer örneklere kıyasla IL-18 seviyesinde istatistiksel olarak ciddi bir artış görüldü. Bu bulgumuz ELISA bulguları ile uyumluluk gösterdi.



Şekil 2. IL-18 için yapılan Western blot analizi. A1: 1. grup preop. A2: 1.grup postop. B1: 2. grup preop. B2: 2.grup postop.

Çalışmamızda örneklemediğimiz idrarda protomiks tekniği de kullanıldı. Bu amaçla aldığımız idrar örneklerini, preoperatif 1. grup (A1), postoperatif 1. grup (A2), preoperatif 2. grup (B1), postoperatif 2. grup (B2) olmak üzere 4 havuzda topladık.

Karşılaştırmalı proteom analizleri A1-A2 ve B1-B2 grupları arasında yapılarak örnekler arasındaki benzerlikler ve farklılıklar protein tanımlamaları gerçekleştirilmeden yapıldı. Tüm jellerde tespit edilen toplam majör protein spot sayısı 27 ± 2 olarak belirlendi. Örnekler arasında eşleştirme oranlarına bakıldığında genel olarak %70 oranında bir spot eşleştirmesi yapmak mümkündür (Korelasyon sabiti 0.5). Eşleşen spotlar arasında “up” ve “down” regülasyonlar da gözlemlendi. A1 ve A2 örnekleri arasında yapılan karşılaştırmada 27 adet spotun 7 tanesinde up regülasyon 10 tanesinde ise down regülasyon gözlemlendi. Aynı şekilde B1 ve B2 grupları arasında yapılan karşılaştırmada 10 adet up regülasyon ve 14 adet down regülasyon gözlemlendi. Bu sonuçlar ışığında B1/B2 deney grupları arasındaki fark A1/A2 gruplarındaki farka oranla çok daha önemli olarak nitelendirilebilir. Bu açıdan IL-18’de gözlemlenen artış farkının genel proteom üzerindeki değişimin bir sonucu olduğunu söylemek bilimsel yorumlama açısından doğru olacaktır. Ancak daha yüksek rezolüsyonda jellerin üretilmesi ve yüksek protein konsantrasyonu içeren örneklerin analiz edilmesi gerekmektedir. Ayrıca aralarında regülasyon farklılıkları gözlemlenen protein spotlarının kütle spektrometresi ile tanımlanması da gerekmektedir.



Şekil 3. Her bir gruptaki protein havuzuna ait iki boyutlu jel elektroforez (proteom) görüntüleri. Örneklerdeki proteinler pH 3-10 aralığında I. boyutta ayırma tutulduktan sonra 2. boyutta molekül ağırlıklarına göre ayırma tabi tutuldular. A1: 1. grup preop. A2: 1.grup postop. B1: 2. grup preop. B2: 2.grup postop.

5. TARTIŞMA

KPB sonrası akut böbrek hasarı gelişmesi yüksek oranda görülmektedir. Kardiyak cerrahi sonrası ABH gelişme insidansının literatürde %5-50 gibi geniş bir aralıkta olduğu görülmektedir (52-53). Bu değerlerin bu kadar geniş aralıkta olmasının nedeni ise ABH tanımlama skorlarının ve kullanılan testlerin farklılığıdır. Bizim çalışmamızda ABH gelişme oranı % 27 olarak bulundu. Çalışmamızın sonucu literatürle paralellik göstermektedir.

Kardiyak cerrahi geçiren hastalarda diyaliz gerektiren ABH gelişme oranı ise %1-5 arasındadır. Bizim çalışmamızda bu oran %5 olarak gerçekleşmiştir. Demirjian ve ark' nın, yaptıkları çalışmada kardiyak cerrahi sonrası gelişen ABH mevcut hastaların % 45 'inde diyaliz gereksinimi olduğu gözlemlenmiştir(54). Bizim çalışmamızda bu oran daha düşüktür. Yaptığımız çalışmada 11 ABH gelişen hastanın 2' sinde yani %18'inde diyaliz ihtiyacı gözlemlendi.

Cleveland klinik tarafından belirlenen ve tüm dünyada kabul gören skorum sistemine göre kadın cinsiyeti ve DM, ABH gelişim risk skorunu artırmaktadır. Yaptığımız çalışmada cinsiyet dağılımı gruplar arasında eşitti. Çalışmamızda Cleveland risk skorunun aksine cinsiyet ve DM açısından baktığımızda, ABH açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

1953 yılında John Gibbon mitral stenozlu genç bir kadının cerrahi tedavisinde CPB kullanması sonrası kardiyak cerrahide bir çığır açmıştır.(55) Bu tarihten itibaren, CPB açık kalp ameliyatlarının odak noktası olmuş ve beraberinde KPB'ın olası yan etkileri ortaya çıkmıştır. Bu istenmeyen etkileri ortadan kaldırmak üzere çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Ekstrakorporeal dolaşımında, vücut için pulsatil akım ve pulsatil olmayan akımın hangisinin daha fizyolojik olduğu araştırılmıştır. Bu amaçla, 1955 yılında Wesolowski ve arkadaşları hayvanlarda pulsatil ve pulsatil olmayan akımlarla çalışmalar yapmışlardır. Bu çalışmalarda KPB süresince pulsatil akım kullanımının dokularda olumsuz etkilerinin daha fazla olduğunu gözlemlenmişlerdir. Ancak bu çalışmada uygulanan akım 150-200 ml/kg/dak şeklinde yüksek bir akımdır (56). Daha sonra yapılan çalışmalarda, akımın 100ml/kg/dak ve altında olmasının gerektiği tespit edilmiştir. Aynı çalışmayı hayvanlarda 100ml/kg/dak olarak uygulanmasıyla pulsatil akımın ,pulsatil olmayan akımdan daha iyi doku kanlanması gösterilmiştir (56). Bizim yaptığımız cerrahi uygulamadaki KPB sırasında en az 2.4 lt/m² /dk akımla ortalama 60-80 mmHg arteriyel basınç uyguladık.

Hooker dokulardaki pulsatil akım çalışmalarının öncülüğünü yapmıştır. İzole böbrek dokusunda idrar miktarının pulsatil akımla, pulsatil olmayan akıma göre daha fazla olduğunu tesbit etmiştir. Sonuçta bu durumu, böbrek kan akımının bir göstergesi olarak kabul ederek, böbrek kan akımının pulsatil akımla daha iyi olduğunu ifade etmiştir.(57)

KPB sırasında periferik vasküler direncin düşük olması doku zararını azaltmaktadır. Düşük periferik vasküler direncin, hücre zarındaki doku sıvısının hareketliliğini artırdığı, mikrosirkülasyonu ve difüzyonu iyileştirdiği bilinmektedir. Çeşitli çalışmalarda, pulsatil akım altında periferik vasküler direncin düştüğü ve böylece böbrek kan akımının pulsatil akımla, pulsatil olmayan akıma göre daha iyi olduğunu belirtmişlerdir(58). Benzer şekilde, Taylor ve arkadaşları, eşit 2 gruba ayırdıkları toplam 350 hastalık çalışmalarında pulsatil ve pulsatil olmayan akımı karşılaştırmışlardır. Çalışmada, ameliyat teknikleri, KPB parametreleri ve anestezi protokolleri açısından her iki grup standardize edilmiştir. Pulsatil olmayan akımla, pulsatil akımdan daha güçlü vazokonstriksiyon geliştiği, doku oksijenasyonunun bozulduğu, idrar miktarı ve glomerüler filtrasyon hızının düştüğünü ve takiben böbreklerden renin salgısının arttığını göstermişlerdir(59). Yapılan bu çalışmalarda pulsatil akımın pulsatil olmayan akıma göre böbrekleri daha iyi koruduğunu, burada vasokonstriksiyon üzerinden açıklamışlardır. Bizim çalışmamızda da pulsatil akımın, pulsatil olmayan akıma göre böbrekleri koruduğu tespit edildi.

Murkin ve ark., pulsatil akım ile tüm dokularda mikrosirküler akışın artarak, periferik vasküler direncin düştüğünü ayrıca pıhtılaşma ve emboli gelişme oranında azalma olduğunu göstermişlerdir. (60) Bizim çalışmamızda her iki grupta da kliniğe yansıyan tromboz ve emboli saptanmadı.

Kocakulak ve ark.'nın (61) çalışmalarında pulsatil akımın renal kanlanmayı koruduğu ileri sürülmüştür. Hödenek ve ark., 2013 yılında yaptıkları çalışmalarında, 70 yaş ve üzeri hasta grubunda KPB esnasında pulsatil akım ile pulsatil olmayan akımlarda böbrek fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Çalışmanın sonucunda pulsatil akımın böbrek kan akımını koruduğunu ve ameliyat sonrası takiplerde böbrek hasarının daha az geliştiğini tesbit etmişlerdir(62). Bizim yaptığımız çalışmada bu sonuçlarla paralellik göstermektedir.

KPB' in diğer birçok sistem gibi hematolojik sistem üzerine de olumsuz etkileri vardır. Bu olumsuz etkilerden biriside hemolizdir. Hemoliz sonucu serbest kalan hemoglobin böbrek tübüller lümenine çökerek tıkanıklık oluşturabilir. Ayrıca serbest hemoglobin böbrek damarlarında vazokonstriksiyona neden olabilir. 1993 yılında Goto ve arkadaşları yaptıkları

araştırmada pulsatil perfüzyonla hemolizin pulsatil olmayan perfüzyona göre daha fazla olduğunu iddia etmişlerdir(63). Bu çalışmada perfüzyon süreleri değerlendirilmemiştir.

Son yıllarda, KPB sırasında oluşan hemolizin böbrekler üzerine olan olumsuz etkisinin azaltılması amaçlı ciddi çalışmalar gerçekleştirilmiştir. Mekanik hemolizin azaltılması için dilüsyon ve heparin kaplı devrelerin kullanılması önerilmiştir. Bu dönem içinde Minami ve ark. pulsatil perfüzyonun hemoliz açısından daha fizyolojik olduğunu göstermişlerdir(64). Silistreli ve ark. anlamlı olarak pulsatil akımla yapılan KPB da hemolizin daha az olduğu ve bunun sonucunda da böbrek hasarının daha az olduğunu ileri sürmüşlerdir(65). Mangano ve ark., yaptıkları çalışmada KPB sonrası dolaşımdaki katekolaminlerin, inflamatuvar mediyatörlerin arttığını, böbrekte makro ve mikro embolik hadiseler meydana geldiğini göstermişlerdir. Ayrıca hasarlanmış eritrositlerden salınan serbest hemoglobininde böbrekler için olumsuz sonuçlar meydana getirdiğini tespit etmişlerdir(66). Biz yaptığımız çalışmada ameliyat sonrası idrarda her iki grup içinde hemoliz bulgusuna rastlamadık. Ayrıca her iki grup içinde ameliyat sonrası 24. saatte serumda intravasküler hemoliz gösterecek veriye rastlamadık.

KPB sonrası akut böbrek hasarı gelişmesi yüksek oranda görülmektedir. Akut böbrek hasarının tespiti için kullanılan biyobelirteçler, yanlış sonuçlar verebileceği gibi hasar ile tespit dönemi arasında zaman kaybı olmaktadır. Günümüzde akut böbrek hasarında kullanılan biyobelirteçler olan, kreatinin ve kreatinine dayalı ölçümler yerine geçebilecek yeni biyobelirteçler üzerinde çalışılmaktadır. Bizde bu amaç doğrultusunda IL-18 ile çalışma yaptık. Bu çalışmada elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu olduğu gözlemlenmiştir.

Melnikov ve ark., 2001 yılında ratlarda iskemik böbrek hasarı üzerine IL-18 ile ilgili çalışmalar yapmıştır. Çalışmalarında iskemik böbrek hasarıyla IL-18 artışı arasında paralellik tespit etmişlerdir(67). Bir başka çalışmada Edelstein ve ark.ları ratlarda izole edilen böbrek proksimal tübüllerinde, hipoksi ile IL-18 seviyesinin arttığını göstermişlerdir(68). Melnikov ve Parikh insanlarda yaptıkları araştırmalarda akut tubuler nekrozda idrar IL-18 seviyesinde anlamlı artış olduğu gözlemlenmiştir (69). Bizim çalışmamızda da literatürdeki bu çalışmalara paralel olarak akut böbrek hasarı oluşan hastalarda IL-18 değerinin istatistiksel olarak anlamlı arttığını gözlemledik.

Çalışmamızın asıl amaçlardan birisi akut böbrek hasarının erken tespitiydi. Bu amaç doğrultusunda hastalardan anestezi uygulanmadan hemen önce ve KPB bitiminden 12 saat sonra idrar ve serum örnekleri alarak KPB 'ın erken dönem etkilerini saptamayı amaçladık.

Washburn ve ark. yaptıkları araştırmada kalp cerrahisi uygulanan ve akut böbrek hasarı gelişen 103 pediatrik hastada, kontrol grubuna göre IL-18 düzeylerinin 3 kat arttığını saptamışlardır. Ayrıca idrar IL-18 düzeylerinin serum kreatinin değerlerinden önce yükseldiği ve artmış olan bu değerlerin mortalite ile ilişkili olduğunu gözlemlemişlerdir (70). Bir başka çalışmada benzer şekilde, akut böbrek hasarı gelişen 20 çocuk hastada, IL-18 düzeylerinin ameliyat sonrası 4. saatte arttığı gözlenmiştir (71). Melkinou ve ark. ise yaptıkları çalışmalarında iskemik hasar sonrası idrar IL-18 seviyesinin 4-6 saatlerde artmaya başlayıp, 12. saatte pik noktaya ulaştığını ve bu seviyenin 48 saat yüksek kaldığını tespit etmişlerdir (50). Bizim çalışmamızda, yukarıdaki çalışmalarla paralel olarak, takiplerde IL-18 değerleri akut böbrek hasarı oluşan hastalarda 12. saatte artmış iken kreatinin seviyelerinin anlamlı artışı 48. saate gerçekleşmiştir. Çalışmamız IL-18 değerinin, kreatinin artışından daha erken gerçekleştiğini göstermiştir. Akut böbrek hasarında kullanılan biyobelirteçler diğer böbrek patolojilerinden ayırd edici olması gerekmektedir. Nickolas ve ark.' ı, IL-18 değerlerinin prerenal azotemi, kronik böbrek yetmezliği, idrar yolu enfeksiyonu ve nefrotik sendrom gibi kronik hadiselerden etkilenmediğini göstermişlerdir(51).

Çalışmamızda kullandığımız IL-18' in, KPB sonrası böbrek hasarını, erken zamanda gösteren bir belirteç olduğunu istatistiksel olarak gösterdik. Literatürde de çalışmamızın sonuçlarıyla örtüşecek şekilde, kardiyak cerrahi sonrası akut böbrek hasarında IL-18 seviyelerinin yüksekliği ile erken tespit edilebildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur.(72-73-74)

Literatürdeki çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda hem serum kreatinin, hem de serum ve idrarda IL-18 değerleri ELIZA ve idrarda IL-18 Western blot testlerle incelenerek sonuçlara ulaşılmıştır. Yaptığımız çalışmanın sonucunda IL-18 artışı tespit etmiş olduk. Ayrıca IL-18 artışı hem idrarda hemde serumda eş zamanlı yükseklik tespit ettik.

Proteomiks ile de, ELIZA ve Western blot yöntemi ile IL-18'de gözlemlenen artışı genel proteom üzerinde de görüntüledik. Literatürde benzer çalışmalarda Western blot ve proteomiks kullanımına rastlamadık.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Yaptığımız çalışmaya göre,

1- Çalışmamızda her iki grup arasında ameliyat öncesi demografik özellikler (cinsiyet, yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), sigara kullanımı, hiperlipidemi, HT, DM, KAH öyküsü, SVO öyküsü, MI), ilaç kullanımı (beta bloker, ARB, kalsiyum kanal blokeri), sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ve etkilenmiş koroner arter sayısı açısından istatistiksel olarak fark bulunmamıştır. Ameliyat öncesi hasta gruplarının benzer özellik taşıması, uyguladığımız KPB' da pulsatil ve pulsatil olmayan akımların gruplara özel farklılıklar yaratmasını engellemiştir.

2- Çalışmamızda ameliyat öncesi bakılan serum kreatinin ve serum ile idrar IL-18 değerlerinin her iki grup içinde yakın değerlerde olması böbrek fonksiyonları açısından grupların benzer özelliklerde olduğunu düşündürmektedir.

3- Çalışmamızda ameliyat sırasında kross süresi, kardiyopleji miktarı ve bypass yapılan koroner arter sayısı açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

4- Çalışmamızdaki sonuçlara göre pulsatil olmayan grupta istatistiksel olarak ABH gelişmesi anlamlı yüksektir.

5- Ameliyat öncesi kullanılan ilaçlardan ACE inhibitörü ve ameliyat sırasında total perfüzyon süresinin uzunluğu açısından bakıldığında pulsatil akım uygulanan birinci grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. Bu iki veri ABH gelişimi için risk olarak gösterilmektedir. Bununla birlikte ABH gelişimi için daha riskli olması beklenen pulsatil grupta ABH gelişimi daha düşük olarak saptandı. Bu sonuçta bize perfüzyon şeklinin ABH gelişmesinde daha etkili olabileceğini düşündürdü.

6- Sonuçlarımıza göre, serum kreatinin değerlerinin 12. ve 24. saatteki artış oranları her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak serum kreatinin düzeyinin 48. saatte pulsatil olmayan grupta pulsatil olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu gözlemlendi. Kreatinin seviyesinin 48. saatteki bu artışı ABH olarak değerlendirdiğimiz grupla örtüşüyordu. Çalışmamızdaki bu sonuçlara göre serum kreatinin değeri ile böbrek hasarının erken dönemde saptanmasının zor olduğunu düşünmekteyiz.

7- Çalışmamızda, ameliyat sonrası 12. saatte idrar ve serum örnekleri olarak ELIZA yöntemi ile IL-18 tayini yaptık. Pulsatil olmayan gruptaki IL-18 değerlerinin pulsatil gruptan istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğunu gözlemledik. Ayrıca pulsatil olmayan grupta ameliyat sonrası IL-18 değerlerinin ameliyat öncesi değerlere göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı. Bu yükseklik aynı zamanda ABH gelişen grupla aynıydı.

Çalışmamızdaki bu sonuç bize pulsatil olmayan grupta ABH gelişmesinin daha fazla olduğunu ve bunu IL-18 ile 12. saatte gösterebileceğimizi ortaya koydu. Bu durum bize serum kreatinin düzeyi ile 48. saatte tespit ettiğimiz ABH tanısını, 12. saatteki IL-18 düzeyi ile ortaya koyabileceğimizi gösterdi..

8- Çalışmamızda ELIZA testiyle bakılan IL-18 sonuçlarını pekiştirmek için Western blood tekniğini kullanarak ameliyat sonrası 12. saatte idrarda IL-18 seviyelerine baktık. Pulsatil olmayan grupta pulsatil olan gruba göre IL-18 değerlerinin, istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulundu. Ameliyat öncesi ve sonrası olarak her iki grup kendi içinde değerlendirildiğinde, IL-18 değerlerinin pulsatil olmayan grupta, pulsatil olan gruba göre istatistiksel olarak yüksek olduğu gözlemlendi. Bu sonuçlar, pulsatil olmayan grupta, pulsatil olan gruba göre ABH gelişiminin Western blood yöntemiyle istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğunu göstermiştir.. Bunun yanı sıra 12. saate Western blood yöntemiyle bakılan idrardaki IL-18 düzeyinin ABH gelişimini erken biçimde ortaya koyabileceğini de saptamış olduk.

9- Çalışmamızda IL-18 artışını hem idrarda hemde serumda gösterdik. Bu da bize IL-18 için hem serum hem de idrarı kullanabileceğimizi gösterdi.

10- Ayrıca ABH için kullandığımız test yöntemleri ELIZA IL-18, Western blot IL-18, proteomiklerde de benzer değerler gösterdi. Bu da bize ABH için üç test yöntemi ile de tanı konulabileceğini düşündürdü. Bu testler içinde en yaygın ve en ekonomik olanın kullanılmasının güvenilirlik açısından bir problem oluşturmayacağını gösterdi.

7. ÖZET

Amaç: Bu çalışmada kardiyopulmoner bypass (KPB) altında izole koroner arter bypass greftleme (KABG) uygulanacak hastalarda pulsatil ve pulsatil olmayan akımın böbrek üzerine olan etkilerini interlökin -18 (IL-18) biyobelirteci ile erken dönemde ortaya koymayı amaçladık. Aynı zamanda, IL-18'in hangi testle ve örneklemeyle güvenli olacağını da tespit etmek istedik.

Gereç yöntemi: Çalışmamıza Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra, elektif KPB altında izole KABG uygulanacak 40 hasta dahil edildi. Hastalar 20 'şer kişilik 2 gruba ayrıldı. Birinci gruba KPB sırasında pulsatil akım, ikinci gruba ise pulsatil olmayan akım uygulandı. Hastalarda ameliyat öncesi ve KPB'dan 12 saat sonra, serum örneklerinden ELIZA, idrar örneklerinden ise ELIZA, Western blot ile IL-18 ve proteomiks ile proteom çalışıldı.

Hastalardan ameliyat öncesinde ve KPB bitimi sonrası 12-24-48 saatlerde serum örneklerinde kreatinin değerlerine bakıldı. Akut böbrek hasarı (ABH) tanımı, serum kreatinin değerlerinde operasyon öncesine göre 0.3 mg/dl artış olması ile kabul edildi. KPB sonrası pulsatil ve pulsatil olmayan akım uygulanan hastalarda ABH gelişim oranları karşılaştırıldı. Ayrıca kreatinin ve IL-18 değerleri her iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: KPB uygulanan hastaların 11(%27.5)' inde ABH gelişti. Bunların 2' (%18.1) si pulsatil, 9 (%81.9) u pulsatil olmayan akım uygulanan grupta meydana geldi. Bu sonuç iki grup arasında istatistiksel olarak ABH gelişmesi açısından anlamlı idi ($P<0.05$).

ABH tanımı alan hastalarda, serum kreatinin değerleri ameliyat öncesine göre KPB sonrası 48. saatte istatistiksel olarak anlamlı yükselme tespit edildi ($P<0.05$).

ABH gelişen grupta ameliyat öncesi dönem ile KPB sonrası 12. saatte bakılan serum ve idrar IL-18 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı yükseklik tespit edildi ($P<0.05$). Pulsatil olmayan akım uygulanan grupta, pulsatil akım uygulanan gruba göre serum kreatinin ile serum ve idrar IL-18 artışı istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek tespit edildi ($P<0.05$).

Sonuç: KPB altında izole KABG uygulanan hastalarda pulsatil olmayan akımın, pulsatil akıma göre ABH gelişim insidansının daha yüksek olduğu gözlemlendi. Serum ve idrar IL-18 değerleri KPB sonrası ABH 'nı erken dönemde saptayabilen bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. Çalışmamızda kullanılan testler içinde en yaygın ve en ekonomik olanın kullanılmasının güvenilirlik açısından bir problem oluşturmayacağını belirlendi.

Anahtar: İnterlökin -18, kardiyopulmoner bypass, koroner arter bypass cerrahisi, akut böbrek hasarı, pulsatil akım, pulsatil olmayan akım, ELIZA, Western blot, proteomiks

SUMMARY

Objective: In this study, it is aimed to present affects of pulsatile and non-pulsatile flow on kidney for patients will be treated isolated coronary arterial bypass grafting (CABG) under cardiopulmonary bypass (CPB) by interleukin -18 (IL-18) biomarker in early period. We also would like to determine that which test or sampling method will be reliable for IL-18.

Instruments and Methods: After obtaining approval of the Ethics Committee of Faculty of Medicine, Kocaeli University, we have included 40 patients, who will be treated isolated CABS under elective CPB, to our study. These patients are separated in 2 groups, in which 20 patients for one group. First group is applied pulsatile flow during CPB, and the second group is applied non-pulsatile flow. ELIZA is examined for serum samples and urine samples of these patients, Western blot and IL-18, and proteomics and proteome are examined preoperatively and after 12 hours from CPB. Creatinine values of these patients are studied with their serum samples in preoperative period and after 12-24-48 hours from CPB. Acute renal damage (ARD) diagnose is accepted according to the 0.3 mg/dl increase in serum creatinine values by considering preoperational values. After CPB, ARD development ratios are compared for patients applied pulsatile and non-pulsatile flow. Furthermore, creatinine and IL-18 values are compared between both groups.

Findings: 11 (27.5%) of CPB applied patients are diagnosed with ARD, 2' (18.1%) of them occurred in the group, which is applied pulsatile flow, and 9 (81.9%) of them occurred in the group is applied non-pulsatile flow. This result is statically significant for ARD development between these two groups ($P<0.05$). We found statistically significant increase in serum creatinine values of the patients diagnosed with ARD, when we compare their values obtained before operation and within 48th hour after CPB ($P<0.05$).

We found statistically significant increase in the group diagnosed with ARD, serum and urine IL-18 values examined between the preoperative period and 12th hour after CPB ($P<0.05$). Serum creatinine and serum & urine IL-18 increase in the group applied non-pulsatile flow found statistically significant ($P<0.05$).

Result: ARD development incidence of the patients, applied isolated CABS under CPB, is higher in the non-pulsatile flow application than pulsatile flow. Furthermore, serum and urine IL-18 can be used as biomarker in early diagnose of ARD after CPB. We determined that using the most common and economic test among the tests used in our study would not lead to any reliability problems.

Key words: Interleukin-18, cardiopulmonary bypass, coronary arterial bypass surgery, acute renal damage, pulsatile flow, non-pulsatile flow, ELIZA, Western blot, proteomics.

KAYNAKLAR

1. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. *Ann. Intern Med.* 1998; **128**: 194-203
2. Selwyn AT, Vaunwald E. *Harrison's principle of internal medicine* İstanbul Nobel tıp kitabevi 2007
3. Bonow MD, Zipes DP, Libby P, Braunwald E. (Çeviri Ed. Aslanger E, Şirinoğlu I). *Braunwald Kalp Hastalıkları Textbook of Cardiovascular Medicine* İstanbul, Nobel tıp kitabevi 2007
4. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1998; **97**: 1876-1887
5. Baim DS, Harrison DC. Nonatherosclerotic coronary heart disease (including coronary artery spasm). In: Hurst JW et al, eds. *The Heart*, 5th ed. New York: Mcgraw-Hill; 1982: 1158-1170
6. Camici P, Ferranini E, Opie LH. Myocardial metabolism in ischemic heart disease: basic principles and application to imaging by PET. *Prog Cardiovasc Dis* 1989; **32**: 217-238
7. Bonow RO, Assessment of myocardial viability in hibernating myocardium. *Nuclear medicine in clinical diagnosis and treatment* 1994; **2**: 1199-1206
8. Edwards WD. *Anatomy of the cardiovascular system: Clinical Medicine*, Philadelphia: Harper and Row; 1984.
9. Edwards WD. Applied anatomy of the heart. In: Giuliani ER, Fuster V, Gersh BJ, et al, eds. *Cardiology Fundamentals and Practice*, St Louis: Mosby-Year Book; 1991: 47-112-121
10. Paç M, Akçevin A, Aykut Aka A, Buket S, Sarıoğlu T, Solak H, Görmüş N. *Kalp ve Damar Cerrahisi Kalbin Cerrahi Anatomisi* İstanbul Güneş basımevi 2000
11. Kırallı K, Çağlar B, Güler M, Ömeroğlu S, İpek G, Balkanay M, Işık Ö, Yakut C. Minimal invaziv koroner arter cerrahisinde Koşuyolu deneyimi. *Tgkdc der.* 1999; **7(1)**: 25-29
12. Detter C, Reichenspurner H, Boehm DH, Thalhammer M, Raptis P, Schütz A, Reichart B. Minimally invasive direct coronary artery bypass grafting (MIDCAB) and off-pump coronary artery bypass grafting (OPCAB): two techniques for beating heart surgery. *Heart Surg Forum* . 2002; **5(2)**: 157-62

- 13- Saribülbül O. Kalp akciğer makinası–ekstrakorporeal dolaşım. Duran E. (Ed). *Kalp ve damar cerrahisi*'nde. İstanbul: Çapa Tıp Kitabevi; 2004: 1047-74.
14. Hensley FA Jr, Martin DE, Gravlee GP (editors): *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*, 4th Edition. Philadelphia; Lippincott, Williams and Williams, 2008
15. Edmunds LH Jr. ... complement systems and of neutrophils and monocytes in the inflammatory response to cardiopulmonary bypass and open heart operation. *Ann Thorac Surg* 1998;**66(5)**:12-25
16. American College of Cardiology. Position report on cardiac rehabilitation; Recommendations of the American college of cardiology on cardiovascular rehabilitation . *J Am Coll Cardiol* 1986;**7**:451
17. Edmunds LH Jr, Hessel EA, Colman RW, Menasche P, Hammon JW Jr. Extracorporeal circulation. In: Edmunds LH Jr, Cohn LH ed. *Cardiac surgery in the adult*. New York, McGraw-Hill companies, 2003: 315-87.
- 18- Murkin JM. Attenuation of neurologic injury during cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2001;**72**:1838-1844
19. Pennock J, Pierce W, Waldhausen J. The management of the lungs during cardiopulmonary bypass. *Surg Gynecol Obstet* 1977;**145**:917-927
20. Sladen R, Jenkins L. Intermittent mandatory ventilation and controlled mechanical ventilation without positive end –expiratory pressure following cardiopulmonary bypass. *Can Anaesth Soc J* 1978;**25**:166-172
21. Sladen RN, Berkowitz DE, Cardiopulmonary bypass and the lung in Gravlee GP Davis RF Utley JR(eds). *Cardiopulmonary bypass*. Baltimore, Williams&Wilkins, 1993.468-481
22. Oster JB, Sladen RN, Berkowitz DE. Cardiopulmonary bypass, and the lung. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR(eds). *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*. Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, 2000: 367-376
23. Macnaughton PD, Evans TW. The effect of exogenous surfactant therapy on lung function following cardiopulmonary bypass. *Chest* 1994;**105**:421-425
24. Stanley T, Liu W-S, Gentry S. Effects of ventilatory techniques during cardiopulmonary bypass on post-bypass and postoperative pulmonary compliance and shunt. *Anesthesiology* 1977;**46**:391-395
25. Sladen R, Jenkins L. Intermittent mandatory ventilation and controlled mechanical ventilation without positive end –expiratory pressure following cardiopulmonary bypass. *Can Anaesth Soc J* 1978;**25**:166-172

26. Smith EEJ, Naftel DC, Blackstone EH, Kirklin JW. Microvasculer permeability after cardiopulmoner bypass: An Expermental study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; **94**: 225-231
27. Lyte BW, Cosgrove DM. Coronary arter bypass surgery. In Wells SA, ed. *Current problems in surgery*. St. Louis: Mosby-Year Book; 1992:**29**:733-807
28. Nagaoka H, Innami R, Watanabe M, Satoh M, Murayama F, Funakohi N, Preservation of pancreatic bet cell function with pulsatile cardiopulmonary bypass. *An Thorac surg* 1994; **48** : 798-802
29. Buket S, Alayunt A, Özbaran M et all Effects of pulsatile flow during cardiopulmonry bypass on thyroid hormone metabolism. *An Thorac surg* 1994 58 93-96
- 30- Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. *Ann Thorac Surg* 2003;**75**:306-313.
31. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT: Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 194-203
32. Mangano CM, Hill L, Cartwright CR, Hindman BJ. Cardiopulmonary bypass and theanesthesiologist. In: Kaplan JA ed. *Cardiac anesthesia*. Philedephia, WB Saunders Company, 1999: 1061-1100
- 33 . Mori A, Watanabe K, Onoe M. Regional blood flow in liver, pancreas and kidney during cardiopulmonary bypass. *Arc Surg*. 1988;1124:458-944
34. Van Biesen W, Vanholder R, Lameire N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;**1**:1314–1319
35. Kellum JA, levin N, Bauman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Critcal Care* 2002; **8**: 509-14
36. Cruz DN, Ricci Z, Ronco C. Clinical review. RIFLE and AKIN – time for reappraisal. *Critical Care* 2009; **13**:211-218
37. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative Group. Acute renal failure–definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute dialysis quality initiative (ADQI) Group. *Critical Care* 2004; **8**: 204-212.

38. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, Venkataraman R, Angus DC, De Bacquer D, Kellum JA. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: A cohort analysis. *Critical Care* 2006; **10**:73-80
39. Rosner MH, Okusa MD: Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; **1**: 19–32
- 40- Mussap M, Vestra MD, Fioretto P, Saller A, Varagnolo M, Nosadini R, Plebani M. Sirtatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients *Kidney Int* 2002;61:1453-1461
41. Nguyen MT, Ross GF, Dent CL, et al. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am J Nephrol* 2005;**25**:318-326.
42. Villa P, Jimenez M, Soriano MC, et al. Serum cystatin C concentration as a marker of acute renal dysfunction in critically ill patients. *Critical Care* 2005, **9**:139-143
43. Randers E, Erlandsen EJ. Serum sirtatin C as an endogenous marker of the renal function—review *Clin Chem Lab Med* 1999; **37**:389-395
44. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002, **62**:237-244.
45. Kjeldsen L, Cowland JB, Borregaard N. Human neutrophil gelatinase-associated lipocalin and homologous proteins in rat and Mouse. *Biochim Biophys Acta* 2000; **1482**:272-283.
46. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, Ruff SM, Zahedi K, Shao M, Bean J, Mori K, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005, **365**:1231-1238
47. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the realtime indicator of active kidney damage. *Kidney Int* 2007; **71(10)**: 967-70
48. Soni SS, Cruz D, Bobek I, Chionh CY, Nalesso F, Lentini P, et al. NGAL: a biomarker of acute kidney injury and other systemic conditions. *Int Urol Nephrol* 2010; **42(1)**: 141-50.
49. Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol* 2011;**2**:3281-332.
50. Melnikov VY, Improvement in the diagnosis of acute kidney injury *Kidney Diseases and Transplantation* 2008;**19**:537-544

51. Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;**17**:127-132.
52. Conlon PJ, Smith MS, White WD, Newman MF ve ark. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 1999; **14**:1158-1162
53. Tuttle KR, Worrall NK; Dahlstrom LR, Nandagopal R, Kausz AT, Davis CL. Predictors of acute renal failure after cardiac surgical procedures. *Am J Kidney Dis* 2003 ;**41(1)**:76-83
54. Demirjian S, Schold JD, Navia J, Mastracci TM, Paganini EP, Yared JP, et al. Predictive models for acute kidney injury following cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 2012; **9**: 382-389.
- Cross ref.
55. Li-Chien Hsu, Biocompatibility in cardiopulmonary bypass, *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*,1997;**11(3)**: 376-382,
56. Yada I, Is nonpulsatile blood flow detrimental to patients *Artif Organs* 1993; **17**:291-292
57. Allen Rean, Richard P. Fogdell *Acute cardiovascular managemet anesthesia and intensive cure* JB Lippincott Company Philadelphia 1982
58. Wright, G. "Hemodynamic analysis could resolve the pulsatile blood flow controversy." *Annals of Thoracic Surgery* 1994;**58(4)**:. 1199-1204
59. Taylor KM, et all. Comparative clinical study of pulsatile and nonpulsatile perfusion in 350 consecutive patients *Thorax* 1982 **37(5)** 324-330
60. Murkin, J. M., et al. "A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995;**110(2)**: 340-348
- 61 Kocakulak, M., et al. Pulsatile flow improves renal function in high-risk cardiac operations. *Blood Purification* 2005; **23(4)**: 263-267
62. Hökenek F, Gürsoy pulsatil ve nonpulsatil kardiyopulmoner bypassda böbrek fonksiyonlarını değerlendirme. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi*. 2013 ;**21(3)**:610-615
63. Goto M, Kudok K, Minami s, Nukariya M, Sasaguri S, Watanaber M, Hosoda Y, The renin-Angiotensine-Aldosterone system and hematologic changes during pulsatile and nonpulsatile kardiyopulmonery bypass *Artif Organs* 1993; **17**: 318-322
64. Minami K, Körner MM, Vyska K, Kleesiek K, Knobl H, Korfer R, Effects of pulsatile perfusion on plasma catecholamine levels and hemodynamics during and after cardiac operations with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; **99**: 82-91

65. Silistreli E, Uğurlu B, Çatalyürek H, Kuserli Y, Gençpınar T, Hazan E, Sariosmanoğlu N, Açıklık Ü, The effects of pulsatile flow characteristics on hemolysis, transfusion requirement, and hemostasis in open heart surgeries *TGKDC der.* 2012, **20(2)**: 217-222
66. Mangano CM¹, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group *Ann Intern Med* 1998 ;**128(3)**:194-203
- 67.1 Melnikov VY, Ecdar T, Fantuzzi G, Siegmund B, Lucia MS, Dinarello CA et al. Impaired IL-18 processing protects caspase-1- deficient mice from ischemic acute renal failure *J. Clin Investigation* 2001; **107**: 1145-1152
68. Edelstein CL, Hoke TS, Somerset H, Fung W, Klein CL, Dinarello CA, et al. Proximal tubules from caspase -1- deficient mice are protected against hypoxia induced membrane injury *Nephrol Dial Transplant* 2007; **22 (4)**:1052-1061
69. Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, Faubel S, Edelstein CL, Urinary IL-18 a marker of human acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis.* 2004; **43**: 405-414
70. Washburn KK, Zappitelli M, Loftis I, et al. Urinary Interleukin -18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children *Nephrol Dial. Transplant* 2008 ; **23(2)** 566-572
71. Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, Thisgen Philbrook U, Li S, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surg. *J Am Soc Nephrol* 2011;**22**:1737-1747
- 72- Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, Edelstein CL: Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005; **16**: 3046-3052
- 73- Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, Dursun B, Ma Q, Kelly C, Dent C, Devarajan P, Edelstein CL. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery *Kidney Int* 2006;**70(1)**:199-203
- 74- Ünal EU, Özen, A, Boysan E, Tak S, Başar V et al. Serum interleukin-18 as an early marker of acute kidney injury following open heart surgery *tgkdc. Der.* 2014; **22(3)**: 483-488

