

**T.C.
Sağlık Bakanlığı
Siyami Ersek
Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Başhekim: Prof. Dr. İbrahim Yekeler
Klinik şefi: Uzm. Dr. Sevim Canik**

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE İNSÜLİNLE
ZENGİNLEŐTİRİLMİŐ KAN KARDİYOPLEJİSİ
MİYOKARDİYAL KORUMA İÇİN FAYDALI MI?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müzeyyen KURT İYİGÜN

İstanbul-2006

**T.C.
Sağlık Bakanlığı
Siyami Ersek
Göğüs, Kalp ve Damar Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği
Başhekim: Prof. Dr. İbrahim Yekeler
Klinik şefi: Uzm. Dr. Sevim Canik**

**AÇIK KALP CERRAHİSİNDE İNSÜLİNLE
ZENGİNLEŐTİRİLMİŐ KAN KARDİYOPELJİSİ
MİYOKARDİYAL KORUMA İÇİN FAYDALI MI?**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Müzeyyen KURT İYİGÜN

Tez Danışmanı: Uz. Dr. Nurgül YURTSEVEN

Klinik şefi: Uz. Dr. Sevim CANİK

İstanbul - 2006

ÖNSÖZ

Hastane başhekimimiz Sayın Prof. Dr. İbrahim Yekeler'e ve şahsında diğer eski başhekimlerimize,

Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi'nde asistanlık eğitimim boyunca her türlü kolaylığı ve anlayışı gösterip teorik ve pratik anlamda yetişmemi sağlayan Klinik şeflerimiz Sayın Uzm. Dr. Sevim Canık ve Sayın Prof. Dr. Zuhâl Aykaç'a,

Tezimin her aşamasında yardım gördüğüm, sevgili ablam Uzm. Dr. Nurgül Nurtseven'e

Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğindeki tüm şef muavini, başasistanları ve uzmanlarına, yıllardır iyi ve kötü anıları paylaştığım asistan arkadaşlarıma, anestezi teknisyenlerine, perfüzyonistlere, kan gazı çalışanlarına, yoğun bakım hemşirelerine ve tüm hastane personeline,

İhtisasım süresince birlikte çalıştığım, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Kalp ve Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi, Kardiyoloji Klinikleri şef, şef muavinleri, uzman ve asistanlarına,

Tez çalışmamın yapılması aşamasında yardımlarından dolayı Doç. Dr. Sabri Dağsalı ve ekibine, Doç. Dr. Fuat Bilgen ve ekibine, Op. Dr. Atilla Kanca, Op. Dr. İlyas Kayacı, Op. Dr. Mustafa İdiz'e,

Teorik bilgilerimi destekleyen Op. Dr. Abdullah Kemal Tuğgun, Op. Dr. Gerçek Çamur'a

Benden desteklerini esirgemeyen, en zor anlarımda hep yanımda olan sevgili anneme, babama, kardeşlerime,

Bana her zaman destek olan, anlayış ve sabır gösteren, sevgili eşim Taner İyigün'e,

Sevgili arkadaşlarım, sırdaşlarım, kader ortağı olduğumuz Dr. Ayşın Aygün Altuğ ve Dr. Nilay Çavuşoğlu Yalçın'a

En içten teşekkür ve saygılarımla.

Dr. Müzeyyen Kurt İyigün

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	36
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA.....	52
SONUÇLAR VE ÖNERİLER	56
ÖZET.....	57
KAYNAKLAR.....	59

SİMGELER VE KISALTMALAR

ATP	: ADENOZİN TRİ FOSFAT
CP	: KREATİN FOSFAT
GİK	: GLİKOZ- İNSÜLİN- POTASYUM
FFA	: SERBEST YAĞ ASİTLERİ
KABG	: KORONER ARTER BAYPAS GREFT
ASA	: AMERİKAN ANESTEZİYOLOGLAR DERNEĞİ
KPB	: KARDİYOPULMONER BAYPAS
CO	: KARDİYAK DEBİ
AKK	: AORTİK KROS KLEMP
EKG	: ELEKTROKARDİYOĞRAFİ
Na	: SODYUM
K	: POTASYUM
Ca	: KALSİYUM
Mg	: MAGNEZYUM
BSA	: VÜCUT YÜZEY ALANI
PaO₂	: PARSİYEL ARTERİYEL OKSİJEN BASINCI
PaCO₂	: PARSİYEL ARTERİYEL KARBONDİOKİT BASINCI
CO₂	: KARBONDİOKSİT
HCO₃	: BİKARBONAT
C5a	: KOMPLEMAN 5a
C3a	: KOMPLEMAN 3a
TNF	: TÜMÖR NEKROZİTAN FAKTÖR
SOR	: SERBEST OKSİJEN RADİKALLERİ
RNA	: RİBONÜKLEİK ASİT
AMP	: ADENOZİN MONO FOSFAT
DNA	: DEOKSİRİBONÜKLEİK ASİT
PTCA	: PERKÜTAN TRANSLUMİNAL KORONER ANJİOPLASTİ
KK	: KROS KLEMP
PDH	: PİRUVAT DEHİDROGENAZ

EF	: EJEKSİYON FRAKSİYONU
LVEDP	: SOL VENTRİKÜL END DİASTOLİK BASINÇ
MI	: MİYOKARD ENFARKTÜSÜ
KCL	: POTASYUM KLORÜR
FİO₂	: İNSPİRE EDİLEN FRAKSİYONE OKSİJEN MİKTARI
PEEP	: POZİTİF EKSPİRYUM SONU BASINÇ
IPPV	: ARALIKLI POZİTİF BASINÇLI VENTİLASYON
PAB	: PULMONER ARTER BASINCI
OAB	: ORTALAMA ARTER BASINCI
OPAB	: ORTALAMA PULMONER ARTER BASINCI
SVB	: SANTRAL VENÖZ BASINÇ
PKUB	: PULMONER KAPİLLER UÇ BASINCI
SAB	: SİSTOLİK ARTER BASINCI
DAB	: DİASTOLİK ARTER BASINCI
KH	: KALP HIZI
SVR	: SİSTEMİK VASKÜLER REZİSTANS
PVR	: PULMONER VASKÜLER REZİSTANS
RVSWI	: SAĞ VENTRİKÜL İŞ YÜKÜ İNDEKSİ
LVSWI	: SOL VENTRİKÜL İŞ YÜKÜ İNDEKSİ
KD	: KALP DEBİSİ
İABP	: İNTRA AORTİK BALON POMPASI
CPK- MB	: KREATİNFOSFOKİNAZ
ACT	: AKTİVE EDİLMİŞ KOAGÜLASYON ZAMANI
LİMA	: SOL İNTERNAL MAMMARİAN ARTER

TABLO LİSTESİ

- Tablo 1** : Kardiyoplejik solüsyon içeriği
- Tablo 2** : Kardiyopleji teknikleri
- Tablo 3** : Olguların demografik özelliklere göre dağılımı
- Tablo 4** : Grupların hemodinamik değerleri
- Tablo 5** : Metabolik değerlerin zamana göre değişimi
- Tablo 6** : Pompada kan glukoz değerlerinin zamana göre değişimi
- Tablo7** : Pompada koroner sinüs değerlerinin zamana göre değişimi
- Tablo 8** : Arter laktat değerlerinin zamana göre değişimi
- Tablo 9** : Koroner sinüs glukoz değerlerinin zamana göre değişimi
- Tablo 10** : Taburcu, entübasyon, KK, KPB, postop. Süreleri
- Tablo11** : İnotrop ihtiyacı, aritmi insidansı, defibrilasyon gereksinimi
- Tablo 12** : CK-MB düzeyleri

GİRİŞ VE AMAÇ

İyi oksijenlenen bir miyokarda, enerji mitokondride yerleşmiş mekanizmalarla oksidatif fosforilasyon yoluyla sağlanır. Kalpte normalde diğer dokulardan farklı olarak yağ asitlerinin oksidasyonu hakimdir. Miyokardın enerji ihtiyacının yaklaşık % 70'i yağ asidi oksidasyonu ile sağlanır. Geri kalan kısmın % 20'si glukozdan, % 6'sı aminoasitlerden ve % 4'ü de keton cisimlerinden karşılanmaktadır. Bu oranları, arteriyel kandan miyokarda sunulan substratların miktarı değiştirebilir. Yağ asitleri ortamda bol olduğunda aerobik glikoliz inhibe olur (1). Aynı şekilde yağ asidi oksidasyonunda bir azalma olduğunda da enerji üretimi için glikolizde kompensatuar bir artma olur (2). Egzersizde de laktat, yağ asitlerinin yerini alır.

Normalde laktat konsantrasyonu arteriyel kanda, koroner venöz kandakinden daha fazladır. Adenozin tri fosfat (ATP) aerobik sentezi için miyokard laktatı kullanarak metabolize etmektedir. Hipokside ise doku harcanandan daha fazla laktat oluşturmaktadır. Sonuç olarak koroner sinüs kanı sistemik arteriyel kandan daha fazla laktat içerir hale gelir.

Koroner arter cerrahisinde, aortaya kros klemp uygulanması, kansız ve hareketsiz bir cerrahi ortam sağlarken, miyokardın perfüzyonunu da tam olarak engeller. Bu durumda miyokard iskemisi meydana gelmektedir.

Aortik kros klemp konduktan sonra ;

- 1.Aerobik metabolizma durur.
- 2.Anaerobik metabolizma başlar
- 3.ATP ve kreatin fosfat (CP) depoları tükenir.
- 4.Anoksik metabolizma ürünlerinde artış görülür.

Bu dönemde kalp enerjisini iki şekilde elde eder:

- 1.Glukoz ve glikojenin anaerobik metabolizmasından (% 80)
- 2.Nonkoroner kollateral dolaşımla aerobik metabolizma (% 20) yoluyla sağlar.

Aortik kros klemp sırasında, iskemik miyokard hasarından korunmada kullanılan çeşitli yöntemler vardır. Bu yöntemlerin başlıcaları hipotermi ve kardiyoplejik solüsyonlardır. Buna rağmen hastaların bir kısmında miyokard iskemisi ve ardından postiskemik reperfüzyon hasarı görülebilmektedir. Bu hasarın en önemli göstergelerinden biri de koroner sinüs laktat seviyeleridir.

Postiskemik reperfüzyon hasarı döneminde hastalarda görülebilen kontraktıl fonksiyon bozukluklarının ve disritmilerin önlenmesi veya sıklığının azaltılması amacıyla Glukoz İnsülin Potasyum (GIK) infüzyonu yaygın olarak kullanılmaktadır (3). Ayrıca yüksek doz insülin uygulanması; miyokardial metabolizmayı yağ asidi kullanımı yönünden, glikojenez ve glikoliz yönüne kaydırmaktadır. Bu da miyokardial glikojen depolarından glukoz kullanımını kolaylaştırmaktadır (4). Bu şekilde kros klemp esnasında artan koroner sinüs laktat seviyesi de azalmaktadır.

İnsülin kullanımı ile ;

- 1.Glikolitik yol enzimleri tetiklenir**
- 2.Miyokardial glikojen kullanımı artar.**
- 3.Serbest yağ asitlerinin (FFA) kullanımı azalır.**
- 4.Ventriküler aritmi sıklığı azalır.**
- 5.Kontraktıl fonksiyon bozuklukları azalır.**

Bu etkiler dışarıdan verilen insülinin; miyokardda glikolitik yol üzerinden glikojen kullanımını kolaylaştırması ve FFA kullanımını karbonhidrat kullanımı yönüne çevirmesi ile sağlanmaktadır.

GİK ve insülinin bu yararlı etkileri pek çok çalışmada gösterilmesine rağmen, insülinle hazırlanan kardiyoplejik solüsyonların etkileri ile ilgili geniş serili çalışmalar yapılmamıştır.

Bu çalışma, Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi; ASA II-III Klasifikasyonuna giren, elektif KABG (Koroner arter baypas greft) operasyon geçirecek hastalarda uygulanacak insülinli kardiyoplejik solüsyonun hemodinamik parametreler, mortalite ve morbidite üzerine olan etkilerini gözlemlemek amacıyla yapılmıştır.

GENEL BİLGİLER

KARDİYOPULMONER BAYPAS

Kardiyovasküler cerrahide optimum cerrahi görüşün sağlanması ve güvenliğin artırılması amacıyla kardiopulmoner sistemin izolasyonu gerekli olabilir. Bu amaçla kalbin pompa ve akciğerlerin gaz alışverişi fonksiyonlarının geçici süreyle kalp akciğer makinesi adı verilen cihaz yoluyla sağlanması işlemine Kardiopulmoner baypas (KPB) veya ekstrakorporeal dolaşım denir. Halen kullanılan KPB tekniğine bağlı olarak çeşitli organ ve sistemlerde farklı boyutlarda fonksiyon bozuklukları meydana gelmesine rağmen bu teknik kardiyovasküler patolojilerin cerrahi tamirine olanak sağlayan ve çoğu zaman alternatif olmayan bir yöntemdir. Günümüzde gelişen tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde koroner arter hastalığı insidansı ve buna bağlı koroner arter baypas operasyonlarının sayısında yıllar içinde bir artış izlenmektedir. Koroner arter cerrahisi, iskemiyi ve semptomları azaltmak, miyokard infarktüsü olasılığını, ani ölüm riskini azaltmak, sol ventrikül fonksiyonunu korumak ve egzersiz toleransını artırmak amaçları ile uygulanmaktadır (5).

Brown - Sequard, 1858 yılında kendi kanı ile bir hayvanın kasığını perfüze ederek bazı lokal refleksleri döndürebilmiştir. Kısa bir süre sonra 1885 yılında Frey ve Grubber ilk akciğer-kalp makinesini geliştirmişlerdir. 1895'de Jacob izole hayvan akciğerini oksijenatör gibi kullanmıştır. Bu dönemde perfüze edilen kanın pıhtılaşmaması için kan defibrine olana kadar çalkalanıyordu. 1916 yılında Mc Lean'in heparini keşfi ile perfüzyon bilimi gözle görülür şekilde ilerlemeler göstermiştir. 1944'de Kollf suni böbrek ile hemodiyaliz yaparak ve 1953'de Gibbon kros sirkülasyonla genç bir bayan hastada atrial septal defekti onararak klinikte kullanımına öncülük etmişlerdir. Aynı zamanda Gibbon ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirmiştir (6). 1955'de Kirklin Mayo Klinik'te akciğer kalp makinesi kullanılarak başarılı operasyon serilerine başlamıştır. Dewall ve Lillihei bubble oksijenatörü bularak birçok cerrah tarafından tercih edilen kardiopulmoner baypas cihazını 1955'te kullanmaya başlamışlardır (5).

Günümüzde halen kullanılmakta olan membran ve bubble olmak üzere iki tip pompa kullanımdadır (6).

Miyokardial revaskülarizasyonun modern cerrahi tedavisi ise ilk olarak 1961 yılında Goetz ve arkadaşları tarafından sağ internal torasik arterin sağ koroner artere anostomozu ile başlamıştır (7). Daha sonra Kolessov sol internal torasik arteri, sol ön inen koroner artere anostomoz etmiştir (8). Her iki girişim kardiyopulmoner baypas uygulanmadan yapılmıştır. Ekstrakorporal sirkülasyonda ve miyokardial korumada gelişmeler olması ile birlikte aortakoroner baypas operasyonlarında ekstrakorporal sirkülasyon uygulanımı artmış, zamanla atan kalpte operasyondan uzaklaşmıştır. Ancak; son yıllarda artan deneyim ve atan kalpte operasyon konforunu geliştiren kalbi stabilize edici gereçler; yapılan operasyonun güvenilirliğini, etkinliğini ve kullanılabilirliğini artırmışlardır (9).

MİYOKARD KORUMA YÖNTEMLERİ

HİPOTERMİ ve FARMAKOLOJİK ARREST (Kardiyopleji)

Hemen hemen tüm hastalarda kardiyak cerrahi operasyonları sırasında değişik derecelerde miyokardiyal hasar olur. Bu erken postoperatif mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir ve ameliyattaki teknik başarıları gölgeleyebilmektedir. Bununla birlikte uygun koruma teknikleri ile bu hasarların çoğu geri dönüşlüdür. Miyokard hasarı postoperatif erken dönemde hastanın kaybına veya yüksek doz inotrop kullanımı ile İABP ihtiyacına yol açarken, postoperatif geç dönemde de miyokardiyal fibrozis gelişimi ile kendini göstermektedir. Burada akla getirilmesi gereken en önemli konu miyokard hasarının miyokarda sunulan enerji ile miyokardın ihtiyacı olan enerji arasındaki hassas dengenin her dönemde korunması ile önlenebileceğidir. KPB ve elektif kardiyak arrest yöntemlerinin uygulanması cerrahlara kansız bir ortamda ve süre olarak daha rahat operasyon yapma imkanı tanımıştır, ancak gerek bu süre içinde gerekse operasyon öncesi ve sonrası dönemde miyokardın yeterli korunmasının sağlanması başarının en önemli anahtarıdır. Miyokardiyal korunmada sağlanan

gelişmeler büyük ölçüde kardiyak fizyoloji, metabolizma ve iskemi reperfüzyon hasarlarının mekanizmalarının anlaşılması ile sağlanmıştır.

1950'li yıllarda ortaya atılan hipotermi konsepti, tüm dezavantajlarına rağmen, miyokardiyal koruma yöntemlerinin temelini oluşturmakta ve günümüzde hemen hemen tüm kardiyak cerrahlar tarafından rutin olarak metabolik ihtiyaçların azaltılması için kullanılmaktadır. Hipoterminin beyin ve diğer organları koruması ilkesi Arrhenius denklemine dayanmaktadır. Bu denkleme göre kimyasalların reaksiyon hızı ısıyla bağlantılıdır. Mekanizma, hücrel pH ve ATP'nin korunması, iskemiye takip eden patolojik sürecin geciktirilmesidir. Böylece vücudun özellikle de beyin, böbrek ve kalp gibi kritik organların metabolik ihtiyaçları azalacak ve ortalama arter basıncı ve perfüzyonun düşük olduğu durumlarda organ hasarlanması riski düşecektir.

Sistemik hipotermi;

Hafif 32-35° C,

Orta 26-31° C,

Derin 20-25° C,

Çok derin 14-19° C, şeklinde sınıflandırılır (10-11).

Rutin kardiyak cerrahide genellikle tercih edilen ısı 26-28 derecelerde modere hipotermidir. Bununla beraber modest hipotermi adı verilen 32-34 derecelerdeki KPB uygulaması da giderek popüler olmaktadır .

Günümüzde hipotermi, vücut yüzeyinin topikal olarak soğutulduğu "surface cooling", kanülasyon sonrası KPB sırasında ısı değiştirici ile kanın soğutulduğu "core cooling", + 4° C'deki kristalloid veya kan kardiyoplejisi ile miyokardın soğutulduğu "soğuk kardiyopleji" ve perikardın soğuk materyal ile doldurularak miyokardiyal soğumanın sağlandığı "topical cooling" gibi yöntemlerle uygulanmaktadır (12).

Hipotermi tüm dokularda olduğu gibi miyokarda da bazal metabolizmayı ve O₂ kullanımını azaltarak dokunun iskemi toleransını artırır. Hücredeki ısıya bağımlı reaksiyonları yavaşlatır. Metabolik O₂ ihtiyacı vücut sıcaklığının her

10°C düşüşü için yarıya iner ve KPB esnasında gereken pompa akım oranı, laktat ve metabolik asidoz oluşmaksızın azaltılabilir. Ayrıca hipotermi kalpte elektromekanik arrest oluşumuna katkıda bulunur (10-13).

Hipoterminin bu yararlı etkileri ve alternatifsizliği yanı sıra, Na-K ATPaz ve Ca ATPaz enzim sistemlerini inhibe ederek sarkoplazma ve sarkoplazmik retikulumu etkilemesi, hücrenin hacim kontrol mekanizmalarını bozarak, hücre ödemine neden olması, membran lipidlerinin akıcılığı ve bağlı enzimlerin fonksiyonel kapasitelerini azaltarak hücrenin elektrik ve taşıma fonksiyonlarını bozması, metabolik ihtiyaçları içeri alma ve hücre için zararlı atıkları dışarı atma fonksiyonlarını azaltması ve oksijen disosiasyon eğrisini sola kaydırarak zaten varolan hipoksiyi artırması gibi yan etkileri bilinmektedir (14-15).

Miyokardiyal hasar cerrahi ve anestetik teknikle ilgili gözüke bile, en sık KPB sırasında suboptimal miyokardiyal koruma ile ilişkili ortaya çıkar. Miyokardın, O₂ sunumu ile tüketimi arasında bir denge vardır. O₂ sunumu, arteryel kan O₂ içeriği ile koroner kan akımına bağlıdır. Tüketimi ise kontraktilite durumu, afterload, preload ve kalp hızı belirler.

Sunum ile tüketim arasındaki dengenin bozulmasına yol açan faktörler şunlardır:

A)Azalmış O₂ sunumu

1) Koroner kan akımının azalması:

- Taşikardi (diyastolik perfüzyon zamanı azalır)
- Hipotansiyon (özellikle diyastolik)
- Preload'un artması (perfüzyon basıncı azalır)
- Hipokapni (koroner vazokontraksiyona neden olur)
- Koroner arter spazmı ve koroner darlık

2) O₂ kontent ve sunumunun azalması:

- Hipoksemi
- Anemi
- Hemoglobinden O₂ salınımının azaldığı durumlar (pH artışı, 2, 3DFG azalışı, ısı azalması)

B) Artmış O2 ihtiyacı

1) Taşikardi

2) Artmış duvar gerilimi:

a) Preload artışı,

b) Afterload artışı,

c) Miyokardial kontraktilitenin artması.

Yetersiz miyokardial koruma, KPB sonunda persistan düşük kardiyak output (CO), EKG’de miyokardiyal iskemi bulguları veya kardiyak aritmiler ile kendini belli eder (16).

KPB sırasındaki aortik kros klemp (AKK) koroner kan akımın tamamen bozar. Hastadan hastaya farklılık gösterdiğinden güvenli bir kros klemp zamanı bulunamamıştır. Ancak 120 dakikadan uzun KPB genellikle istenmez. KPB esnasındaki miyokardiyal iskemi, AKK öncesi veya sonrasında ortaya çıkabilir (17). Düşük arteriyel basınç, koroner emboli (trombüs hava veya yağ nedeniyle) ve kalbin çok fazla manüplasyonu (koroner damarların kompresyonuna veya distorsiyonuna neden olur) bu duruma katkıda bulunur.

İskemi yüksek enerjili fosfat sayısında yetersizliğe ve intra sellüler kalsiyumun birikmesine neden olur. KPB esnasında normal sellüler yapı ve bütünlüğün devamı, enerji harcanmasını azaltma ve elde mevcut olan yüksek enerjili fosfat sayısını korumaya bağlıdır (18-19).

Koroner kan akımı durduğunda, kreatin fosfat ve anaerobik metabolizma sellüler enerji için ana kaynak olmakta ve yağ oksidasyonu zayıflamaktadır. Ancak bu enerji depoları da boşalmakta ve glikolizisi sınırlayan progresif asidoz oluşmaktadır (20-21-22). Bu nedenle sellüler enerji ihtiyacını minimize etmek için sistemik ve topikal hipotermi ve kardiyopleji kullanımı çok önemlidir.

Buckberg ve Hearse kullanılan çeşitli kardiyopleji solüsyonlarının temel amaçları ve içeriklerini şu şekilde belirtmişlerdir (21-22) :

- 1) İskemik elektromekanik çalışmada, enerji açısından kaçınma ve düşük enerji ihtiyacı ile ani arrest oluşturmak,
- 2) Hipotermi ile azalan enerji ihtiyacını daha da azaltarak devamlılığını sağlamak ve elektromekanik aktivitenin tekrar oluşmasını önlemek,
- 3) AKK esnasında, aerobik veya anaerobik enerji yapımının devamı için substrat temin etmeli,
- 4) Hipotermi esnasında devam eden metabolizma ve anaerobik asidoz için tamponlayıcı sistemleri içermeli,
- 5) Hipotermi ve iskemi nedeniyle oluşmuş ödemi azaltmak için hiperosmolar olmalı,
- 6) Membran stabilizasyonu ve hipokalsemiden sakınma,

Tablo 1:Kardiyopleji solüsyonu içeriği

ELEMAN	TAHMİNİ KONSANTRASYON	AMAÇ
POTASYUM	30 mmol/L	Elektromekanik sessizlik
SODYUM	109 mmol/L	İntrasellüler kalsiyum birikimi ve ödem oluşmasını önlemek
KLOR	114 mmol/L	Elektromekanik nötralite
KALSİYUM	1 mmol/L	Membran stabilizasyonu intrasellüler Kalsiyum birikiminin önlenmesi
BİKARBONAT	27 mmol/L	Buffer
GLİKOZ	28 mmol/L	Substrat Ödem oluşmasını önlemek amacıyla osmolarite artışı sağlamak
MANNİTOL	54 mmol/L	Ödem oluşmasını önlemek amacıyla osmolarite artışı sağlamak

Kardiyopleji ile kombine edilen hipotermi, bazal metabolizma hızını azaltarak koruyucu etkiye katkıda bulunur (23-24). Kardiyopleji kullanımı ile ilgili pek çok metod vardır. Bunlar; intraselüler Ca (25), Na'u (26) azaltmak, ekstraselüler K'u (27) ve Mg'u (28) ve lokal anestezi (25) veya Ca antagonistleri (29) eklemektir. Bunlar arasında K kardiyoplejisi en sık kullanılanıdır. KPB süresince arteriyel pompanın akım hızı pek çok ekip tarafından 2,41 lt/m²/BSA (vücut yüzey alanı) olarak kullanılmaktadır. Daha yüksek akımın doku perfüzyonunu artırmadığı, tam tersine mekanik olarak daha fazla kan hasarı oluşturduğu ve mikrobubble'lar ile emboli için risk taşıdığı saptanmıştır. Hipotermi pompa kan akımının güvenli olarak düşürülmesine olanak sağlar. Nazofaringeal ısının 28°C'ye düşürülmesi O₂ ihtiyacını % 50 oranında azaltır ve bu derecede pompa akımı 1.81 lt/m²/dak. ile sağlanır. Santral ısı genellikle nazofarinkse yerleştirilen bir probe ile ölçülür. Periferik ısı ise oda havasında ayak başparmağı veya elin ısısı ile ölçülür. Santral ve periferik ısı arasındaki fark doku perfüzyonu hakkında bilgi verir. Bu farkın büyümesi genellikle artmış periferik vazokonstriksiyona işaret eder.

KPB süresince kan gazı basınçları, pH ve plazma K düzeyleri monitorize edilmelidir. PaO₂ 100-200 mmHg arasında olmalıdır, daha yüksek PaO₂ düzeyleri gereksizdir. Çünkü küçük damarlarda konstriksiyon ve mikrobubble oluşumu için risk taşır. PaCO₂ düzeyi 40mmHg düzeyinde tutulmalıdır.

Hipotermi esnasında pH'nın değerlendirilmesi: PaCO₂ düzeyi vücut sıcaklığı değişikliklerinde CO₂ çözünürlüğü değiştiği için değişir. Vücut sıcaklığı ile PaCO₂ arasında logaritmik bir bağlantı bulunur. Çözünürlük vücut sıcaklığı düştükçe azalır. Hipotermide pH, PaCO₂ azalacağı için alkalozaya kayar. Fakat, hipotermi ile tampon sistemlerinde de değişiklik olduğundan pH değeri metabolik olarak problem oluşmayacak düzeyde kalır.

pH'nin optimal düzeyde olması, bazı çok önemli enzim sistemlerinin (laktatdehidrogenaz, fosfofruktokinaz, Na⁺-K⁺ ATPaz) optimal fonksiyonunu

sağlayacağı için, pH değerlerindeki hipotermiyle oluşan değişiklikler yakından izlenmelidir.

Bunun için iki yöntem kullanılır.

-Alfa- stat: Bu yöntemde hastanın kan sıcaklığı dikkate alınmaz. Alınan kan, sıcaklığı ne olursa olsun, kan gazı bakılacak alet tarafından 37°C'ye kadar ısıtılır ve pH, PaCO₂ ve PaO₂ değerleri ölçülür. Bu hastanın kan sıcaklığına göre düzeltilmemiş pH değeridir. İçindeki PaCO₂, pH ve PaO₂ miktarları ve aralarındaki dengeler değil, sadece çözünürlükleri değişmiştir. Bu pH değeri 7.35-7.45 civarında tutulmaya çalışılır.

-pH- stat: Kan gazı ölçüm cihazlarında bulunan PaCO₂, PaO₂ ve pH elektrotları, değişik sıcaklıklarda ölçüm yapabilirler. Bu sayede pH-stat yönteminde, alfa –stat'ın tersine, elektrotun sıcaklığı, hastadan alınan kanın sıcaklığına getirilir, cihaz o sıcaklık derecesini (sistemik hipotermi), normotermi olarak değerlendirir, o andaki çözünürlük farklılıklarını göz önüne almadan ölçüm yapar. Bu hastanın vücut sıcaklığına göre düzeltilmiş değerler yukarıda söz ettiğimiz pH değişikliklerini gösterir. Fakat bu değişiklik olduğu için hastadaki metabolik süreci göstermez. Daha önceleri KPB sırasında pH izlenmesi için pH – stat yöntemi kullanılmış; fakat bu yöntem sonucunda elde edilen değerlere göre girişim yapıldığında (oksijenatöre CO₂ eklenmesi gibi), hasta ısıtıldıktan sonra pH'nın çok değiştiği, asidoza kaydığı izlenmiştir ve hipotermi sırasında yapılan girişimin aslında yapılmaması gerektiği ortaya çıkmıştır. Günümüzde KPB sırasında pH değerlendirilmesi için alfa – stat yöntemi kullanılır.

Hipotermi esnasında diğer organ sistemlerinin değerlendirilmesi;

Hipotermi,

- Kan viskozitesini artırır,
- Oksihemoglobin eğrisini sola kaydırır,
- Vasküler geçirgenliği artırır,
- Eritrosit esnekliğini azaltır,
- Mikrovasküler staza neden olur ve sonucunda doku perfüzyonunu bozarak doku ödemi ve hasarına neden olur.

Doku perfüzyon yeterliliğinin monitörizasyonunun; en iyi belirteci postoperatif organ disfonksiyonunun görülmemesidir. Venöz oksijen miktarı ve oksijen tüketimi KPB esnasında kalp debisi ve doku perfüzyon indikatörü olarak kullanılabilir. Laktat miktarı, eğer doku perfüzyonu yetersizse anaerobik metabolizma artışına sekonder olarak artar. Bu nedenle Laktat da doku perfüzyon yetersizliğinin bir indikatörü olarak kullanılabilir.

Kros klemp konduktan sonra miyokard hücrelerini canlılığının ve fonksiyonlarının devamı, miyokard koruma tekniklerinin başarısına bağlıdır. Bu amaçla uygulanan yöntemler üç ana başlıkta toplanabilir:

1- Hipotermik fibrilasyon: KPB yardımıyla sağlanan sistemik hipotermi sonrası kros klemp konarak, özel bir fibrilatörle kalp ventriküler fibrilasyona sokulur.

2- Kristalloid kardiyopleji: 20 mEq/L K⁺ içeren özel kristalloid solüsyonlarla kalp diyastolde durdurulur.

3- Kan kardiyoplejisi: hastadan alınan oksijenlenmiş kana, 20 mEq/L K⁺ ve özel bir takım maddelerin (Mg⁺⁺, HCO₃⁻, glukoz v.b.) eklenmesi ile yapılır. Kristalloid kardiyoplejide olduğu gibi kalp diyastolde durdurulur.

Miyokardın oksijen tüketimi farklı durumlarda hesaplanmıştır. Normotermik fibrilasyon, normotermik atan kalp, hipotermik fibrilasyon, normotermik arrest ve hipotermik arrest durumlarında miyokard oksijen ihtiyacının gittikçe azaldığı bilinmektedir (30). Aerobik metabolizma ile 36 mol net ATP kazancına karşın, anaerobik metabolizma ile 2 mol ATP üretilir. Tüm bunlar göz önüne alındığında anlaşılmıştır ki; iyi bir miyokard koruması, kalbi hipotermik arrest haline getirmeli ve aerobik metabolizmanın sürmesine izin vermelidir.

Kros klemp altında aerobik metabolizmanın devamı ancak kan kardiyoplejisi ile sağlanabilir. Bu teknik ile ayrıca;

1-Kristalloid kardiyoplejilerde görülen hemadilüsyon engellenir.

2-Kan proteinlerinin tampon özellikleri sayesinde uygun metabolik çevrenin devamı sağlanır.

3-Ayrıca eritrositlerde çok miktarda bulunan serbest oksijen radikali yok ediciler sayesinde reperfüzyon hasarı daha az görülür.

Hipotermik arrest kalp, hipotermik ve hiperkalemik solüsyonlar ile sağlanabilir. Non-koroner akım kardiyoplejinin uzaklaştırılmasına ve miyokardın ısınmasına neden olacağından, 20' aralıklarla kardiyopleji tekrarı gereklidir. Hipoterminin dışarıdan verilen soğuk izotonik solüsyonlar ile desteklenmesi; frenik sinir felci ve dolayısıyla respiratuar komplikasyonlara yol açabileceğinden bazı cerrahlar tarafından kullanılmamaktadır.

Hipoterminin mitokondri fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğinin anlaşılması ile termal sıcak kardiyoplejisi, normotermik indüksiyon ve hatta bu ikisini kombinasyonu gündeme gelmiştir. Bu uygulamaların özellikle riskli hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. Normotermik indüksiyon iskemik hasara uğramış, enerji ve substrat kaybı bulunan miyokardı canlandırabilir ve sonraki iskemi ataklarına karşı toleransını artırabilir (31). Hipotermi ile miyokard oksijen ihtiyacının azaldığının, normotermide ise mitokondriyal fonksiyonların daha iyi korunduğunun anlaşılması, ılık (29°C) kan kardiyoplejisi stratejisini doğurmuştur. Böylece hem miyokard daha iyi korunmaya çalışılmış, hem de postoperatif ventriküler disfonksiyonlar önlenmek istenmiştir. Uygun kan kardiyoplejisi sıcaklığının saptanması için halen klinik araştırmalara ihtiyaç vardır.

Kardiyopleji solüsyonu genellikle antegrad verilir. Ancak şiddetli proksimal koroner arter darlıklarında ve tıkanıklıklarında kardiyopleji dağılımı uygun olmayabilir. Ayrıca kapak operasyonlarında da bazı sınırlamalar vardır (aort yetersizliği gibi). Bu nedenle retrograd kardiyoplejiye ilgi artmıştır. Fakat sağ ventrikül venöz yapısının koroner sinüs sistemi ile ayrı oluşunun getirdiği uygunsuz sağ ventrikül perfüzyonu ve sol ventrikülde antegradda olduğu kadar uygun kapiller perfüzyon sağlanamaması nedeni ile tek başına kullanımı yetersizdir (30). Sol ventrikül kapillerlerinde retrograd akımın % 70'i ulaşabilirken, antegrad perfüzyonda bu oran % 90'dır. Retrograd kullanımda optimal yayılım için minimum akım hızı 200 ml/dak. olmalıdır. Kardiyoplejik çözeltiyi 300 ml/dak.'nın üstünde vermenin ek bir yararı yoktur. Perfüzyon

basıncının 40 mmHg'yi aşması halinde gelişebilecek perivasküler hemaraji, ödem ve direk hasar yüksek hızlarda infüzyonu zaten sınırlamaktadır (30-31).

Antegrad ve retrograd kardiyopleji tekniklerinin birbiri ardına ve hatta aynı anda kullanımını hem miyokardiyal yayılımı daha uygun hale getirmiş hem de operasyondaki duraksamalara son vermiştir.

Miyokard koruma yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen, iskemi/reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan uzamış mekanik ve inotropik destek gerektiren postoperatif disfoksiyonlar halen görülebilmektedir. Bu nedenle kardiyopleji tekniklerini iyileştirmeye yönelik çalışmalar sürmektedir.

KARDİYOPULMONER BAYPASTA İSKEMİ – REPERFÜZYON

Kros klemp altındaki miyokarda görülecek reperfüzyon hasarı birtakım farklılıklar içerir. İskemi yaygındır ve bu nedenle reperfüzyon hasarı da tüm miyokardı kapsayacaktır. Ancak kros klemp ile yaratılan iskemi, hipotermi ve kardiyopleji teknikleriyle hafifletilmektedir. Diğer yandan hipotermi, doku faktörü ve E-selektinin endotel yüzeyinde belirmesini engeller (32). Ancak hastanın ısıtılması ile bu engel ortadan kalkar. Endotel hücresi aktivasyon proteinlerinin yapımı kaldığı yerden devam eder. İskemik hasara karşı koruyucu olan hipotermi, reperfüzyon hasarına karşı koruyucu değil sadece hasarı geciktiricidir.

İskeminin yarattığı inflamatuvar cevaba benzer bir yanıt, KPB' a sekonder oluşabilir. Kirklin, kanın baypas hatlarında anormal yüzeylerle teması sonucu oluşan inflamatuvar cevabın; koagülasyonun, kallikrein sisteminin, fibrinoliz ve kompleman sistemlerinin aktivasyonu ile karakterize olduğunu belirtmiştir. KPB sonrası oluşan en hızlı ve belirgin cevap, kompleman aktivasyonudur. C5a ve C3a hızla artar (33). C5a, kompleman aktivasyonunun çözümlenmiş elemanıdır ve klasik kompleman aktivasyonunun belirleyicisidir. C5a tek başına kapiller kaçak, nötrofil degranülasyonu ve trombosit ile endotel hücre yüzeylerinde P-selektin yerleşimine neden olabilmektedir (34). Diğer karakteristik özellik olan sitokinlerin salınımı ise baypas başlar başlamaz oluşmakta ve İnterlökin-6, TNF

(tümör nekrozitan faktör), interlökin-1, interlökin-8 yapımı hızla artmaktadır (35). Bu sitokinler, aktive olmuş endotelden veya kompleman aktivasyonuna sekonder sabit makrofajlardan salınıyor olabilir. KPB'ın oluşturduğu bu mediyatörler, iskemide olduğu gibi vasküler endotel hücrelerini aktive ederek, tüm endotel yüzeylerinde lökosit adezyon molekülleri oluşturmaktadır. Endotele yapışan nötrofiller, sitotoksik protezlar ve serbest oksijen radikalleri (SOR) ile organ hasarı oluştururlar.

Ekstrakorporal dolaşımın yanı sıra, endotel aktivasyonunun diğer bir komponenti ise endotoksemdir (lipopolisakkaritler). Endotoksin sadece kompleman sisteminin güçlü bir uyarıcısı değil, aynı zamanda adezyon moleküllerinin oluşumunu da sağlayan bir endotel aktivasyon stimulanıdır (34). KPB sonrası oluşan endotokseminin nedeni bilinmemekle beraber, splanknik iskemi ile bozulan kupffer hücre fonksiyonlarına sekonder olarak, barsaklarda oluşan bakteri translokasyonu neden olarak görülmektedir (36). KPB gerçek anlamda bir iskemiye neden olmasa da yukarıda bahsedilen mekanizmalarla iskemi gibi endoteli aktive etmektedir. Bu etkiler tüm vücut endotelinde görülmekteyken, kros klemp ile kansız bırakılan miyokard için durum farklıdır. Çünkü KPB'ın yol açtığı endotel aktivasyonu, iskemi ile daha da artmıştır.

İNSÜLİN VE METABOLİK ETKİLERİ

İnsülinin Kimyası : İnsülin ilk kez 1922'de Banting ve Best tarafından pankreastan izole edilmiştir. İnsülin küçük bir proteindir, molekül ağırlığı 5808 Dalton'dur. Birbirine bir disülfit bağı ile tutunmuş iki aminoasit zincirinden oluşmuştur. İki aminoasit zinciri birbirinden ayrıldığı zaman insülin molekülünün işlevsel etkinliği kaybolur.

İnsülinin pankreasın beta hücrelerindeki sentezi, protein sentezine ait bilinen hücre mekanizmaları kullanılarak olmaktadır. Bu sentez, insülin preprohormonu oluşturmak üzere, endoplazmik retikuluma tutunmuş olan ribozomlarda insülin ribonükleik asidinin (RNA) çeviri aşamasıyla başlar. Başlangıçtaki bu prohormonun molekül ağırlığı 11.500 kadardır, fakat sonra

endoplazmik retikulumda ayrışmasıyla mol ağırlığı 9000 kadar olan proinsülin meydana gelir; bundan sonraki parçalanma büyük ölçüde golgi apereyinde gelişerek, salgı granüllerine paketlenmiş insülin salgılanmaya hazır olur. Bununla beraber, sonuçta salgılanan üründe hala altıda bir oranında proinsülin bulunmaktadır. Ancak, proinsülinde insülin aktivitesi hemen hemen hiç yoktur.

İnsülin kana salgılandıktan sonra, hemen tümüyle serbest halde dolaşımında kalır; plazmadaki yarı ömrü ortalama olarak 6 dakika kadardır, böylece 10-15 dakika içinde dolaşımdan ayrılır. Hedef dokuda reseptörlere bağlanan bölümü dışında kalan insülinin tamamı insülinaz enzimi ile, başlıca karaciğerde, daha az olarak da böbrekte, kasta ve daha az olarak diğer dokuların bir çoğunda yıkıma uğratılır. İnsülinin plazmadan hızla uzaklaştırılması önemlidir, çünkü fonksiyonun kontrolü bakımından, insülinin etkisinin sona erme zamanı da başlaması kadar önem taşır.

Hedef hücrelerde etkisinin başlaması için insülin önce 300.000 mol ağırlığında bir protein olan membran reseptörüne bağlanır. Bu, insülinin etkilerini başlatan reseptörü aktive eder, daha sonraki etkileri oluşturan insülin değil, bu aktive olmuş reseptördür. Aktive olan reseptörler hücrenin siklik Adenozin mono fosfat (AMP) sistemini hafifçe aktive eder. İkincil haberci gibi fonksiyon yapan siklik AMP'nin de insülinin bazı etkilerini sağladığına inanılmaktadır. Bununla beraber siklik AMP olmadan da insülinin bir çok etkileri görülebilir, bu da başka ara süreçlerin varlığını düşündürmektedir.

İnsülin hemen hemen tüm vücut dokularında, fakat özellikle karaciğer, kas ve yağ dokuda, glukozun hızla alınması, depolanması ve kullanılmasını sağlar.

İnsülinin karaciğerde glikoz tutulması, depolama ve kullanılmasını artırıcı etkisi:

İnsülinin bütün etkileri içinde en önemli olanlardan biri yemekten sonra emilen glukozun büyük bölümünün derhal karaciğerde glikojen şeklinde depo edilmesini sağlamaktır. Daha sonra kan glukoz konsantrasyonu düşmeye

başladığı zaman, insülin salgılanması hızla azalır ve karaciğer glikojeni tekrar glukozu parçalanarak kana geçer ve kan glukoz düzeyinin fazla düşmesi önlenir.

İnsülinin karaciğerde, glukoz alımı ve depo mekanizması hemen hemen aynı zamanda ortaya çıkan birkaç aşamayı içerir:

1-İnsülin, karaciğer glikojeninin glukozu parçalanmasına neden olan ana enzim karaciğer fosforilazı inaktive eder. Bu işlem , karaciğer hücrelerinde depolanmış bulunan glikojenin yıkılmasını önler.

2-İnsülin, karaciğer hücreleri tarafından kandan glukoz alımını hızlandırır. İnsülin bu fonksiyonunu glukoz karaciğer hücrelerine difüzyona uğradıktan sonra ilk fosforilasyonuna neden olan, glikokinaz enziminin etkisini artırarak yürütmektedir. Fosforile olan glukoz karaciğer hücreleri içinde tutulur, çünkü artık hücre membranından geriye diffüze olamaz.

3-İnsülin, glikojen sentezi yaptıran, başta glikojen sentetaz olmak üzere birçok enzimin aktivitesini artırır. Bunlar arasında glukoz molekülünün ikinci fosforilasyon aşamasını sağlayan fosfofruktokinaz da bulunmaktadır. Glikojen sentetaz monosakkarit ünitelerinin glikojen moleküllerine polimerizasyonundan sorumludur.

Bütün bu etkinliklerin net etkisi, karaciğerde glikojen miktarının artmasıdır. Glikojen karaciğer kitlesinin total olarak % 5-6'sı kadar artabilir, bu yaklaşık 100 gram depo glikojene eşittir.

İnsülin aynı zamanda, karaciğerdeki karbonhidratın fazlasını yağ asitlerine çevirir ve bu yağ asitleri de daha sonra yağ dokusuna taşınarak depo edilir. İnsülin ayrıca glikoneogenezi de inhibe eder ve glikoneogenez için gerekli karaciğer enzimlerinin aktivitesini azaltarak bu etkiyi yaratır. Bununla beraber insülinin kas ve öteki ekstrahepatik dokulardan aminoasitlerin serbestlemesini önleyen ve böylece glikoneogenez için gerekli ön maddeleri azaltan etkisi de kısmen yardımcı olur. Buna ek olarak, insülin hücre içinde daha önce oluşturulmuş proteinlerin yıkılmasını da baskılar.

İnsülinin kasta glukoz metabolizmasını artıran etkisi:

Günün büyük bir bölümünde kas dokusu enerji gereksinimi için glukoz yerine yağ asitlerine bağımlıdır. Bunun başlıca nedeni normal istirahat durumundaki kas membranının, kas lifleri insülinle uyarılmadıkça, hemen hemen glukozu geçirgen olmamasıdır. Yemek aralarında salgılanan insülin miktarı çok az olduğu için, glukozun kas hücrelerine geçmesini sağlayamaz. Halbuki, iki koşulda, kas çok miktarda glukoz kullanmaktadır. Bunlardan biri ağır egzersiz sırasında görülür. Ağır egzersiz sırasında glukoz kullanımını için çok miktarda insülin gerekmez. Henüz bilinmeyen bir nedenle bu koşullarda, kontraksiyon prosesi kas hücre membranını insüline geçirgen yapmaktadır.

Kasların çok miktarda glukozu kullandıkları ikinci koşul, yemekten sonraki birkaç saattir. Bu sırada kan glukoz konsantrasyonu yüksektir. Aynı zamanda pankreas çok miktarda insülin salgılamaktadır ve ekstra insülin glukozun kas hücrelerine transportunu kolaylaştırır. Bu sürede kas hücreleri yağ asitlerine göre glukozu öncelikle kullanırlar.

Glikojenin kasta depolanması:

Eğer yemekten sonra kas egzersizi yapılmıyorsa bol miktarda glukoz kas hücrelerine taşınır ve bu glikozun çoğu enerji için tüketileceğine, kullanılmadan, kas glikojeni olarak depo edilir. Bununla beraber kas glikojen konsantrasyonu nadiren % 2-3 oranının üzerine çıkmaktadır. Halbuki karaciğer hücrelerinde % 5-6 oranında glikojen deposu bulunabilir. Kas dokusu birkaç dakikalık ani enerji ihtiyacı için gerekli inorganik fosfat'ı anaerobik yolla, glikojeni metabolize ederek sağlar.

Kas glikojeni, karaciğer glikojeninden farklı olarak, tekrar serbest glukozu dönüşemez ve glukozu kana serbestleyemez. Çünkü kas hücrelerinde, karaciğerin aksine glukoz fosfotaz enzimi yoktur.

İnsülinin kas hücre membranından glukoz taşınmasını kolaylaştırması:

İnsülin, kas hücrelerine glukoz transportunu, karaciğer hücrelerinden çok farklı şekilde artırır. Karaciğerde bu taşınma, başlıca glikokinaz enzimi etkisiyle glukoz'un fosforilasyonu mekanizması ile sağlanır. Halbuki, glukozun kas hücrelerine taşınmasındaki insülin etkisinde bu, ancak önemsiz bir faktör oluşturur. çok daha önemli olarak, insülin kas hücrelerinde kolaylaştırılmış glukoz transportunu doğrudan etkilemektedir.

Glukoz hücre membranındaki porlardan geçemez, ancak özgün bir taşıyıcı proteinle taşınabilir. Taşıyıcı, insülinle aktive edildiği zaman glukoz taşıyıcıya bağlanır ve taşıyıcı ile beraber membranın içine alınır. Sonra glukozdan hücre içinde ayrılır. Taşıyıcı daha fazla glukozu taşımak için tekrar tekrar kullanılabilir. Bu olaya kolaylaştırılmış difüzyon denir. Bu taşınma her iki yönde de olabilir.

İnsülinin glukozun kolaylaştırılmış difüzyonunu nasıl hızlandırdığı büyük ölçüde halen bilinmemektedir. Bütün bilinen, insülinin membranda bir reseptör proteine bağlanmasıdır. Bu proteinin mol ağırlığı 300.000 D kadardır. Bu proteinin belki de kendisi bir glukoz taşıyıcısıdır ya da taşıyıcı sistem zincirinde ilk halkayı oluşturmaktadır. İnsülin glukoz taşınmasını saniyeler içinde artırmaktadır, bu da ya hücre membranına direk etkisinin bulunduğu ya da aynı hızda çalışan başka bir mekanizmanın varlığını düşündürmektedir.

İnsülinin yağ metabolizmasına etkileri:

Karbonhidrat metabolizmasındaki akut etkileri kadar belirgin olmamakla beraber, insülin uzun süre içinde yağ metabolizmasını da belki aynı önemde etkiler. İnsülin yokluğunun uzun süreli etkileri, özellikle ağır ateroskleroz, sıklıkla kalp krizi, serebral atak ve öteki vasküler bozukluklarla dramatik önem taşımaktadır.

İnsülinin, yağ dokusunda, yağ depolanmasına yol açan birçok etkileri vardır. İnsülin vücut dokularının çoğunda glukoz kullanımını artırmakla, otomatik olarak yağ ütilizasyonunu azaltıp, yağ koruyucusu gibi fonksiyon yapmaktadır.

Bununla beraber insülin yağ asidi sentezini de hızlandırır. Bu durum özellikle hızlı enerji kaynağı olarak tüketilebilecek miktardan daha fazla glikoz alınması ve böylece yağ sentezi için substrat sağlanması halinde geçerlidir. Bu sentezin çoğu karaciğer hücrelerinde yapılarak yağ asitleri daha sonra, depolanmak üzere yağ dokusuna taşınır. Yağ asidi sentezinin ancak çok küçük bir bölümü de yağ hücrelerinin kendisinde yer alır. Karaciğerde yağ asidi sentezini artıran çeşitli faktörler şöyle sıralanabilir:

1. İnsülin, glukozun karaciğer hücrelerine transportunu artırır. Karaciğer glikojen konsantrasyonu % 5-6'ya ulaştığında, glikojen sentezi inhibe olur. Böylece, karaciğere gelen glukozun hepsi yağ oluşumu için hazırlanmış olur. Glukoz önce, glikolitik yolla piruvata yıkılır, sonra piruvat asetil-CoA'ya çevrilir. Bu yağ asitlerinin sentez edildiği substrattır.

2. Aşırı miktarda glukoz enerji için kullanıldığında, fazla miktarda sitrat ve izositrat iyonları ortaya çıkar. Bu iyonlar yağ asidi sentezinin ilk aşamasını başlatmak için gerekli olan asetil-CoA karboksilaz enziminin aktivasyonuna doğrudan etkilidir.

3. Yağ asitleri daha sonra kan yoluyla, karaciğerden depolanacakları yağ hücrelerine taşınırlar.

4. Yağ asitlerinden büyük bir bölümünde karaciğerde, genel bir depo yatağı olan trigliseritlere dönüştürülür. Bunların da çoğu karaciğer hücrelerinden kana lipoprotein olarak serbestler. İnsülin, yağ dokusunda trigliseritleri tekrar yağ asitlerine parçalayan lipoprotein lipaz'ı aktive eder. Yağ asitleri gerektiğinde trigliseritlere dönüştürülüp yağ hücrelerinde depo edilirler.

İnsülin yokluğunda, insülin'in yağ depolanması üzerine etkileri tümüyle tersine döner. En önemli etki, yağ hücrelerinde hormona duyarlı lipaz enziminin kuvvetle aktive olmasıdır. Bu depo trigliseritlerinin hidrolizi ile çok miktarda yağ asidi ve gliserolün dolaşıma katılmasına yol açar. Sonuçta dakika ya da saatler içinde plazma serbest yağ asidi'lerinin (FFA) konsantrasyonu yükselir. Bu FFA'ları beyin dışında tüm vücut dokularının kullandığı temel enerji substratı

durumuna gelir. İnsülinin yokluğu, plazma FFA düzeyi, glukoz ve asetoasetik asit konsantrasyonlarını artırır.

Aşırı miktarda plazma yağ asitlerinin hücrelerin glukoz kullanımını inhibe eden etkisi:

İnsülin eksikliğinin, vücut hücrelerinin çoğunda glukoz alımını azalttığı ve bu yolla hücrelerde glukoz kullanımını azalttığı açıkça anlaşılmaktadır. Bununla beraber, glukoz kullanımını daha da azaltan başka bir etki de bulunmaktadır. İnsülin yokluğunda plazma yağ asitlerinin artması, hücrelerin glukoz kullanımını daha da azaltmaktadır. Bu aşağıdaki mekanizmalarla olmaktadır:

1. Yağ asitleri hücrelere girdiği zaman derhal parçalanarak asetil-CoA oluştururlar. Bu da sitrik asit siklusuna katılarak hücre için gerekli enerjiyi sağlar.

2. Bu enerji sisteminin iki önemli ürünü sitrat iyonu ve ATP'nin her ikisi de hücrede glukoz kullanımında hız kısıtlayıcı enzim olan fosfofruktokinaz üzerine güçlü inhibitör etki yaparlar. Böylece hücrelerin enerji için glukoz kullanımını hemen hemen durur.

3. Glukoz hücrede enerji için kullanılamayınca, kitle yasasına göre glukozun hücreye alınması da büyük ölçüde azalır.

Bu prosesin tümüne glukoz-yağ asidi siklusu denir. Bu mekanizmalar sonucunda, insülin yokluğunun, glikozun hücresel alımı ve kullanımını azaltan etkisi, iki katına çıkmaktadır. Kuşkusuz bu glukoz donanımı kısıtlı olduğu zaman beyin dışında vücut hücrelerinin glukoz kullanımının engellemesi yönünden önemlidir (37).

BIYOSENTETİK İNSAN İNSÜLİNİ

Deoksiribonükleik asit (DNA) rekombinasyon teknolojisi sayesinde insan insülin geni takılmış Escherichia Coli bakterilerinin kültürlerinde A ve B zincirleri sentez ettirilir; sonra bu iki zincir birbirine eklenerek biyo sentetik insan insülini yapılır. Modifiye edilmemiş insüline bayağı insülin (regüler insülin veya

ordiner insülin) adı verilir. Nötral regüler insülin preparatları en fazla kullanılmaktadır.

Nötral regüler insülin, berrak solüsyon haline olup pH'sı 7'dir. İntravenöz yoldan verilebilen tek insülinidir. Etkisi cilt altı enjeksiyondan 15-30 dakika sonra başlar, 1-3 saatte doruk düzeye ulaşır ve etkisinin devam süresi 5-7 saattir (38).

GLUKOZ-İNSÜLİN-POTASYUM SOLÜSYONU

Kardiyak cerrahi sırasında miyokardiyal korumadaki çeşitli metodlara (kardiyoplejik solüsyonlar ve / veya sistemik ve lokal hipotermi) rağmen KPB sonrası miyokardiyal performansta azalma, bu dönemde oluşan aritmiler hala sık karşılaşılan sorunlardır.

Yapılan bir seri laboratuvar ve klinik çalışmalarda substrat verilmesinde amaç, miyokardı, miyokardiyal iskemi / reperfüzyon hasarının etkilerine karşı korumak, bu etkileri azaltmak ve geri döndürmektir. Bu amaçla kardiyak cerrahide, miyokard infarktüsü, trombolitik tedavi ve PTCA' da klinik çalışmalar sürdürülmüş ve postiskemik kontraktıl fonksiyon kadar iskemik miyokardın korunmasında da GIK verilmesinin yararları gösterilmiştir (39).

Yapılan çalışmaların sonucunda, hipoksik miyokardda serbest yağ asitlerinin uygun bir substrat olmadığı gösterilmiştir. İskemi sırasında artan katekolamin seviyeleri oksijen tüketiminde artışı potansiyalize ederek, artmış serbest yağ asitlerinin miyokardiyal oksijen kullanımını % 40 arttırdığı, glukoz kullanımını inhibe ettiği (40-41), miyokardiyal performansı deprese ettiği bununla birlikte hipoksik miyokardda toksik aritmojenik etkileri olduğu bilinmektedir (42). Glukozun, hipoksik miyokardda daha yararlı olduğu gözlenmiştir. Morgan ve arkadaşları, normal kan düzeylerinde glukoz alımının maksimal olmadığını, ancak hipoksi ve insülinle birlikte hızlandığını göstermişlerdir (43-44). Yapılan hayvan deneyleri ile, iskemi sırasında verilen glukozdan zengin solüsyonlarla miyokardiyal elektiriki aktivitenin ve mekanik performansın düzeldiği, hücresel yapının korunduğu (45), intrasellüler ATP konsantrasyonunun sağlandığı, miyokardiyal kreatin fosfokinaz birikiminin azaldığı ve mitokondriyal hasarın

gerilediği gösterilmiştir (46). Diğer bir çalışmada da glukozun aynı zamanda _- gliserofosfat miktarını arttırarak hücre içi serbest yağ asitlerinin esterifikasyonunu sağladığı gösterilmiştir. Bu mekanizma ile, serbest yağ asitlerinin toksik metabolik ürünleri ve serbest oksijen radikallerinin azaltıldığı gösterilmiştir (47).

1965 yılında ilk kez Sodi – Polares ve arkadaşlarının akut miyokard infarktüsünde elektrokardiyografik değişiklikleri sınırlandırmak için kullandıkları GIK solüsyonunun miyokardı koruyucu etkileri yayınlandıktan sonra (48), erken dönem bölgesel iskemili izole kalplerde ümit verici sonuçlara dayanılarak, 30 yıldır süren kardiyak cerrahi sırasında glukoz içeren prime solusyonla ilgili çalışmalarla iskemik kalplerde glukozun yararlı etkileri ortaya çıkarılmıştır. Glukoz eklenen kardiyoplejikle yapılan çalışmalarda, anaerobik ve / veya aerobik enerji üretiminin devamlılığı sağlanmıştır. Artan enerji sunumu, soğuk kardiyopleji kullanılıyorsa arrest kalpte metabolik hızı düşürmede yararlı olabilir sonucuna varılmıştır (39).

Deneysel hayvan çalışmaları, kardiyak glikojen içeriğindeki artışla, anaerobik ve aerobik ATP üretimi ile hipoksiye direncin arttığını göstermiştir. Preoperatif glikojen artışının insan kalbinde elektif koroner arter cerrahisi (KABG) sırasında koruyucu etkileri Lolley tarafından yayınlanmıştır (49). Bu strateji özellikle başlangıçta sıcak kardiyoplejik solüsyon kullanılan, substrat ve oksijen kullanımı artışı ile birlikte olan kardiyak arrestlerde yararlı olabilir. İnsülinin potasyumun hücre içine girmesini arttırması ve membran potansiyeli stabilizasyonunu arttırması, KPB sonrası sinüs ritmine dönüşü kolaylaştırır ve defibrilasyon gereksinimini azaltır (4).

GIK solüsyonunun etki mekanizması;

- Glikojen depolanmasını attırır ve glikolitik yolu tetikler (39).
- Lipoliz azalır, FFA'leri azalır, protein ve enzim sentezini aktive eder (39).
- Hücre membran stabilizasyonunu düzenler (39).
- Pozitif inotropik etki ile miyokardiyal hemodinamiyi düzeltir (50).

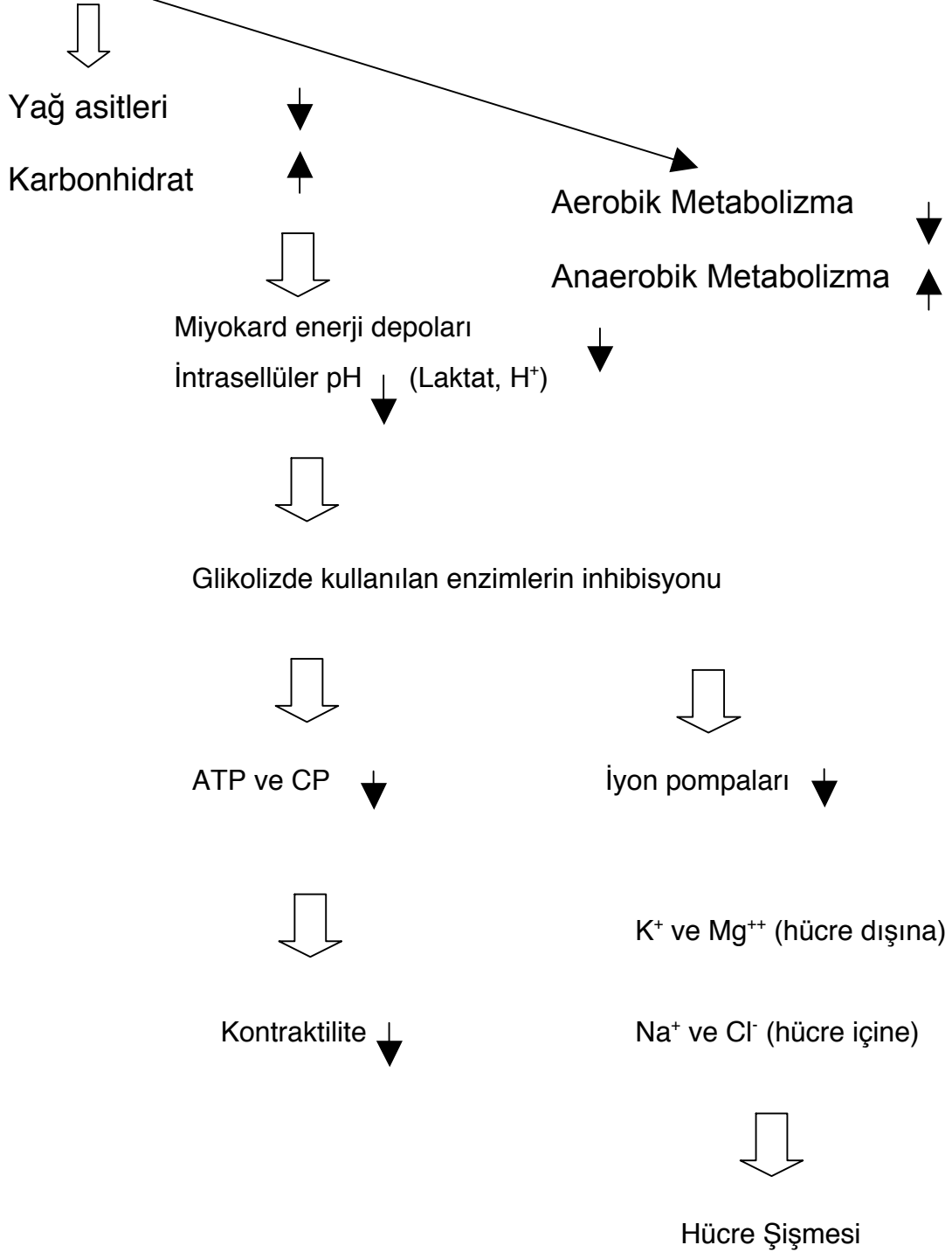
- İnotrop gereksinimini azaltır (51).
- Miyokardiyal oksijen tüketimini azaltır (52).

Bu etkiler GIK infüzyonunun miyokardı koruyucu etkilerini ve iskemiye takiben gelişen kontraksiyon bozukluğu, ritm değişiklikleri üzerine olan etkilerini açıklamaktadır. GIK miyokard koruyucu etkisini ATP depolarını artırarak, glikolitik yolları uyararak sağlar. Bu da iskemi sırasında hücre viabilitesinin esasıdır. Reperfüzyon sağlandığında endotelial hücre şişmesi minimaldir ve kontraktilitenin artmış geri dönüşü ile daha iyi doku kan akımı sağlanır. Bu yüzden erken iskemi döneminde uygulanması önerilir (53). Ancak GIK infüzyon hızı ve süresini saptamak için yapılan koruyucu ve tedavi edici çalışmaların sonucunda kesin bir protokol saptanamamıştır. KK öncesi 1.5–2 saat yüksek konsantrasyonda (54), düşük konsantrasyonda uzun süreli (55), postoperatif 12–48 saat yüksek doz verilen çalışmalar mevcuttur (51-55).

Verilen GIK solüsyonunun glukoz ve elektrolit düzeylerine etkisinin hiperglisemi ve hiperkalemi olduğu, sürekli monitörizasyonun gerekliliği bilinmektedir (52-56-57-58).

MİYOKARD İSKEMİSİ

İSKEMİ



MİYOKARDIN ENERJİ METABOLİZMASI

KALP KASININ BİYOKİMYASI

Kalp, yağ ve karbonhidrat gibi substrat yakıtlarının karbon-karbon ve karbon-hidrojen bağlarında saklanan enerjii serbestleştiren ve sonra da bu enerjii mekanik işte kullanan hemodinamik makine olarak düşünülebilir. Kalp kasının metabolik prosesi Olson'a göre 3 faza ayrılır:

1. Enerji serbestlenmesi
2. Enerji korunumu
3. Enerji kullanımı

Enerji serbestlenmesi prosesi; yağ asitlerinin, glikozun, piruvatın ve laktatın bozunarak sitrik asit siklusunun ortak terminal oksidatif yoluna girecek olan 2-karbon fragmanlarına dönüşmesini kapsar. Bu prosesle substrat bağlarından çıkan serbest enerji, hidrojen elektronları tarafından mitokondriyal enzimlerin elektron transport zinciri boyunca son elektron alıcısı olan oksijene transfer edilir.

Enerji korunum fazı temel olarak oksidatif fosforilasyon prosesini içerir. Okside edilebilen substrattan çıkan serbest enerji doğrudan kontraktıl proseste kullanılmaz. Ancak fosforik asit rezidüleri bazı organik bileşikler arasında yüksek enerjili ester bağları yapmada kullanılır. Memeli kalbinde hidrojen elektronlarının serbest enerjisi ATP ve CP gibi yüksek enerjili bileşikler oluşturmak için, daha sonra kullanılmak üzere kreatine ve adenozin difosfatın (ADP) terminal fosfat bağına transfer edilir. Miyokard hücreindeki glikojenin oluşumu enerji korunumu fazının kapsadığı bir enerji depolanmasıyla sonuçlanır.

Enerji kullanımı fazı ATP'ın ve CP'ın terminal fosfatında depolanmış olan enerjinin kontraktıl prosese yönlendirildiği ve mekanik işin yapıldığı prosesleri içerir. ATP aynı zamanda, enerji gerektiren ve metabolik yolda gerçekleşen çeşitli kimyasal reaksiyonların yürütülmesinde kullanılır (59).

KARBONHİDRAT METABOLİZMASI

Glukozun hücrelerde kullanılabilmesi için hücre membranından sitoplazmaya taşınması gerekir. Bunu sağlayan mekanizma taşıyıcı proteinler yardımıyla kolaylaştırılmış difüzyondur. Bu transport insülin ile artırılır. Glukoz transport hızı ortamda insülin olduğunda 10 kat daha fazla artar. İnsülin yokluğunda; karaciğer ve beyin hücreleri dışında hemen hemen bütün vücut hücrelerine taşınan glukoz miktarı normal enerji metabolizması için gereken miktarın çok uzağındadır (60).

Glukoz hücre içine girer girmez hegzokinaz enzimiyle fosforillenir.



Fosforilasyon glukozun hücre içinde tutulmasını sağlar. Glukoz hücrelere absorbe edildikten sonra, derhal ya hücreye enerji sağlamak için kullanılır ya da glukozun büyük bir polimeri olan glikojen halinde depo edilir.

Vücuttaki bütün hücreler bir miktar glikojen depo edebilirler. Özellikle kas hücreleri ağırlıklarının % 1-3'ü kadar glikojen depo edebilirler.

Glikojenez

Glikojen oluşum sürecidir. Glukoz 6 fosfat ilk olarak glukoz 1 fosfat olur; daha sonra bu üridin difosfat glukozu, o da glikojene çevrilir. Laktik asit, gliserol, pirüvik asit ve bazı deamine aminoasitler önce glukozu ya da ona yakın bileşiklere daha sonra da glikojene çevrilebilirler. Glikojen konsantrasyonunun düzenlenmesinde iki enzim önem taşır:

1.Glikojen sentezini katalize eden Glikojen Sentetaz

2.Glikojen yıkımını katalize eden Fosforilaz

Bu iki enzim aktif ve inaktif formlarda bulunur ve bunların dönüşümleri ilave enzimler ve kofaktörler gerektirir.

Glikojenoliz

Glikojenin hücrelerde tekrar glukoz oluşturmak üzere yıkılmasıdır. Glikojenoliz, glikojen oluşumundaki kimyasal reaksiyonların tersine dönüşü ile gerçekleşmez. Glikojenolizde, glikojen polimerinin her bir dalındaki glikoz molekülleri birer birer fosforilaz enzimiyle katalize edilen fosforilasyon prosesiyle ayrılır. Norepinefrin ve epinefrinin glikojen yıkımı için gerekli olan, fosforilaz B'nin aktif forma (fosforilaz A) geçmesinde önemli etkileri vardır.

Aerobik Glikoliz

Glukoz molekülünden enerji serbestletmenin en önemli yolu glikoliz süreci ve glikolizin son ürününün oksidasyonudur. Bir mol-gram glukozun tam oksidasyonu ile toplam 36 ATP molekülü oluşur. Glikoliz glukoz molekülünün iki molekül pirüvik aside parçalanması anlamına gelir. Bu olay, birbirini izleyen 10 kimyasal reaksiyon aşamasıyla gerçekleşir. Glukoz ilk olarak fruktoz 1,6 difosfata çevrilir. Sonra 3 karbon atomlu 2 moleküle ayrılır, daha sonra da herbiri ardarda 5 aşama da pirüvik aside dönüşür.

Pirüvik Asidin Asetilkoenzim A' ya Dönüşümü

Glukoz parçalanmasının sonraki aşamalarında, oluşan iki pirüvik asit molekülünün mitokondri matriksine kolaylaştırılmış difüzyonu ve daha sonra asetil koenzim A'ya dönüşümü yer alır.

Sitrik Asit Siklusu

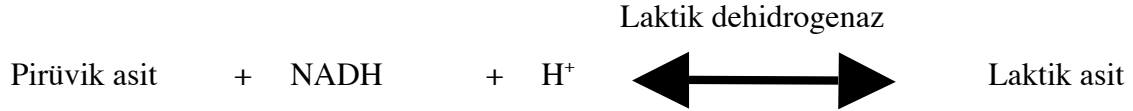
Aerobik şartlarda pirüvatın oksidasyonu, asetilkoenzim A üzerinden sitrik asit siklusu (Krebs siklusu = Trikarboksilik asit siklusu) yolu ile gerçekleşir. Asetilkoenzim A oksaloasetik asitle birleşerek sitrik asit oluşturur. Glikoliz ve sitrik asit siklusu sırasında açığa çıkan hidrojen iyonlarının oksidatif fosforilasyonu ile 30 mol ATP, dehidrojenasyonu ile 4 mol ATP oluşur. Sonuç olarak karbondioksit ve suya kadar yıkılan her glukoz molekülü için 36 mol net ATP açığa çıkar.

Anaerobik glikoliz

Oksijen sağlanamadığı ya da yetersiz olduğu durumlarda oksidatif fosforilasyon olamaz. Bu koşullarda bile, hücrede glikolizle küçük miktarlarda enerji elde edilebilir. Çünkü glukozun glikolitik süreçle pirüvik aside yıkılması oksijen gerektirmez.

Anaerobik glikoliz sırasında laktik asit oluşumu

Kitlelerin etkileşimi yasasına göre bir kimyasal reaksiyonun son ürünü ortamda biriktiği zaman reaksiyon hızı sifıra yaklaşır. Glikolitik reaksiyonların iki son ürünü pirüvik asit ve hidrojen atomlarıdır. Bu atomlar NAD^+ (Nikotinamid adenin dinükleotid) ile birleşirse NADH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat) ve H^+ (Hidrojen) oluştururlar. Bunlardan birinin birikimi glikolitik süreci durdurarak, daha fazla ATP oluşumunu önleyecektir. Miktarları çok artmaya başladığı zaman bu iki son ürün etkileşerek laktik asit oluştururlar.



Anaerobik koşullarda pirüvik asidin büyük bir bölümü laktik aside dönüşür. Böylece pirüvik asit ve hidrojen ortamdaki uzaklaştırılarak glikolizin devamı sağlanmış olur. Eğer bu çevrilme olmasaydı, glikoliz ancak birkaç saniye devam edebilecekti. Halbuki bu yoldan oksijensiz ortamda, vücuda dakikalarca önemli miktarda ATP sağlanabilir.

Laktik asidin ve pirüvik asidin oksijenin varlığında tekrar glukoz dönüşümü

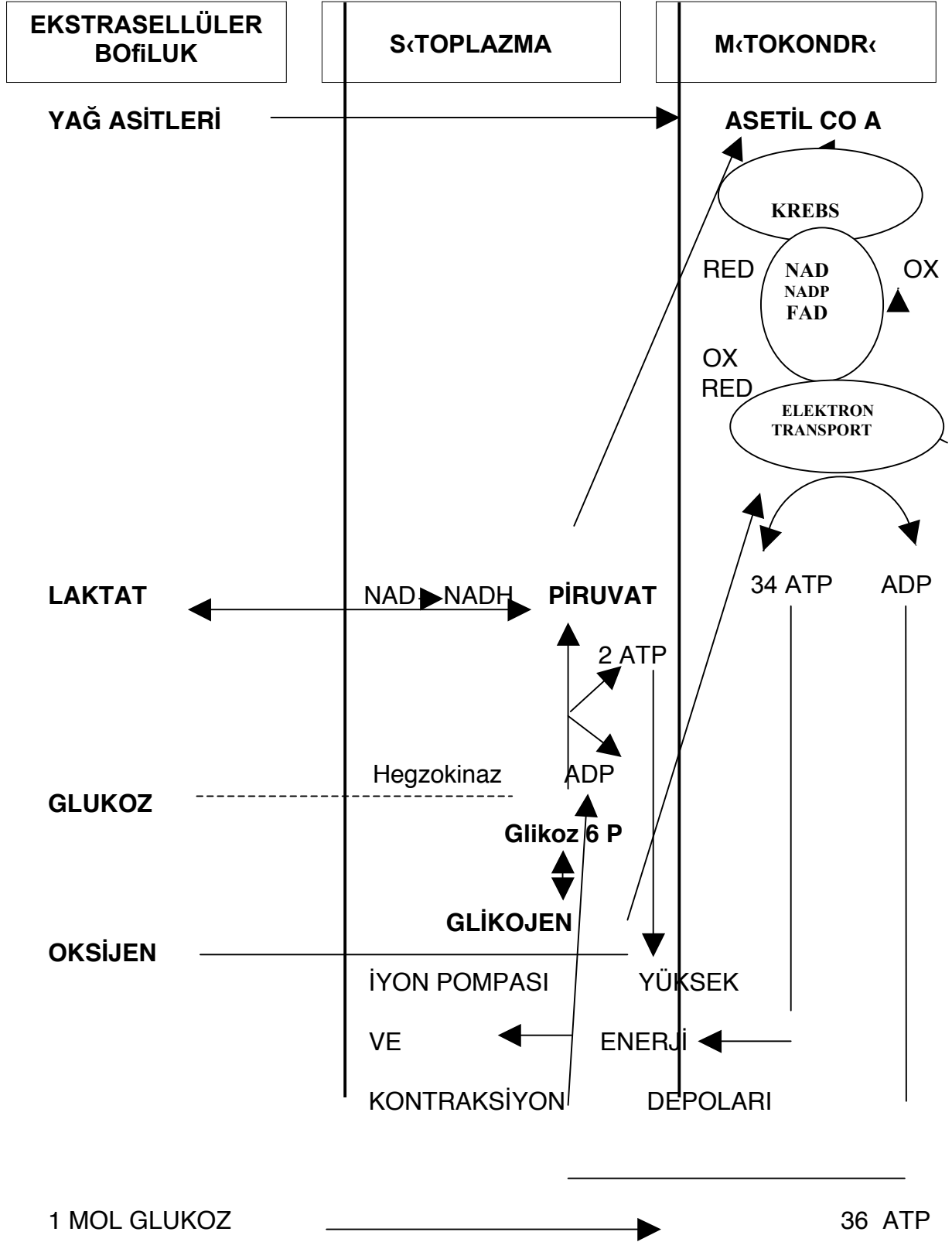
Anaerobik metabolizma periyodundan sonra, oksijenli ortama geçiş olursa vücutta biriken fazla NADH , H^+ ve pirüvik asit hızla okside olurlar ve konsantrasyonları azalır. Sonuçta laktik asidin oluşumunu sağlayan kimyasal reaksiyon hemen geri döner ve laktik asit yeniden pirüvik aside çevrilir. Bunun

büyük kısmı da derhal sitrik asit siklusunda kullanılarak ek bir oksidatif enerji sağlar ve büyük miktarda ATP yapılır. Bu fazla ATP de geri kalan pirüvik asidin dörtte üçünün glukoza dönmesini sağlar. Böylece, tekrar oksijen sağlandığında anaerobik glikoliz sırasında oluşan büyük miktardaki laktik asit vücuttan kaybedilmez, tekrar glukoza dönüştürülür, ya da doğrudan enerji için kullanılır. Kalp özellikle, laktik asidi pirüvik aside çevirerek, enerji için kullanma yeteneğine sahiptir. Çünkü laktik asit dehidrogenazın, kardiyak izoenzimi pirüvatu laktata çevirmekten ziyade, laktatı pirüvata çevirmeyi tercih eder. Enerji üretimi için daha fazla glukoz gerektiğinde, glikojen fosforilaz enzimiyle glukoz 1 - fosfat ve glukoz 6 - fosfat üzerinden glikolitik yola girer.

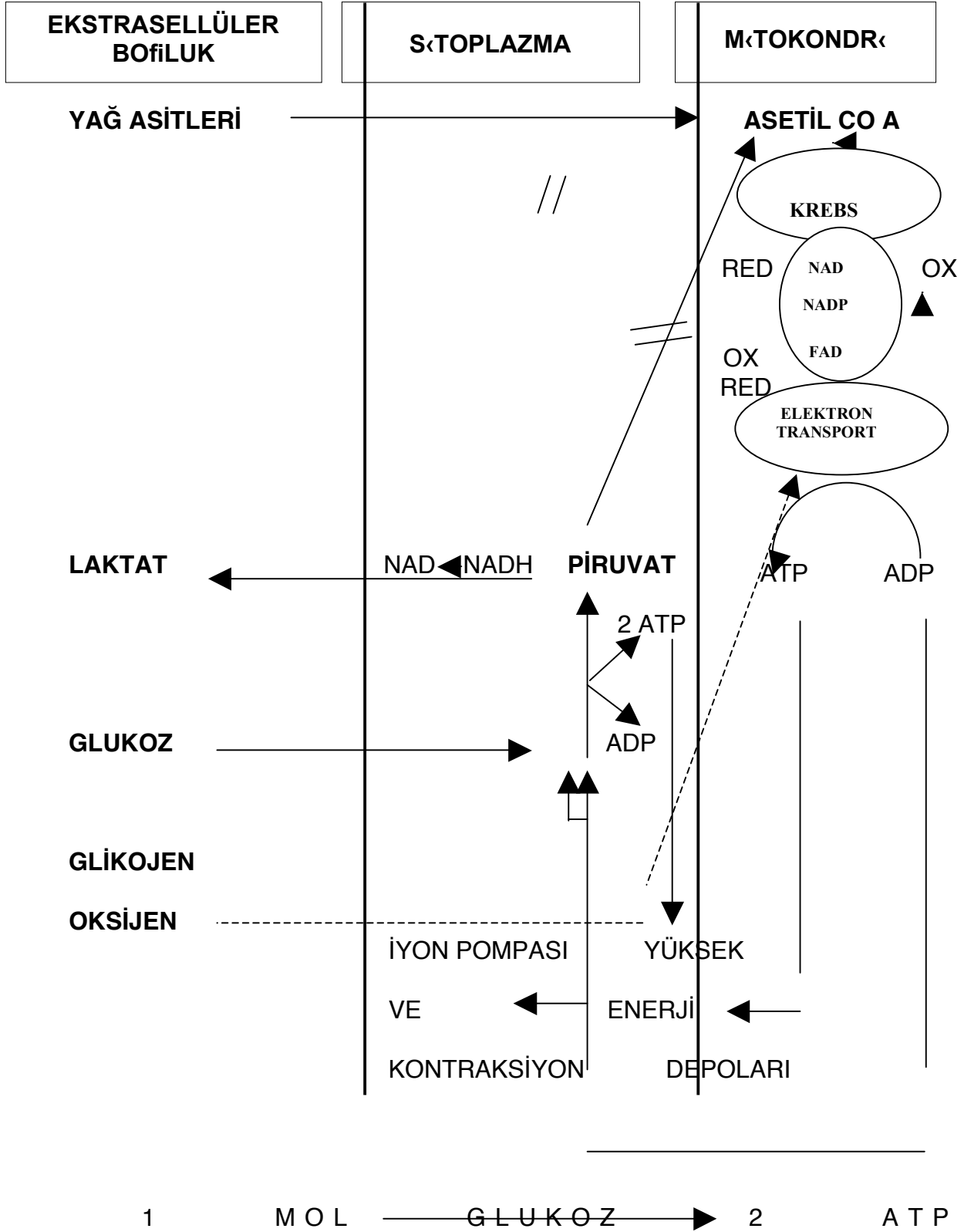
Laktat basit 3 karbonlu bileşiktir ve pirüvata çevrilerek kolaylıkla sitrik asit siklusuna girebilir ve arteriyel konsantrasyonu yükseldiğinde, oksidatif metabolizma için tercih edilen substrat olabilir. İskemi sırasında oluşan laktat sadece dışarıdan alınan glukozdan değil aynı zamanda miyokardiyal glikojen kaynaklıdır. Hayvan çalışmaları yüksek laktat seviyelerinin oksijen eksikliğinde artmış glukoz yıkımı için kuvvetli bir uyarı olduğunu göstermiştir (61).

Normalde miyokard koroner sistemle sunulan laktatın % 20-60'ını alarak aerobik olarak enerji elde etmede kullanır. Klinik olarak % 10'dan az miyokardiyal laktat kullanımı iskeminin belirleyicisi olarak kullanılır (62). Laktat alınımı ve arteriyel glukoz seviyesi arasında korelasyon yoktur. Bununla beraber arteriyel laktat seviyesiyle miyokardiyal laktat kullanımı doğru orantılıdır (63). Miyokard laktatı sadece oksijenin kısmi veya tam yokluğunda üretir. Oksijen sunumu yetersiz olduğunda aşırı glikoliz görülür ve laktat üretilir. İnsanda yetersiz miyokardiyal oksijenizasyonun en sık sebebi koroner arter hastalığıdır.

İYİ OKSİJENLENEN MİYOKARDDA ENERJİ ÜRETİMİ



İSKEMİK MİYOKARDDA ENERJİ ÜRETİMİ



LİPİD METABOLİZMASI

Miyokard kendi enerjisini mitokondride yerleşmiş mekanizmalarla oksidatif fosforilasyonla karşılar. Normal şartlarda yağ asitlerinin oksidasyonu hakimdir. Enerji ihtiyacının % 70'i yağ asidi oksidasyonu ile sağlanır. Bunun yanında kalp glukoz ve laktatı da enerji kaynağı olarak kullanmaktadır. Bu maddelerin hücre içerisine girmeleri ve kendi metabolik yollarına yönlendirilmeleri onların arteriyel konsantrasyonları ile ilgilidir (64). Bundan dolayı açlık durumunda, glukoz seviyesi düşerken, FFA seviyesinin dolaşımında artmasıyla, FFA'leri daha da tercih edilen enerji kaynağı durumuna geçer. Miyokard tarafından FFA'lerinin tercihlili kullanımı, asetil Coenzim A'nın sitoplazmadan mitokondriye transportunu kolaylaştıran açıl CoA-karnitin transferaz sistemini içeren bazı enzimlerin yüksek aktivitesine bağlanmaktadır (65).

Yağ hücrelerinde depo edilen yağın, vücutta başka bir yerde, genellikle enerji sağlamak üzere kullanılacağı zaman hemen tümüyle serbest yağ asitleri şeklinde iletilmesi gerekir. Bu da trigliseritlerin bir kez daha yağ asitleri ve gliserole hidrolizi ile sağlanır. Bu hidrolizi hızlandıran uyarılar en azından iki sınıfa ayrılabilir.

İlk olarak hücrelerdeki glikozun çok aşağı düzeye inmesi sonucu, yıkılma ürünü olan alfa-gliserofosfatın azalmasıdır. Bu madde yeniden sentezi yapılacak trigliseritlerin gliserol bölümünün yapımında kullanılacağından, yokluğunda denge gliserol lehine kayar.

İkinci olarak birçok değişik hormonlarla aktive olan hormona duyarlı hücre lipazı aktive olarak, trigliseritlerin hızla hidrolizini sağlar.

Yağ hücrelerinden ayrılan yağ asitleri, plazmada kuvvetle iyonize olarak derhal, plazma proteinlerinden albümine bağlanır. Bu şekilde proteine bağlanan yağ asidine serbest yağ asidi veya esterleşmemiş yağ asidi ya da kısaca FFA adı verilerek, plazmadaki gliserol esterleri, kolesterol veya diğer maddelerden ayrılırlar.

Serbest yağ asitlerinin plazmadaki konsantrasyonu istirahat koşullarında %15 mg kadardır. Yani tüm dolaşım sisteminde 0.45 gram yağ asidi bulunur. Vücudun bir bölümünden yağ asidi transportunun bu kadar küçük miktardaki yağ asidi ile sağlanabilmesinin nedenleri aşağıda belirtilmiştir:

1. Kanda bu kadar küçük miktarda yağ asidi bulunduğu halde, dönüşüm (turnover) son derece hızlıdır. Plazma FFA'leri her iki, üç dakikada bir yeni yağ asitleri ile değiştirilir. Bu hıza göre vücudun tüm normal enerji gereksiniminin, karbonhidratlar veya proteinler kullanılmadan, taşınan serbest yağ asitlerinin oksidasyonu ile sağlanabileceği hesaplanabilir.
2. Hücrelere gerekli enerji için yağların ütilizasyonunu hızlandıran bütün koşullarda kandaki, FFA konsantrasyonu da artar. Bu artış, 5 hatta bazen 8 katı bile bulabilir. Bu özellikle açlık ve diabet gibi enerjinin, hemen hiç karbonhidratlardan sağlanamadığı koşullarda görülür.

Normal koşullarda, herbir albümin molekülüne 3 molekül FFA bağlanırsa da FFA transportuna ihtiyaç aşırı çoğaldığında, 30 yağ asidi molekülüne kadar çıkabilir. Bu bize çeşitli fizyolojik gereksinimlere göre lipit transport hızının ne kadar değişebileceğini gösterir (66).

Miyokard hücrelerine FFA alındıktan sonra CoA ile esterleştirilir ve açıl CoA böylece hücre içinde yakalanmış olur, hücre dışına çıkamaz. Açıl Co A sitoplazma da trigliseritler içinde birleştirilir veya mitokondri membranını geçerek oksitlenir. Aerobik şartlar altında oksidasyon hakimdir. Çünkü işlenmiş ürünler (2 karbon içeren asetil grupları) sitrik asit siklusuna ara ürün olarak kolaylıkla dahil edilirler ve CO₂ (Karbondioksit) ile suya oksitlenirler. Yağ asitlerinin oksidasyonu glukoz alınımasını, glikoliz ve glikojenolizi inhibe eder. Yağ asidi oksidasyonu ile beraber, asetil CoA'nın artmış üretimi piruvat dehidrogenazı (PDH) inhibe eder. Böylece sitrik asit siklusuna karbonhidrat metabolizmasının akımı sınırlanır. Glukoz 6 fosfat birikimi, hegzokinazı inhibe ederek glukozun fosforilasyonunu azaltır.

Azalmış fosforilasyon, yağ asitlerinin aracılığında glukozun membrandan transportunun direkt inhibisyonuyla eşleşmesi, yeterli yağ asidi ve oksijen varlığında karbonhidrat metabolizmasının azalmasına katkıda bulunur.

Koroner arter hastalığı olan kişilerde hastalığın şiddeti ile ilgili olarak miyokardın substrat tercihinde bir değişme vardır. Koroner arter hastalarında, arteriyel yağ asidi konsantrasyonunun, miyokard substrat seçiminde ana belirleyici olma özelliği bozulmuştur (64).

Miyokardiyal yağ asidi alınımı koroner arter hastalarında belirgin olarak azalmıştır. Bu oksijenin kısıtlı sunulmasından dolayı beta oksidasyonun bozulması (NADH / NAD⁺ oranında artma ve flavoprotein konsantrasyonunda azalma yaparak) veya metabolik olarak değiştirilmemiş yağ asitlerinin hücreden geri difüzyonunun artması sebebiyle olabilir. Hayvan çalışmaları, hipoksi ve iskeminin, yağ asidi metabolizmasını inhibe ettiğini ve yağ asidi ara ürünlerinin (açıl CoA ve açıl karnitin) birikimine yol açtığını göstermiştir (67). Bu ara ürünler koroner akım tekrar sağlanmasına rağmen, daha fazla yağ asidinin metabolizmasını önleme yeteneğine sahiptirler.

KPB öncesi sistemik heparinizasyonun kullanılmasından dolayı lipoprotein lipazın aktivitesindeki artışa bağlı olarak plazmada FFA konsantrasyonunda % 70 artış beklenebilir. Normal kişilerde bu artış miyokardın % 40-50 daha fazla serbest yağ asidi almasına, sitrat salınımında artışa, glukoz ve laktat alınımında azalmaya neden olur. Fakat koroner arter hastalarında bu ilişki kaybolur. İstirahat durumunda bile iskemik kalp hastalığında kardiyak glukoz ve laktat oksidasyonu yağ asitlerinden bağımsız olabilir. Heparin koroner arter hastalarında kardiyak glukoz ve laktatın ne alınımını ne de salınımını etkilemez, miyokardın oksijen ihtiyacında bir artışa yol açmaz (62).

Cohen ve arkadaşları 1966'da ilk defa miyokardiyal laktat üretimi veya alınımı ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi anjiyografik olarak göstermişlerdir (68). Koroner arter hastalığı olanların % 52'sinde miyokardiyal laktat üretimi, % 21'inde ise % 10 veya daha az laktat alınımı vardı (68). Arteriyel ve koroner sinüs kanının kimyasal analizi global olarak miyokardiyal

laktat alınımını gösterdiğinde bile, miyokard önemli miktarda laktatı salgılayabilir. Salınan laktatın miktarı koroner arter hastalığının ciddiyeti ile ilişkili görülmektedir (68). Koroner arter hastalığında miyokardiyal kan dağılımı homojen olmadığı gibi, metabolizması da homojen değildir (69). İskemiye maruz kalmış alanlarda, artmış glukoz alınımı ve glukozun laktata çevrilmesiyle, salınımı mevcut iken perfüzyonu bozulmamış alanlarda, laktatın alınması ve kullanılması mümkündür (70). Net laktat üretimi veya tüketimi hastalığın yaygınlığı ile ilgilidir.

İskemi veya kardiyoplejik arrestten sonra FFA ve glukoz gibi substratların kullanımında değişiklik olabilir (67-71). Reperfüzyon sırasında laktat, glukoz ve FFA'ların yüksek seviyelerine rağmen, kalp tarafından laktatın oksitlenmesindeki artış laktatın kardiyopleji sonrası tercih edilen substrat olabileceğini düşündürür. Bu özellikle kan kardiyoplejisinden sonra geçerlidir (72). Arteriyel laktat konsantrasyonunun güvenli yükseltilmesi, perioperatif miyokardiyal oksidatif metabolizma ve ventriküler fonksiyonları düzeltir (72).

KPB öncesi iskemik dönemde miyokardiyal laktat salınımı varken, iskemi düzeltildikten sonraki reperfüzyon döneminde laktatı tercihli substrat olarak kullanması, iskemide miyokardın en önemli enerji kaynağı olan glikolizin feedback mekanizmalarıyla laktat tarafından inhibisyonuna engel olmak içindir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Hastane Eğitim Planlama ve Koordinasyon kurulu onayı alındıktan sonra, hastalar bilgilendirilip izinleri alınmak suretiyle, 37 – 72 yaş arasında, başta diyabet olmak üzere endokrinolojik veya metabolik bir hastalığı olmayan, serebrovasküler yetmezliği veya klinik bulgu veren karotis hastalığı bulunmayan, tek başına koroner arter hastalığı dışında dolaşım sistemi patolojisi ve kardiyak disritmisi bulunmayan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) % 45'in üzerindeki, sol ventrikül end diastolik basınç'ı (LVEDP) 18 mmHg'nın altında olan, ASA II – III sınıftaki, anjinada efor kapasitesi Kanada sınıflamasına göre 2. – 3. sınıfa giren, son bir ay içerisinde MI geçirmemiş ve unstable anjina pektoris tarif etmeyen, izole KABG operasyonu planlanan, ardışık 60 hasta randomize olarak 3 gruba ayrıldı.

Birinci çalışma grubu (Grup I; n = 20): Aortik kros klemp boyunca insülin konsantrasyonu 10 IU/L olan intermitan kan kardiyoplejisi verilerek kardiyak arrest sağlanan grup,

İkinci çalışma grubu (Grup II; n = 20): Aortik kros klemp boyunca insülin konsantrasyonu 10 IU/L olan intermitan kan kardiyoplejisiyle arrest sağlanan ve buna ek olarak kros klemp kaldırılmadan önce ısınma sürecinde başlayan ve postoperatif 24 saat süresince % 10 Dekstroz 500 cc, 20 IU kristalize insülin ve 60 mmol % 22.5'lik potasyum klorid (KCL) şeklinde hazırlanan 0.75 ml/kg/saat hızıyla santral venöz yoldan GİK solüsyonu gönderilen grup,

Üçüncü çalışma grubu (Grup III; n = 20): Aortik kros klemp boyunca standart kan kardiyoplejisinin intermitant kullanımıyla arrest sağlanan grup olarak planlandı.

Tüm hastalara anestezi indüksiyonundan 12 saat önce ağızdan 0.15 mg/kg dozunda diazepam ve operasyondan bir saat önce intramüsküler 0.1 mg/kg midazolam, 0.5 mg atropin ile premedikasyon yapıldı. Tüm ilaçların alınışı operasyon sabahına dek kesintisiz sürdürüldü. Operasyondan 12 saat önce

hastaların oral beslenmeleri ve su içmeleri durduruldu. Premedikasyonu yeterli olan hastalar, ameliyathane ekipmanı ve ventilatörlerin rutin denetlenmesini takiben ameliyathaneye alındılar. Hastalar operasyon odasına alındıktan sonra EKG elektrodları takılarak D2 – V5 derivasyonlarının takibi için monitöre bağlandı (Lohmeier M211). Sol sefalik veya brakial ven 16 veya 18 gauge kateter (B. Braun Melsungen Germany, vazofix branüle) ile kanüle edildi. Sağ radial arter 20 gauge kateter ile kanüle edilerek monitörizasyonu sağlandı.

Hastalar % 100 O₂ ile ventile edildi. Anestezi induksiyonu standardize edilerek tüm hastalar 15 mcg/kg fentanyl, 2 mg/kg propofol, 0.1 mg/kg pankuronyum bromür intra venöz uygulanarak yeterli anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlandıktan sonra uygun boyda düşük basınç - yüksek hacimli bir endotrakeal tüp ile entübe edilerek volüm respiratöre bağlandı. Respiratör IPPV modunda, FiO₂ = % 100, TV = 10 ml/ kg, solunum sayısı =12/dak, Ti/Te =1:2, PEEP = 0 mBar olarak ayarlandı (Drager – Julian).

Anestezi induksiyonu ve solunumun sağlanmasını takiben idrar debisinin ve kalitesinin takibi için mesane Foley sonda ile kateterize edildi. Nazofarenks ve rektuma birer termal alıcı konarak vücut sıcaklığı monitörize edildi. 1 gr IV sefazolin uygulamasından sonra steril şartlar altında, sağ internal juguler ven, Seldinger yöntemiyle kanüle edilerek, intraducer (Custom 8 French kit for Abbot Turkey) ve pulmoner arter kateteri (Biosensors International 7 F TD 1703 HX) takıldı. Basınçlar “Abbot Monitoring kit Transpac IV with safetest” transducer ve Lohmeier M211 ile monitorize edildi.

Anestezi idamesinde, 2 mg/kg/saat propofol ve 10 mcg/kg/saat dozunda fentanil, infüzyon şeklinde uygulandı. KPB sırasında ise hastanın soğutulmasından dolayı metabolizma hızı düştüğünden anestezi maddelerin dozu yarı yarıya azaltıldı. Gereği halinde yaklaşık 1 minimum alveoler konsantrasyon (MAC) değerinde sevoflurane eklendi. Nöromusküler blokaj için saat başı 0.05 mg/kg, KPB sırasında ise 0.02 mg/kg dozunda pancuronium bromür uygulandı. Operasyon boyunca dijital pulse oksimetre, EKG trasesi, kalp hızı (KH), arteriyel kan basıncı, pulmoner arter basıncı (PAB), santral venöz

basınç (SVB), pulmoner kapiller uç basıncı (PKUB), idrar hacmi, ve rengi aralıklı olarak kaydedildi.

Takiben, pulmoner arter kateteri ile ölçülen PAB, ortalama pulmoner arter basıncı (OPAB), SVB ve PKUB ayrıca; sistolik arter basıncı (SAB), diyastolik arter basıncı (DAB), ortalama arter basıncı (OAB) ve KH, kalp debisi cihazına kaydedilerek, termodilüsyon yöntemiyle ölçümler yapıldı. Yapılan ölçümlerle SVR, PVR, RSVWI, LSVWI, ve KD değerleri elde edildi.

Daha önce belirlenen ölçüm noktalarında bu hemodinamik ölçümler yinelenerek kaydedildi.

Hemodinamik ölçüm noktaları:

T0 = indüksiyondan 30 dakika sonra

T1 = baypasın sonlandırılmasından 30 dakika sonra

T3 = postoperatif 1. saat

T4 = postoperatif 24. saat olarak belirlendi.

Aynı zaman dilimlerinde arter ve pulmoner arter kateterlerinden alınan kan örneklerinde glukoz ve laktat değerlerine bakıldı.

Tüm hastalardan, kros klemp konulmadan önce arteriyel ve koroner sinüs kan örnekleri alındıktan sonra grup I ve grup II' deki hastalara kros klemp sonrası 10 IU/L insülin olacak şekilde antegrad ve retrograd kan kardiyoplejisi uygulandı. Ayrıca grup II'deki hastalara kros klemp kaldırılmadan önce ısınma başladığında GIK solusyonu başlandı ve postoperatif 24 saat boyunca devam etti. Grup III'deki hastalara standart olarak hazırlanmış kan kardiyoplejisi uygulandı. Hastaların tümünden kros klemp kaldırılmadan 10 dakika önce, kros klemp kaldırıldıktan sonra 0., 5., 10., ve 15. dakikalarda arteriyel ve koroner sinüs kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri Stat profil 5 (Nova Biomedical, seri no: MA 02454 – 9141 Waltham, USA) cihazı ile değerlendirildi. Laktat, glukoz, potasyum değerleri kan gazı ölçümleri sonunda elde edilerek kaydedildi.

Hastaların yaş, cinsiyet, boy, kilo, kros klemp, KPB süreleri, inotrop destek kullanımı, postoperatif insülin, glukoz, defibrilasyon ve IABP gereksinimi,

postoperatif CPK – MB enzim artışları, postoperatif aritmi, entübasyon süresi, yoğun bakımda ve hastanede kalış süreleri değerlendirildi

AMELİYAT TEKNİĞİ

Tüm hastalar aynı cerrahi ekip tarafından opere edildi. Santral yol kullanılarak, başlangıç ACT değerine göre 3- 4 mg/kg dozunda heparin verilip, takiben 3 dakika sonra bakılan ACT değeri 400 – 650 saniye arasında olduğunda, asendan aorta ve sağ atrium apendikslerine kese ağzı dikişleri konularak kanülasyon yapıldı. Venöz dönüşü sağlamak için, two stage 36/ 50 French (F) ve arteriyel dönüş için 24 F kanül kullanıldı. Sağ atrium apendiksine yakın, venöz kanül trasesinin üzerinde kalacak şekilde konulan ayrı bir kese ağzı dikişiyle 14 F kateter kullanılarak koroner sinüs kanüle edildi. Aort kökünden vent ve antegrad kardiyopleji vermek amacıyla, 14 F kateter U sütürler yardımıyla asendan aortaya yerleştirildi. Pompa başlangıç solüsyonu Ringer Laktat solüsyonu (30 ml/kg), heparin (1 ml/kg), mannitol (% 20 150 ml), NaHCO₃ 60 ml (60 mEq) olarak hazırlandı. KPB' a girildi. KPB Biomedikus pompa (Minneapolis – Minnesota) ve membran oksijenatör (Dideco 0.708 simpleks) ile sağlandı. KPB' a girildikten sonra hastalara sistemik hipotermi uygulanarak 30 – 32 ° C' ye soğutuldu. Aortaya kros klemp konulduktan sonra, + 4° C % 0.9 NaCl solüsyonu ile topikal hipotermi uygulandı. Grup I ve grup II' de (miyokard koruması için Buckberg ve arkadaşları tarafından tarif edilen integrated myocardial management (IMM) tekniğine uygun olacak şekilde hazırlanmış olan) + 4 – 10°C arasındaki yüksek potasyumlu (21 mEq) kan kardiyoplejisine 10 IU/L insülin eklenerek ortalama 10 ml/kg olarak hesaplanmış total kardiyoplejik dozun 2/3'ü antegrad yolla 150 – 200 ml/dakika hızında, kalanı retrograd olarak 100ml/dakika'yı aşmayacak bir hızda anestezi ekibinin kontrolü altında kan seti kullanılarak verildi. Kontrol grubu olan grup III'deki hastaların kardiyoplejik solüsyonlarına insülin eklenmedi. Retrograd kardiyopleji verilirken aort kökü vent edilerek kalp dekomprese edildi. 20–25 dakikalık aralıklarla antegrad ve retrograd kan kardiyoplejisi uygulanmaya devam edildi.

Kardiyopleji uygulaması tamamlandıktan sonra, sağ koroner arter distal anastomozu önce olmak kaydıyla, distal anastomozlar sırasıyla sirkümfleks arter sistemi, diagonal arter ve sol ön inen dal (LAD) sistemi anastomozları yapıldı. Her anastomoz sonrası kardiyopleji verildi. LİMA–LAD anastomozu yapıldıktan sonra tekrar retrograd yolla kardiyopleji verildi. Hasta ısıtılırken proksimal anastomozlar da kros klemp altında yapıldı. Proksimal anastomozlar tamamlandıktan sonra, LİMA grefti de açılarak kalbin kanlanması sağlandı. Aortadan, proksimal anastomozlardan uzak bir bölgeden kardiyopleji kanülü ile hava çıkarıldı. Proksimal anastomozlarda aortaya yakın bölgelerden, 26 numara insülin iğnesiyle delikler açıldı ve havaların çıkması sağlandı. Kalpte aktivite başlayınca aort klemp kaldırıldı. Distal ve proksimal anastomozlar kontrol edildikten ve aortadaki hava çıkarma deliği kapatıldıktan sonra KPB’den çıkıldı. Protamin öncesi venöz kanül alındı, KPB rezervuarında kalan kan alındıktan sonra aort kanülü de alındı. Kanama kontrolü sonrası sternum ve katlar anatomik planda kapatıldı.

Tablo 2: Kardiyopleji teknikleri

Soğuk Kardiyopleji	Sıcak Kardiyopleji
7 cc %22.5 Potasyum (21 mEq/L)	Lüzumu halinde potasyum
10 cc Bikarbonat	10 cc Bikarbonat
5 cc Magnezyum	5 cc Magnezyum
70 cc Sodyum sitrat	30 cc Sodyum sitrat
10 cc % 20 Dekstroz	5 cc % 20 Dekstroz
10 cc % 20 Mannitol	-

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında

Kruskal Wallis ve Mann Whitney U testi kullanıldı. 15 dakika öncesi değerlere göre diğer zamanlardaki değerleri karşılaştırmada iki eş arasındaki farkın t testi ve Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki- Kare testi ve Fisher Exact Ki- Kare testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkileri saptamada ise Spearman's korelasyon analizi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

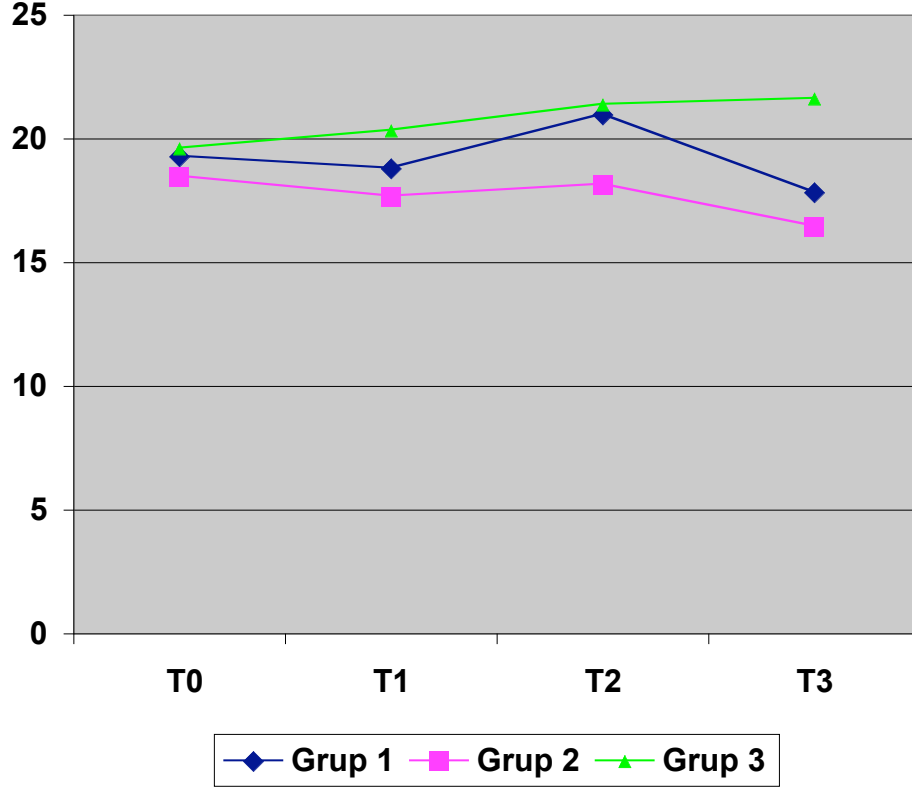
Bu araştırma Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniğinde, insülin kardiyoplejisi uygulanan 20 olgu Grup I, insülin kardiyoplejisine ek olarak krosklemp altında ısınma sürecinde başlanıp postoperatif 24 saat GİK solusyonu verilen 20 olgu grup II, insülin kardiyoplejisi kullanmayan 20 olgu Grup III olmak üzere toplam 60 olgu üzerinde yapılmıştır.

Grupların demografik verileri Tablo 3’de gösterilmiştir. Gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında yaş, boy ve kilo ölçümlerine göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0,05$). Olgu seçiminde homojen davranıldığı görülmektedir.

Tablo 3: Olguların demografik özelliklere göre dağılımı

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p değeri
Yaş	59,50 ± 5,34	60,40 ± 4,62	60,90 ± 6,22	>0,05
Boy	170,20 ± 9,68	169,40 ± 8,26	171,50 ± 9,86	>0,05
Kilo	73,90 ± 8,24	72,90 ± 10,10	71,80 ± 11,70	>0,05

Grupların hemodinamik verileri Tablo 4’de gösterilmiştir. MPAP değeri grup III’de, grup II ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) (Grafik 1). Diğer hemodinamik veriler açısından gruplar arasında bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$).



Grafik 1: Grupların MPAP değerlerine göre karşılaştırması

Grup 2 ile Grup 3 karşılaştırıldığında T3 periyodunda $p<0.05$

Tablo 4: Grupların Hemodinamik Değerleri

		T0	T1	T2	T3
KH	Grup 1	75,41 ± 19,16	87,25 ± 18,10	97,91 ± 14,99	97,08 ± 16,14
	Grup 2	71,54 ± 14,17	87,72 ± 9,97	89,00 ± 18,07	89,63 ± 13,63
	Grup 3	68,60 ± 10,42	95,60 ± 17,27	92,40 ± 20,76	88,60 ± 10,78
OAB	Grup 1	101,08 ± 15,12	81,91 ± 11,84	90,16 ± 12,32	90,33 ± 9,11
	Grup 2	90,00 ± 12,29	75,00 ± 11,50	99,09 ± 20,07	81,00 ± 12,68
	Grup 3	99,80 ± 12,29	85,00 ± 18,40	92,30 ± 15,82	84,10 ± 14,15
SVB	Grup 1	9,58 ± 3,17	9,41 ± 3,98	6,75 ± 3,72	7,91 ± 2,39
	Grup 2	7,81 ± 2,99	8,45 ± 3,83	5,72 ± 3,16	7,63 ± 3,74
	Grup 3	9,30 ± 2,62	9,20 ± 2,61	7,50 ± 3,06	10,90 ± 3,28
PKUB	Grup 1	13,08 ± 2,60	10,75 ± 3,62	8,41 ± 4,07	10,83 ± 3,76
	Grup 2	10,18 ± 3,18	10,27 ± 3,95	6,54 ± 4,00	8,63 ± 4,52
	Grup 3	11,40 ± 3,27	12,00 ± 1,82	9,40 ± 2,79	13,20 ± 4,07
SVR	Grup 1	1809 ± 766	1440 ± 578	1645 ± 550	1214 ± 433
	Grup 2	1711 ± 669	1172 ± 297	1642 ± 317	1108 ± 191
	Grup 3	1712 ± 487	1358 ± 374	1561 ± 604	1097 ± 178
PVR	Grup 1	151,08 ± 26,7	176,66 ± 55,04	254,25 ± 108,09	134,00 ± 60,11
	Grup 2	158,54 ± 69,65	126,81 ± 32,89	206,36 ± 65,18	118,45 ± 50,03
	Grup 3	153,90 ± 70,20	149,10 ± 60,16	214,90 ± 81,12	126,10 ± 23,44
KD	Grup 1	4,02 ± 1,25	4,62 ± 0,94	4,37 ± 1,23	5,72 ± 1,03
	Grup 2	4,21 ± 1,09	4,74 ± 0,93	4,62 ± 0,96	5,37 ± 0,94
	Grup 3	4,39 ± 0,76	4,58 ± 0,71	4,66 ± 1,04	5,38 ± 0,79
SV	Grup 1	55,66 ± 19,66	46,25 ± 17,88	46,50 ± 18,06	59,75 ± 11,78
	Grup 2	60,54 ± 18,11	55,00 ± 13,03	53,81 ± 15,24	60,45 ± 10,82
	Grup 3	65,20 ± 14,52	48,80 ± 8,96	52,60 ± 16,04	60,80 ± 7,42

Gruplar arasında hemodinamik değerler açısından istatistiksel bir fark bulunamamıştır ($p>0.05$).

Grupların metabolik değerlerinin zamana göre değişimi Tablo 5’de gösterilmiştir. Arteriyel glukoz değerleri T2 periyodunda grup III’de, grup I ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0.05$). Arteriyel laktat ve mix venöz laktat ölçümlerinde; gruplar arasında bir farklılık bulunmasada grup II’de tüm zaman periyodundaki değerler düşük, grup III’de ise yüksek bulunmuştur.

Tablo 5: Metabolik değerlerin zamana göre değişimi

		T0	T1	T2	T3
Arter glukoz	Grup 1	105,91 ± 14,43	94,00 ± 22,55	137,40 ± 39,02	165,50 ± 52,35
	Grup 2	110,27 ± 21,95	110,18 ± 19,60	122,54 ± 29,01	154,36 ± 28,99
	Grup 3	110,60 ± 27,87	132,60±41,55*	125,50 ± 39,14	176,90 ± 45,28
Arter laktat	Grup 1	1,19 ± 0,52	2,14 ± 1,03	2,20 ± 1,09	2,11 ± 1,23
	Grup 2	0,90 ± 0,45	2,12 ± 0,90	2,09 ± 0,91	1,90 ± 0,62
	Grup 3	1,00 ± 0,42	2,37 ± 1,04	2,43 ± 1,41	2,21 ± 0,95
Mix venöz laktat	Grup 1	0,99 ± 0,45	2,27 ± 1,01	2,08 ± 1,29	1,93 ± 0,96
	Grup 2	0,94 ± 0,46	2,07 ± 0,89	1,97 ± 0,81	1,83 ± 0,58
	Grup 3	1,15 ± 0,69	2,63 ± 1,04	2,34 ± 1,09	2,01 ± 0,95

Grup 1 ile Grup 3 karşılaştırıldığında $P<0,05$ T0 = indüksiyondan 30 dakika sonra,

T1 = baypasın sonlandırılmasından 30 dakika sonra, T3 = postoperatif 1. saat, T4 = postoperatif 24. saat

Operasyon esnasında grupların pompadayken, kan glukoz ve koroner sinüs glukoz değerleri Tablo 6 ve Tablo 7’de gösterilmiştir. Buna göre, her iki parametrede de, grup III’de basal değerler hariç (T0), tüm zaman periyotlarında grup I ve grup II’ye göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

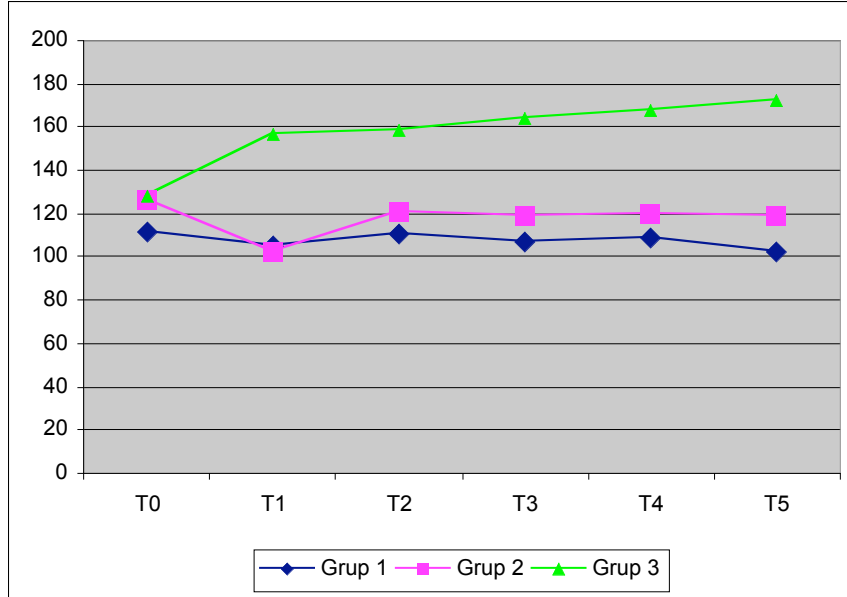
Tablo 6: Grupların pompada iken kan glukoz değerlerinin zamana göre değişimi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
T0	111,33 ± 30,59	126,36 ± 22,14	128,20 ± 23,14
T1	104,83 ± 36,00	102,09 ± 25,00	156,90 ± 37,31t*
T2	110,30 ± 35,77	120,81 ± 25,00	158,30 ± 39,40t*
T3	106,83 ± 32,98	118,72 ± 26,23	163,80 ± 38,50t*
T4	108,50 ± 38,02	119,45 ± 29,00	167,90 ± 40,56t*
T5	102,08 ± 34,45	119,09 ± 30,95	172,50 ± 41,85t*

* $p < 0,05$ Grup 1 Grup 3 ile karşılaştırıldığında,

t $p < 0,05$ Grup 2 Grup 3 ile karşılaştırıldığında

T0: Pompa Öncesi, T1:K.K açılmadan önce, T2: K.K. açıldıktan sonra 0. dak., T3: 5. dak., T4: 10. dak., T5: 15. dak.



Grafik 2: Grupların pompada iken kan glukoz değerlerinin zamana göre değişimi

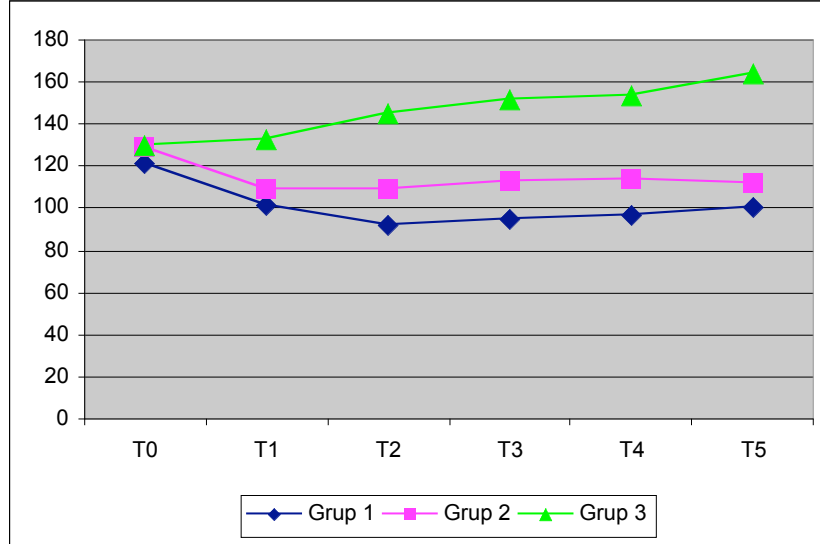
Tablo 7: Grupların pompada koroner sinüs glukoz değerlerinin zamana göre değişimi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
T0	121,25 ± 28,79	129,00 ± 23,00	129,40 ± 30,64
T1	101,00 ± 34,00	108,81 ± 28,05	132,30 ± 47,50t*
T2	91,75 ± 38,00	109,00 ± 29,90	144,80 ± 38,60t*
T3	95,00 ± 30,35	112,45 ± 24,69	151,40 ± 44,32t*
T4	97,00 ± 32,74	113,36 ± 27,40	153,10 ± 37,85t*
T5	100,25 ± 32,02	111,45 ± 32,46	163,50 ± 38,96t*

* $p < 0,05$ Grup 1 grup 3 ile karşılaştırıldığında,

t $p < 0,05$ Grup 2 grup 3 ile karşılaştırıldığında

T0: Pompa Öncesi, T1:K.K açılmadan önce, T2: K.K. açıldıktan sonra 0. dak., T3: 5. dak., T4: 10. dak., T5: 15. dak.



Grafik 3: Grupların pompada koroner sinüs glukoz değerlerinin zamana göre değişimi

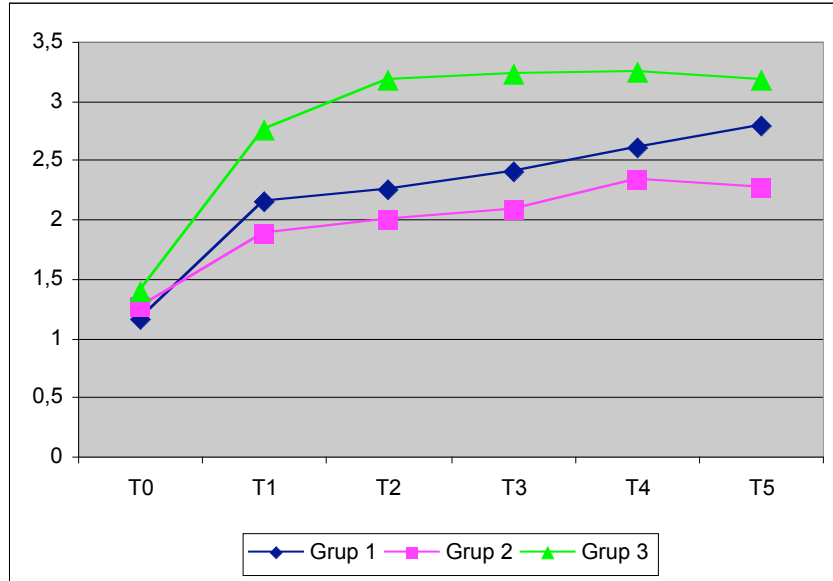
Grupların aynı dönemlerde pompa laktat değerleri, grup II’de; T2 zaman periyodundaki değerler grup III ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 8) ($p<0.05$). Koroner sinüs ölçümlerinde ise, yine Grup II’de T3 ve T4 zamanında Laktat değerleri Grup III ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur (Tablo 9) ($p<0.05$).

Tablo 8: Grupların arter Laktat değerlerinin zamana göre değişimi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
T0	1,16 ± 0,64	1,26 ± 0,52	1,40 ± 0,70
T1	2,16 ± 1,21	1,88 ± 0,64	2,76 ± 0,97
T2	2,25 ± 1,22	2,00 ± 0,73	3,18 ± 1,15 ^t
T3	2,41 ± 1,36	2,08 ± 1,02	3,23 ± 1,37
T4	2,60 ± 1,43	2,34 ± 0,84	3,24 ± 1,21
T5	2,79 ± 1,39	2,28 ± 0,89	3,18 ± 1,36

^t $p<0,05$ Grup 2 grup 3 ile karşılaştırıldığında

T0: Pompa Öncesi, T1:K.K açılmadan önce, T2: K.K. açıldıktan sonra 0. dak., T3: 5. dak., T4: 10. dak., T5: 15. dak.



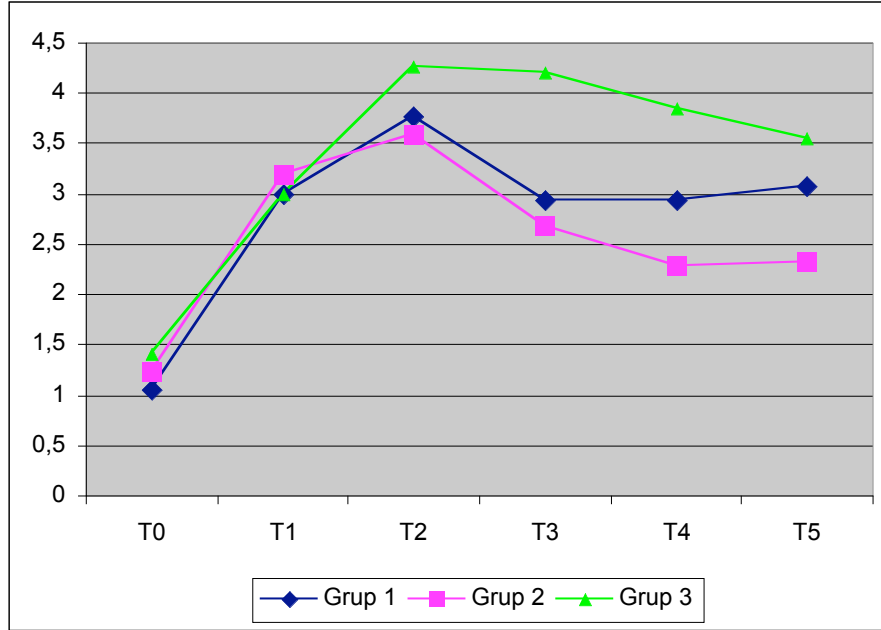
Grafik 4: Grupların arter Laktat değerlerinin zamana göre değişimi

Tablo 9: Grupların Koroner sinüs Laktat değerlerinin zamana göre değişimi

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
T0	1,05 ± 0,54	1,22 ± 0,44	1,40 ± 0,84
T1	3,00 ± 2,24	3,20 ± 1,11	3,00 ± 2,08
T2	3,77 ± 1,86	3,59 ± 1,36	4,26 ± 2,38
T3	2,94 ± 1,10	2,67 ± 0,64	4,20 ± 2,02t
T4	2,93 ± 1,50	2,27 ± 0,79	3,85 ± 1,70t
T5	3,08 ± 1,48	2,31 ± 0,95	3,55 ± 1,50

t p<0,05 Grup 2 grup 3 ile karşılaştırıldığında

T0: Pompa Öncesi, T1:K.K açılmadan önce, T2: K.K. açıldıktan sonra 0. dak., T3: 5. dak., T4: 10. dak., T5: 15. dak.



Grafik 5: Grupların Koroner sinüs Laktat değerlerinin zamana göre değişimi

Gruplara göre, kros klemp, KPB süreleri, postoperatif ve hastanede kalış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır (tablo 10) ($p>0.05$). Entübasyon süreleri bakımından tüm hastalar değerlendirildiğinde grup II’de ki hastalar daha erken ekstübe olmuştur. Buna rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Tablo 10:

	Grup I	Grup II	Grup III
Kros klemp süresi	62,25 ± 33,00	60,18 ± 28,03	57,80 ± 23,08
Pompa süresi	95,83 ± 42,18	90,72 ± 30,20	87,80 ± 23,25
Entübasyon süresi	12,30 ± 5,57	10,63 ± 4,47	13,91 ± 3,26
Postop kalış süresi	28,81 ± 12,47	27,58 ± 8,15	32,30 ± 17,82
Hastanede kalış süresi	8,16 ± 2,79	7,45 ± 1,03	10,50 ± 6,75

Tablo 11:

		Grup I	Grup II	Grup III
İnotrop destek kullanımı	Var	2	0	5
	Yok	18	20	15 *
Defibrilasyon ihtiyacı	Var	2	1	6
	Yok	18	19	14
Postop Aritmi	Var	2	1	7
	Yok	18	19	13 *

* Grup 3 ile Grup 2 karşılaştırıldığında $p<0,05$ anlamlı

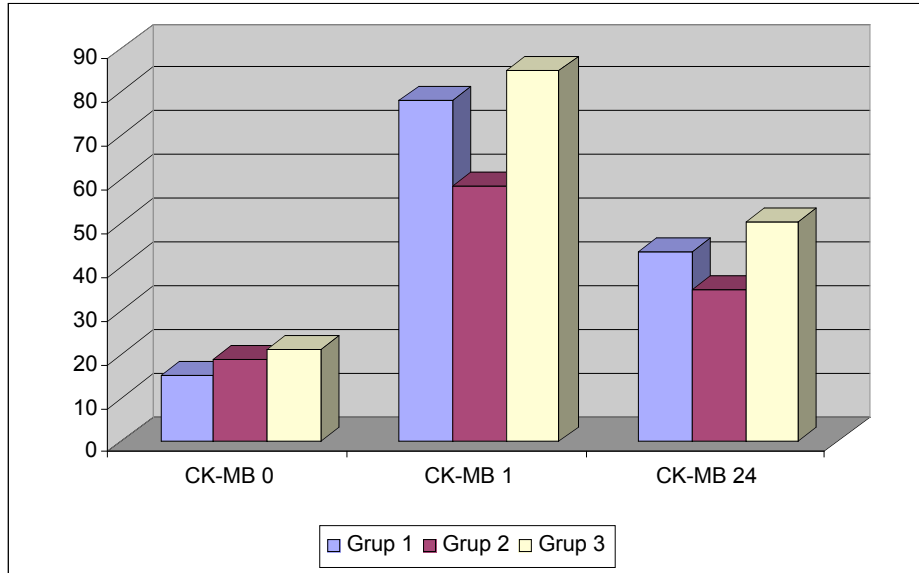
İnotrop desteğine, Grup I’de 2 hastada, grup III’de 5 hastada ihtiyaç duyulurken, grup II’de hiçbir hastada destek ihtiyacı olmamıştır. Bu değerlerle, grup II ile grup III arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p<0.05$). Pompa çıkışında defibrilasyon ihtiyacı, grup III’de diğer gruplara göre

daha yüksek bulunmasına rağmen, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Postop aritmi, grup I'de 2 hastada, grup II'de 1 hastada, grup III'de ise, 7 hastada gelişmiştir. Grup 2 ile grup 3 karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$) (Tablo 11).

Tüm gruplar değerlendirildiğinde, bazal değerler hariç postoperatif birinci saat (CK-MB 1) ve postoperatif yirmidördüncü saat (CK-MB 24) enzim düzeyleri grup II'de diğer gruplarla karşılaştırıldığında daha düşük bulunmuştur. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$) (Tablo 12).

Tablo 12: CK-MB düzeyleri

	Grup 1	Grup 2	Grup 3
CK-MB 0	15,25 ± 2,70	18,72 ± 7,51	21,00 ± 20,21
CK-MB 1	77,81 ± 11,69	58,50 ± 12,83	85,00 ± 25,84
CK-MB 24	43,54 ± 28,85	34,70 ± 8,59	50,16 ± 34,19



Grafik 6: CK-MB düzeyleri

TARTIŞMA

Kalp cerrahisinde miyokardiyal koruma amacıyla kardiyopleji, sistemik hipotermi ve lokal soğutma uzun yıllardan beri kullanılmaktadır (73-74). Miyokard korumasının amacı iskemik fazı izleyen reperfüzyon döneminde kullanılabilir enerji substratlarını miyokarda sağlamaktır. Miyokardın enerji potansiyelinin iskemi-reperfüzyon periyodunda, hızla tüketilmesi sonucunda oluşabilen hücresel hasardan kaçınmak veya bu hasarı geciktirmek, hayati öneme sahip bir mekanizma sayesinde mümkün olmaktadır. Bu mekanizma, lipolitik kullanılabilir enerji kaynaklarını, anaerobik glikolitik enerji kaynaklarına dönüştüren metabolik yollardır (75-76). Bu adım, az miktardaki miyokardiyal glikojen nedeniyle zaman sınırlıdır. Hücresel yaşamın devamı için, primer olarak depolanmış glikojen miktarı artırılarak, iskemi sırasında minimum ATP üretiminin devamı sağlanmalıdır. Cerrahi travma sonucunda vücutta nöroendokrin yanıtlar oluşur. Bu yanıtlar sekonder metabolik etkilere sahiptir (77). Artan düzeydeki stres hormonları insülin sekresyonunu azaltır. İnsülinin etkilerini de sistemik lipolizis ve glikoneogenik prosesi uyararak antagonize eder.

Svensson ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, kardiyak operasyonlardan sonra miyokardın glukoz ve laktat alımının azaldığını bildirmişlerdir. Ek olarak sistemik glukoz alımının da düştüğünü saptamışlardır. Bu zayıflatılmış glukoz alımını, yüksek seviyedeki stres hormonlarının neden olduğu insülin rezistansı ile açıklamışlardır (78).

Normalde laktat miyokard tarafından enerji üretiminde tercih edilen bir substrattır. Laktat alımı, hücre membranı boyunca konsantrasyon farkı tarafından yönetilir. İntrasellüler laktat konsantrasyonu, pirüvat oluşum hızına ve pirüvatın laktata indirgenme miktarına veya Krebs çemberine girişine bağlıdır. Kardiyak cerrahinin reperfüzyon fazı başlarında, tahminen artmış glikojenolizis ve

anaerobik glikoz oksidasyonu sonucu oluşan “enerji üretememe” etkisi nedeniyle miyokardiyal laktat salınımı meydana gelir (79).

İnsülinin postiskemik miyokarda yararı; aerobik metabolizma ve reperfüzyonu uyaran, PDH aktivitesini uyarması yoluyla olmaktadır. Dışarıdan verilen insülin, KPB sırasındaki insülin rezistansını geri çevirmeye yardım eder; ki bu rezistans, FFA’ların artan konsantrasyonu ve azalmış miyokard glukoz alımına bağlıdır. KABG operasyonlarından sonra intravenöz (IV) insülin infüzyonunun FFA seviyelerini azaltıp miyokard glukoz alımını artırdığı gösterilmiştir (78). Antegrad ve retrograd (29°C) kan kardiyoplejisine eklenen insülinin, reperfüzyon sırasında aerobik metabolizmayı uyardığı, laktat salınımını önlediği ve sol ventrikül atım iş indeksini düzelttiği gösterilmiştir (80).

Akut iskemik myokardın revaskülarizasyonu sırasında GIK solusyonu kullanılmasının amacı, iskemi sırasında, ekzojen glukozun glikoliz yoluyla ATP’yi arttırdığı, dolaşımdaki serbest yağ asitlerini azalttığı ve hücre canlılığını koruduğu bilgisine dayanır. Reperfüzyon sırasında da, hem insülin hemde glukoz, sitrik asit döngüsü substratlarını yenileyerek yüksek enerjili fosforilasyona yardımcı olur. Bu da miyokardın kontraktıl fonksiyonunu yerine getirmeye yardımcı olur. Deneysel ve klinik çalışmalar, iskemi periyotları reperfüzyonla takip edildiğinde, substrat artırmada GİK’in en fazla efektif olduğunu göstermiştir (81-82). Hayvan deneylerinde KPB ve kardiyoplejik arrest kullanılarak yaratılan akut koroner iskemi ve reperfüzyon modellerinde GIK perfüzyonu alan grupta ventriküler aritmi insidansının ve doku asidozunun azaldığı, duvar hareketlerinin daha iyi korunduğu ve nekroz alanının daha iyi sınırlandığı gösterilmiştir (83). Deneysel hayvanlarında, iskemi ve reperfüzyon sırasında GIK alanlarda, sadece reperfüzyon sırasında GIK alanlara göre belirgin bir iyilik gözlenmiştir. Anstabil anjina için KABG yapılan hastaları içeren prospektif, randomize klinik çalışmada GİK tedavisi, yüksek kardiyak indeksler, daha az kilo alımı, erken ekstübasyon, düşük atrial aritmi insidansı ve daha kısa yoğun bakım veya hastane yatış süreleri

ile sonuçlanmıştır. GİK, iskemi sırasında miyokardial performansı arttırmış ve KABG yapılan anstabil anjinalı hastalarda daha hızlı iyileşme sağlamıştır (84).

Rao ve arkadaşları elektif KABG operasyonu geçirecek hastaları 4 gruba ayırmışlar ve yüksek veya düşük dozda glukoz eklenmiş kardiyoplejik solüsyonlara, 10 IU/L insülin ilave ederek veya etmeyerek 4 farklı nitelikte hazırlanan kardiyoplejik solüsyonları hastalar üzerinde uygulamışlardır. Sonuçta düşük glukoz konsantrasyonlu insülin kardiyoplejisinin daha etkili olduğunu göstermişlerdir ve özellikle yüksek riskli hastalarda (unstable angina pectoris, yeni MI, kötü sol ventrikül fonksiyonlu) klinik yarar açısından ilave çalışmalara ihtiyaç olduğunu belirtmişlerdir (85). Başka bir çalışmasında ise, izole KABG operasyonu olacak hastalardan, düşük kalp debisi (DKD) gelişenleri incelediklerinde, bu hastalarda miyokardiyal laktat salınımının, DKD gelişmeyen hastalara göre daha yüksek olduğunu belirtmişler ve reperfüzyon dönemindeki persistan laktat salınımının aerobik miyokardiyal metabolizmanın gecikmiş derlenmesini ve yetersiz miyokardiyal korumayı gösterdiğini belirtmişlerdir (86).

Kliniğimizde yapılan bir çalışmada KABG operasyonu uygulanan hastalara kros klemp alınmadan önce yapılan tek doz insülinin, arteriyel ve koroner sinüs laktat salınımını azalttığı ve postoperatif aritmi insidansını azalttığı gösterilmiştir (87).

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda elektif koroner arter cerrahisi geçirecek, düşük riskli hastalardan, üç farklı grup oluşturduk. İnsülin kardiyoplejisiyle birlikte GİK infüzyonu uyguladığımız hasta grubunda, yalnızca insülin kardiyoplejisi uygulanan hasta grubu ile kontrol grubuna göre koroner sinüs laktat ve arteriyel laktat düzeyleri anlam oluşturacak şekilde daha düşük bulunmuştur.

Rao, kendi çalışmasının devamı niteliğindeki bir başka araştırmasında, yüksek riskli (unstable anjina veya kritik koroner darlık nedeniyle, izole acil KABG cerrahisi geçiren hastalar) koroner arter hastalarına 10 IU/L insülin içeren kan kardiyoplejisi uyguladıklarında, kontrol grubu ile insülin grubu arasında postoperatif DKD ve peroperatif miyokard enfarktüsü açısından istatistiksel

olarak anlamlı farklılık olmadığını ve insülin kardiyoplejisinin yüksek riskli koroner hastalarında anlamlı bir fayda sağlamayacağını belirtmişlerdir (88).

Ancak Lazar, Rao ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmayla ilgili olarak, deneyin dizaynında bir takım hatalar olduğunu belirtmiş ve kontrol grubunda da kan glukoz düzeylerini düşürmek için neredeyse insülin kardiyoplejisi uygulanan grup kadar insülin aldıklarını belirterek, bunun çalışmanın sonucunu etkileyebileceğini belirtmiştir. Yine Lazar, kardiyoplejik arrest döneminde kısa süreli olarak verilen insülinin, klinik sonuçlara etkileyemeyeceğini, bu nedenle de substrat desteği verilecekse, bunun anestezi başlangıcından, aortik kros-klemp açılması sonrası reperfüzyon periyodunu kapsayacak şekilde uygulanması gerektiğini belirtmişlerdir (89).

Yaptığımız çalışmada, Lazar'ın sonuçlarına benzer şekilde insülin ve GİK solüsyonu verilen grupta, sadece kan kardiyoplejisi uygulanan gruba göre inotrop ihtiyacı anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Sadece insülin kardiyoplejisi uygulanan grupla karşılaştırıldığında ise, her ne kadar istatistiksel bir farklılık görülmesede, inotrop ihtiyacı daha düşük bulunmuştur. Yine peroperatif MI için CK-MB değerlendirildiğinde, üç grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunamamış, ancak kan kardiyoplejisi grubunda daha yüksek bulunmuştur.

Lazar, anstabil angina sebebiyle KABG operasyonu geçiren hastalarda, GİK solüsyonunun atriyal fibrilasyon insidansını azalttığını bildirmişlerdir (90). Hynninen ise, yüksek riskli koroner arter hastalarında, insülin kardiyoplejisinin postoperatif atriyal fibrilasyon insidansı üzerine etkilerini incelemişlerdir ve insülin kardiyoplejisinin aritmi gelişimini etkilemediğini bildirmişlerdir. Bu farklılığın, veriliş yolundan kaynaklanabileceğini bildiren Hynninen, aritmiyi önlemek için insülinin hem kardiyoplejiyle, hemde postoperatif olarak uygulanmasını önermiştir (91).

Bizim çalışmamızda ise, Lazar'ın çalışmasına benzer şekilde insülin kardiyoplejisi ve 24 saat postoperatif GİK solüsyonu uygulanan grup II'de, postoperatif aritmi insidansı, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük

bulunmuştur. Defibrilasyon ihtiyacı ise, istatistiksel olarak anlamlı olmasa bile, daha düşük bulunmuştur. Sadece insülin kardiyoplejisi uygulanan grup I'de de, defibrilasyon ihtiyacı ve postoperatif aritmi insidansı da benzer şekilde daha düşük bulunmuş, fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu sonuçların, Hynninen'in yorumlarıyla paralel olduğunu ve GİK ile birlikte uygulanan insülin kardiyoplejisinin myokard performansını daha iyi arttırdığı ve hızlı derlenmeye neden olduğunu söyleyebiliriz.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Kardiyopulmoner baypas (KPB) sırasında oluşan miyokardiyal hasarı en aza indirmek, günümüzde araştırılan önemli konulardan biridir. Elektif miyokardiyal iskemik arrest ve reperfüzyon döneminde iyi bir miyokardiyal koruma, miyositlerde iskemik değişikliklerin geciktirilmesi, fonksiyonel bütünlüğünün bozulmaması ve enerji depolarının korunması esasına dayanır. Bu çalışmamız sonucunda, insülin kardiyoplejisi ile birlikte uygulanan GİK solüsyonunun, hem metabolik değerlerde iyileşme, hem de postoperatif derlenmeyi hızlandırarak, aritmi ve inotrop ihtiyacını azalttığı gösterilmiştir. Bu nedenle, biz elektif koroner arter cerrahisi geçirecek düşük riskli hastalarda, GİK solüsyonuyla beraber insülin kardiyoplejisi kullanılmasını öneriyoruz. Yüksek riskli hasta gruplarına faydalı olup olmadığını gösterebilmek için daha geniş çalışma gruplarına ihtiyaç olduğunu düşünüyoruz.

ÖZET

Günümüzde kalbin durdurulup, sessiz ve kansız bir ortam sağlanarak kardiyak operasyonların gerçekleştirilmesi için, hipotermi yanında, koroner perfüzyon ile farmakolojik arrest yöntemi kullanılmaktadır. Böylece kalp güvenli bir şekilde durdurulmakta, iskeminin kalp üzerindeki zararlı etkileri önlenmektedir. KABG operasyonlarında kros klemp konmasından hemen sonra aerobik metabolizma durur ve anaerobik metabolizma başlar. Bu dönemde kalpte hücrel faaliyetlerin korunması, glukoz ve glikojenin anaerobik metabolizması yoluyla sağlanır. KABG operasyonlarında, kros klemp süresinin uzunluğuna bağlı olarak postiskemik reperfüzyon hasarı artmaktadır. Bu dönemde gözlenen kontraktıl fonksiyon bozukluğu ve disritimleri önlemek için GIK solüsyonu yaygın olarak kullanılmaktadır. Ayrıca yüksek doz insülin uygulaması, kardiyoplejinin çeşitli substratlarla (glutamat, aspartat, glukoz, magnezyum, insülin vs.) zenginleştirilmesi; miyokardiyal glikojen depolarından glukoz kullanımını kolaylaştırmakta ve miyokardın metabolik rezervlerini artırmaktadır. Bu şekilde kros klemp esnasında artan koroner sinüs laktat seviyesi de azalmakta ve sirküle eden serbest yağ asitlerinin düzeyini düşürmek yoluyla, bu ajanların mitokondriyal membranlar ve hipoksik kalpteki metabolik yollar üzerindeki toksik etkilerini azaltmaktadır. Bu etkiler dışarıdan verilen insülinin; miyokardda glikolitik yol üzerinden glikojen kullanımını kolaylaştırması ve FFA kullanımını karbonhidrat kullanımı yönüne çevirmesi ile sağlanmaktadır.

Bu çalışma Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Hastanesi; Anestezi ve Reanimasyon Kliniğinde ASA II-III klasifikasyonuna giren, elektif KABG operasyonu geçirecek hastalara uygulanacak insülinli kardiyoplejik solüsyonun hemodinamik parametreler, morbidite ve mortalite üzerine etkilerini araştırmak amacıyla yapıldı. 60 hasta randomize olarak, insülinli kardiyopleji kullanılan (grup I), insülinli kardiyopleji kullanılan ve postoperatif 24 saat boyunca GIK solüsyonu uygulanan (grup II) ve standart kan kardiyoplejisi kullanılan (grup III) olmak üzere üç gruba ayrıldı. Daha önceden

belirlenen ölçüm zamanlarında hemodinamik ve metabolik parametreleri kaydedildi. Eş zamanlı olarak arteriyel ve miks venöz kan örnekleri alındı ve sonuçlar karşılaştırıldı. Tüm hastalardan kros klemp konmadan önce arter ve koroner sinüs kan örnekleri alındı. Kros klemp konduktan sonra grup I ve grup II' deki hastalara 10 IU/L olacak şekilde kristalize insülin konularak hazırlanmış kardiyoplejik solüsyon, grup III'deki hastalara standart kardiyoplejik solüsyon verildi. Tüm hastalardan kros klemp kaldırılmadan 10 dakika önce, kros klemp alındıktan sonra 0. ,5. ,10. ,15. dakikalarda arter ve koroner sinüs kan örnekleri tekrarlandı. Ayrıca grup II'de ki hastalara kros klemp esnasında GİK solusyonu başlandı. Koroner sinüs, arteriyel ve miks venöz laktat ve glukoz seviyeleri, postoperatif glukoz ve insülin ihtiyacı, defibrilasyon sıklığı, postoperatif aritmi, inotropik destek, IABP gereksinimi, entübasyon süreleri, yoğun bakım süreleri, taburcu süreleri, CPK-MB enzim artışları değerlendirildi.

Hastalarımızda hemodinamik verilerde bir değişim gözlenmezken, koroner sinüs ve arter laktat değerleri grup II, grup III ile karşılaştırıldığında, grup II'de anlamlı olarak düşük, glukoz değerleri ise grup III'de diğer gruplara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Postoperatif aritmi ve inotrop ihtiyacı yine grup II ile grup III karşılaştırıldığında grup II'de anlamlı olarak düşük bulundu. Grup I'de ise, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da klinik olarak anlamlı olabilecek bir düşüş görülmüştür. Hiçbir hastada İABP gereksinimi olmazken, enzim düzeylerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

KAYNAKLAR

1- Fozzard HA, Haber E, Jennings RB et al. The heart and cardiovascular system. Scientific foundations 2nd ed. Vol.2, Chap. 53, pp: 1393-426. Chapt.64, pp: 1641-55. Chapt 75, pp: 1875-974. Raven Press Ltd. Newyork, 1992.

2- Bhattacharyan SK, Wetmacott J, Semhuck K, Carriere C, Torchia M, Boniface St.: Improved myocardial protection with warm blood cardioplegia (abstract) Booklet of 2nd international symposium. Myocardial preservation: Looking toward the 21st century. Chigaco. USA. P:73.October 7-8.1994.

3- Girard C, Quentin P, Bouvier H, Blanc P et al; Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery; Ann Thorac Surg 1992 Aug; 54 (2) 259-63.

4- Wolfram Haider, Herbert Benzer, Wolfgang Schütz, Ernst Wolner; Vienna, Austria; Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply; J Thorac cardiovasc surg. 88: 294-300, 1984.

5- Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery. Editor: Arthur E. Bave. Six Edition volume 2. 1996.

6- Techniques in Extracorporeal Circulation Philip H. Kay Third Edition.

7- Goetz RH, Ronman M, Haller JD, et al: Internal mammary coronary anastomosis: a nonsuture method employing tantalum rings. J Thoracic Cardiovascular Surgery 1961; 41: 378-386.

8- Kolessov VL. Mammary artery coronary anastomosis as method of treatment for angina pectoris. J Thoracic Cardiovascular Surgery 1967; 54: 535-544.

9- Borst C, Jansen EWL, Tullekan CAF, et al. Coronary artery bypass grafting without CPB and without interruption of native coronary flow using a novel anastomosis site restraining device. J America Collage Cardiolgy. 1996; 27: 1356-1364.

10- Taylor CA: Surgical hypothermia. Pharmacol. Ther. 38: 169, 1988.

- 11-** Davis FM, Parimelazhagan KN, Haris EA: Thermal balance during cardiopulmonary bypass with moderate hypothermia in man. *Br. J. Anaesth.* 49: 1127, 1977.
- 12-** White FN: A comparative physiological approach to hypothermia. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 82: 821, 1981.
- 13-** Rupp SM, Severinghaus JW: Hypothermia in Miller Rd(ed): *Anaesthesia*, 2nd edition, New York, Churchill Livingstone, pp 1995-2025, 1986.
- 14-** Baraka A, Baroody M, Haroun S et al: Continuous venous oximetry during cardiopulmonary bypass: Influence of temperature changes, perfusion flow and hematocrit levels. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 4: 35, 1990.
- 15-** Ralley FE, Wynands JE, Ramsay JG et al: The effects of shivering on oxygen consumption and carbon dioxide production in patients rewarmed from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Can. J. Anaesth.* 35: 332, 1988.
- 16-** Rosenkrans ER, Utley JR, Mesinger ER et al: Interstitial fluid pressure changes during cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 30: 536, 1980.
- 17-** Chawla SK, Najafi H, Javid H et al: Coronary obstruction secondary to direct cannulation. *Ann. Thorac. Surg.* 23: 135, 1977.
- 18-** Henry PD, Shuchleib R, Davis J et al: Myocardial contracture and accumulation of mitochondrial calcium in ischemic rabbit heart. *Am. J. Physiol.* 233: H677, 1977.
- 19-** Harmakani JM, Nagotami T, Langer GA: The effects of calcium and high energy phosphate compounds on myocardial contracture in the newborn and adult rabbit. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 10: 1017, 1978.
- 20-** Hearse DJ, Stewart DA, Baimbridge MV: Hypothermic arrest and potassium arrest- metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Am. J. Cardiol.* 39: 986, 1977.
- 21-** Hearse DJ, Garlick PB, Humprey SM: Ischemic contracture of the myocardium: Mechanisms and prevention. *Am. J. Cardiol.* 39: 993, 1977.
- 22-** Corr PB, Gross RW, Sobel BE: Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ. Res.* 55: 135, 1984.

23- Chiavarelli M, Chiavarelli R, Carpi A et al: Interactions between pharmacological cardioplegia and hypothermia for intraoperative myocardial protection. *Ann. Thorac. Surg.* 39: 218, 1985.

24- Rosebfield FL, Hearse DJ, Darcott-Conkavc S et al: The additive protective effects of hypothermia and chemical cardioplegia during ischemic cardiac arrest in the dog. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 79: 29, 1980.

25- Kirsch V, Rodewald G, Kamlar P: Induced ischemic arrest and clinical experience with cardioplegia in open heart surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 63: 121, 1972.

26- Reidemeister JC, Heberer G, Bretschneider HT: Induced cardiac arrest by sodium and calcium depletion and application of procaine. *Int. Surg.* 47: 535, 1967.

27- Gay Wa, Ebert PA: functional metabolic and morphological effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery.* 74: 284, 1973.

28- Hearse DJ, Steaward DA, Braimbridge MV: Myocardial protection during ischemic arrest. The importance of magnesium in cardioplegic infusates. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 75: 877, 1978.

29- Clark RE, Christlieb IY, Henry PD et al: Nifedipine: A myocardial protective agent. *Am. J. Cardiol.* 44: 825, 1979

30- Rao V, Weisel RD. Intraoperative protection of organs. In: Edmunds LH, editors. *Cardiac surgery in the adult* Philadelphia: McGraw- Hill; 1997.

31- Beyesdorf F MD, Allen BS, Bukcberg GD. Myocardial protection with integrated blood cardioplegia. In: Franco KL, Verrier ED. Editors. *Advanced therapy in cardiac surgery*, Hamilton: B C Decker; 1999 pp: 38-50.

32- Johnson M, Haddix T, Pohlman T, Varrier ED. Hypothermia reversibly inhibits endothelial cell expression of e-selectin and tissue factor. *J. Card. Surg.* 1995; 10: 428-35.

33- Moat NE, Rebuck N, Shore DF. Humoral and cellular activation in a simulated extracorporeal circuit. *Ann. Thrac. Surg.* 1993; 56: 1509-30.

34- Edward MB, Timothy HP, Marion CJ. The systemic inflammatory response. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 64: 31-7.

35- Frering B, Philip I, Dehoux M. Circulating cytokines in patients undergoing normothermic cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 108: 636-42.

36- Taggart DP, Sundaram S, McCartney C. Endotoxemia, complement and white blood cell activation in cardiac surgery; a randomized trial of laxatives and pulsatile perfusion. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57: 376-82.

37- Guyton ve Hall Medical Physiology 9th edition chap. 78 pp: 972-978.

38- Prof.Dr. S. Oğuz Kayaalp *Tıbbi Farmakoloji* 4. Basım 1989 Cilt:3 81.Konu pp. 2354-2378.

39- Wiese S, Ascanazi J. Glucose-Insulin-Potassium therapy: A reevaluation of myocardial benefits during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac and Vasc Anaesthesia* 1992: Vol 6, No 5; 517-20

40- Mjos OD. Factors determining myocardial O₂ consumption (MVO₂) during elevation of aortic blood pressure.II. relation between MVO₂ and free fatty acids. *Cardiovasc. Res.*1972; 6: 23-27.

41- Shipp JC. İnterrelation between carbohydrate and fatty acid metabolism in isolated rat hearts. *Metabolism* 1964; 13: 852-67.

42- Kursen VA, Oliver MF. A metabolic cause of arhythimias during acute myocardial hypoxia. *Lancet* 1970; 813-15.

43- Morgan HE, Henderson MJ, Regan DM et al: regulation of glucose uptake in muscle:I. The effects of insulin and anoxia on glucose transport and phosphorylation in the isolated, perfused heart of normal rats. *J. Biol. Chem.* 1961; 236: 253-61.

44- Post RL, Morgan HE, Park CR. Regulation of glucose uptake in muscle. III. The interrelation of membrane transport and phosphorylation in the controle of glucose uptake. *J. Biol. Chem.* 1961; 236; 269-72.

45- Weischer AM, Kruger FA, Babo N et al. Role of anaerobic metabolism in the preservation of functional capacity and structure of anoxic myocardium. *J. Clin. Invest.* 1968; 47: 403-16.

46- Henry PD, Sobel BE, Braunwald E. Protection of hypoxic guine pigs hearts with glucose and insulin. *Am. J. Physiol.* 1974; 226: 309-313.

47- Tonz M, Mihaljević T, Von Segesser LK, et al: Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: A randomized, controlled trial. *Ann. Thorac. Surg.* 59: 137 1995.

48- Sodi-Polares D, Testelli MD, Fisleder BL et al. Effect of an intravenous infusion of a potassium- glucose- insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1965; 9: 165.

49- Lolley DM, Ray JF, Myers WO, et al. Importance of preoperative myocardial glycogen levels in human cardiac preservation. Preliminary report. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1979; 78: 678.

50- Bretcheneider JH, Hubner G, Knoll D. Myocardial resistance and tolerance to ischemia. Physiological and biochemical basis. *J. Cardiovasc. Surg.* 1975; 16: 241.

51- Granidac S, Coleman GM, Taegtmeier H et al. Improved cardiac function with glucose- insulin- potassium after aortacoronary bypass grafting. *Ann. Thorac. Surg.* 1989; 48: 484-89.

52- Nisson B, Berggren RE, Nilsson F et al. Glucose- insulin- potassium (GIK) prevents derangement of myocardial metabolism in brain dead pigs. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1994;8: 442-446.

53- Lazar HL : Enhanced Preservation of Acutely Ischemic Myocardium and Improved Clinical Outcomes Using Glucose-Insulin-Potassium (GIK) Solutions. *Am. J. Cardiol* 1997; 80 (3A): 90A-93A.

54- Wistbacka JM, Kaukoranta PK, Nuutien LS. Prebypass glucose-insulin- potassium infusion in elective nondiabetic coronary artery surgery patients. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1992; volüm 6, no 5 pp: 521-27.

55- Oldfield GS, Commerford PJ, opie LH: Effects of preoperative glucose- insulin- potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. J . thorac. Cardiovasc. Surg. 1986; 91: 874-78.

56- Böhrer H, Fleischer F, Krier C. Hiperkalemic cardiac arrest after cardiac surgery following high dose glucose- insulin- potassium infusion for inotropic support. Anesthesiol 1988; 69: 949-53.

57- Rogers WJ, Mc Daniel HG, Mantle JA et al. Use of glucose- insulin- potassium in treating myocardial infarction. Cardiovasc. Med. 1980; 5: 237.

58- Marwick TH, Woodhouse SP. Severe hypophosphataemia induced by glucose- insulin- potassium therapy. Acase repor and proposal for altered protocol. Int. J. Cardiol. 1988; 18: 327-30.

59- Frank H. Netter M.D. Accompliation of paintings on the normal and patholojic anatomy and physiology embriology and disease of the heart Fredric Yongman 8. Basım Ciba Geigy Medical education Division 14 Henderson Drive West Caldwell USA Chapter Physiology and pathology Frank H. Netter pp:38.

60- Guyton AC. Medical Physiology 9th edition Chap. 67 pp: 855-863.

61- Garrat KN, Morgan JP. Cardiology Fundamentals and Practice 2nd. ed. Vol 2 Chap. 33, pp: 1150-58.

62- Anne Thomassen, Torsten T: Nielsen, Jeans P. Bagger. Cardiac metabolic effect of heparin differentiate between patients with normal and stenotic coronary arteries. International J. Of Cardiology; 1990: 27: 37-46.

63- Gertz EW, Wisneski JA, Neese R. Myocardial lactate extraction; Multi determined metabolic function. Circulation 1980 Feb. 61 (2) 256-61.

64- Anne Thomassen, Jens P. Bagger, Torsten T. Nielsen. Altered global myocardial substrate preference at rest and during pacing in coronary artery disease with stable angina pectoris. Am. J. Cardiol; 1988: 62: 686-93.

65- Eugene Braunwald, Heart Disease Fourth edition W.B. Saunders Comp. 1992.

66- Guyton AC. Medical Physiology 9 th edition Chap. 68 pp: 865-873.

67- Kevin E. Teoh, Donald A. C. Mickle, Richard D. Weisel. Decreased postoperative myocardial fatty acid oxidation. *J. Of Surg. Research* 1988; 44: 36-44.

68- Gertz EW, Wisneski JA, Neese R. Myocardial lactate metabolism; evidence of lactate release during net chemical extraction in man. *Circulation* 1981 Jun. 63 (6) 1273-79.

69- Francis C. M. Walters, B. Chir, Gregory J. Wilson. Intramyocardial pH as an index of myocardial metabolism during cardiac surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1979.

70- Cason B.A., Wisneski J.A., Neese R.A. Effects of high oxygen tension on function blood flow distribution, and metabolism in ischemic myocardium. *Circulation* 1992 Feb; 85 (2): 828-38.

71- Kevin H. Teoh, Donald A.G. Mickle, Richard D. Weisel. Improving myocardial metabolic and functional recovery after cardioplegic arrest. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 95: 788-98.

72- Kevin H. Teoh, Donald A. G. Mickle, Richard D. Wiesel. The effect of lactate infusion on myocardial metabolism and ventricular function following ischemia and cardioplegia. *Can. J. Cardiol.* 1990; 6 (1) 38-46.

73- Roe BB, Hutchinson JC, Fischman NH, Ulliyot DJ, Smith DL. Myocardial protection with cold ischemic potassium-induced cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 73: 366-74.

74- Conti VR, Bertranou EG, Blackstone EH, Kirklin JW, Digerness SB. Cold cardioplegia versus hypothermia for myocardial protection. Randomized clinical study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 76: 577-89.

75- Ganong WF: *Medical Physiology*, Los Altos, Calif., 1965, Lange Medical Publications.

76- Opie LH, Bryneel K, Owen P: Effects of glucose, insulin and potassium infusion on tissue metabolic changes within first hour of myocardial infarction in the baboon. *Circulation* 52: 49-57, 1975.

77- Barton RN. Neuroendocrine mobilization of body fuels after injury. *Br Med Bull* 1985; 41: 218-25.

78- Svensson S, Svedjeholm R, Ekroth R. Trauma metabolism of the heart: Uptakes of substrates and effects of insulin early after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1990; 99: 1063-73.

79- Reves JG, Buttner E, Karp RB, Oparil S, McDanial HG, Smith LR. Elevated catecholamines during cardiac surgery: consequences of reperfusion of the postarrested heart. *Am J Cardiol* 1984; 53: 722-8.

80- Rao V, Mississauga CN, Merrante F. Insulin cardioplegia for coronary bypass surgery (abstract). *Circulation.* 1998; 98(Suppl): I-612.

81- Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischemic cardiac arrest: Possible deleterious effects of glucose and mannitol in coronary infusates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1978; 76: 16-23.

82- Diaz R, Paolasso EA, Pregas LS, Tajer CD, Moreno MG, Carvalan R, et al. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation.* 1998; 98: 2227-34.

83- Lazar HL, Zhang X, Rivers S, Bernard S, Apstein CS. Limiting ischemic damage during urgent revascularization using glucose-insulin-potassium solutions. *Ann Thorac Surg.* 1995; 60: 411-6.

84- Lazar HL: Enhanced Preservation of Acutely Ischemic Myocardium and Improved Clinical Outcomes Using Glucose-Insulin-Potassium (GIK) Solutions. *Am. J. Cardiol* 1997; 80(3A): 90A-93A.

85- Rao V, Borger M, Weisel R, Ivanov J: Insulin cardioplegia for elective coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1176-84.

86- Rao V, Ivanov J, Weisel RD, Cohen G, Borger MA, Mickle DA: Lactate release during reperfusion predicts low cardiac output syndrome after coronary bypass surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2001 Jun; 71 (6): 1925-30.

87- Koroner arter baypas cerrahisinde kros klemp alınmadan önce yapılan insülinin koroner sinüs laktat seviyeleri üzerine etkileri. Prof. Dr. Siyami Ersek

Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Klinik Şefliği
Dr. Dilek Sözmen Savaşkan. Uzmanlık Tezi 2002.

88- Rao V, Christakis TG, Weisel DR, İvanov J, Borger MA, Cohen G:
The insulin cardioplegia trial: Myocardial protection for urgent coronary artery
bypass grafting. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2002;123: 928-35.

89- Harold L Lazar: The insulin cardioplegia Trial , J Thorac Cardiovasc
Surg 2002;123:842-4.

90- Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin RJ,
Apstein C: Glucose- insulin- potassium solutions enhance recovery after urgent
coronary artery bypass grafting. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 1997 Feb;113(2)
354-62.

91- Hynninen M, Borger MA, Rao V, Weisel DR, Christakis TG, Carroll
Jo- Ann, Cheng H.C. Davy: The effect of insulin cardioplegia on atrial fibrillation
after high- risk coronary bypass surgery: A double – blinded, randomized,
controlled trial. Anesth. Analg. 2001; 92: 810-6.