



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

BRETSCHNEIDER HTK KARDİYOPELJİ SOLÜSYONU İLE
KONVANSİYONEL KRİSTALOİD KARDİYOPELJİ
SOLÜSYONUNUN KONJENİTAL KALP CERRAHİSİ YAPILAN
HASTALARDA POSTOPERATİF BÖBREK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
DR. ÇAĞRI KAYIPMAZ

ANKARA 2016



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KALP VE DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

BRETSCHNEIDER HTK KARDİYOPLEJİ SOLÜSYONU İLE
KONVANSİYONEL KRİSTALOİD KARDİYOPLEJİ
SOLÜSYONUNUN KONJENİTAL KALP CERRAHİSİ YAPILAN
HASTALARDA POSTOPERATİF BÖBREK FONKSİYONLARI
ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. ÇAĞRI KAYIPMAZ

TEZ DANIŞMANI

DOÇ.DR. MURAT ÖZKAN

ANKARA 2016

ÖZET

Bu çalışma da Bretschneider HTK kardiyopleji solüsyonu ile konvansiyonel kristaloid kardiyopleji solüsyonunun konjenital kalp cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Böbrek fonksiyon bozukluğu sonucunda görülen akut böbrek hasarının mortalite ve morbiditeyi ciddi oranda arttırdığı bilinmektedir. Çalışma hastaları Bretschneider HTK grubu ve konvansiyonel kristaloid kardiyopleji grubu olmak üzere ikiye ayrılmıştır. Her iki grupta da 30 'ar adet hasta olmak üzere toplam 60 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada ki tüm hastalar konjenital kalp hastalığı nedeniyle açık kalp ameliyatı yapılmış olan 2 yaş altı hastalardan seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan preoperatif, ameliyat günü postoperatif, postoperatif 1.gün ve postoperatif 2.gün böbrek fonksiyon testleri bakılmıştır. Böbrek fonksiyon testleri ise KDINGO böbrek evreleme sistemine göre takip edilmiştir. Ayrıca hastalar postoperatif komplikasyon, aritmiler, mortalite ve morbidite yönünden de incelenmişlerdir.

Sonuç olarak Bretschneider HTK kardiyopleji solüsyonu ile Konvansiyonel kristaloid kardiyopleji solüsyonları arasında konjenital kalp cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ayrıca iki grup arasında postoperatif komplikasyonlar, aritmiler, mortalite ve morbidite açısından da istatistiksel olarak fark saptanmamıştır.

Anahtar kelimeler: kardiyopleji, böbrek fonksiyon testleri, KDINGO, konjenital kalp cerrahisi

ABSTRACT

The Comparison of Postoperative Kidney Functions of Bretschneider HTK Cardioplegia and Conventional Crystalloid Cardioplegia on Congenital Cardiac Surgery.

This study aims to investigate the hypothesis “ Is the use of Bretschneider HTK cardioplegia solution has any difference on postoperative kidney functions compared with conventional crystalloid cardioplegia on congenital heart diseases”

The study population was 60 patients operated in Başkent University Department of Cardiovascular Surgery for congenital heart diseases. The former 30 patients received Bretschneider HTK solution while the latter 30 patients received conventional crystalloid cardioplegia solution. The kidney functions and laboratory values of the patients were taken as the clinical variables. All laboratory parameters were designed for KDIGO kidney function test.

The statistical analysis revealed no significant difference between the HTK group and Conventional Crystalloid group regarding laboratory values, kidney functions, postoperative complications, mortality and morbidity.

Keywords: Bretschneider Cardioplegic Solution, St. Thomas Hospital Cardioplegic Solution, KDIGO , Kidney Functions, Congenital Cardiac Surgery

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Özet	iii
Abstract	iv
İçindekiler Dizini	v
Kısaltmalar ve Simgeler Dizini	vi
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1 Giriş	1
2 Genel Bilgiler	2
3 Gereç ve Yöntem	10
4 Bulgular	16
5 Tartışma	20
6 Sonuç	24
7 Kaynaklar	25

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

1- ACT	Aktive pıhtılaşma zamanı
2- ALCAPA	Anormal sol koroner arter pulmoner arter ilişkisi
3- ASD	Atrial septal defekt
4- ATP	Adenozin trifosfat
5- BUN	Kan üre nitrojen
6- BFT	Böbrek fonksiyon testi
7- CAVSD	Komplet atrioventriküler septal defekt
8- CK-MB	Kreatin kinaz MB
9- DORV	Çift çıkışlı sağ ventrikül
10- EF	Ejeksiyon fraksiyonu
11- GFR	Glomerüler filtrasyon hızı
12- HTK	Histidin-triptofan-ketoglutarat
13- KKK	Konvansiyonel kristaloid kardiyopleji
14- SVO	Serebro vasküler olay
15- TAPVC	Total pulmoner venöz dönüş anomalisi
16- TGA	Büyük arterlerin transpozisyonu
17- TOF	Fallot tetrolajisi
18- VF	Ventriküler fibrilasyon
19- VSD	Ventriküler septal defekt

ŞEKİLLER DİZİNİ

		Sayfa
Şekil 2.1	Miyokardiyal bir lifin aksiyon potansiyeli	4
Şekil 2.2	Sodyum pencere akımı	6
Şekil 3.1	Çalışma grupları	11

TABLolar DİZİNİ

		Sayfa
Tablo 2.1	RIFLE kriterlerinin evrelemesi	8
Tablo 2.2	AKIN kriterlerinin evrelemesi	9
Tablo 2.3	KDINGO kriterlerine göre evreleme	10
Tablo 3.1	Tanlılarına göre hasta seçimi	13
Tablo 3.2	Kardiyopleji solüsyonlarının içerikleri	15
Tablo 4.1	Yapılan ameliyatların gruplara göre dağılımı	16
Tablo 4.2	Preoperatif verilerin gruplara göre dağılımı	17
Tablo 4.3	Postoperatif verilerin gruplara göre dağılımı	18
Tablo 4.4	Operasyon esnasındaki veriler	19
Tablo 4.5	Postoperatif böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması	20

1 GİRİŞ

Günümüzde halen kalp ameliyatlarının büyük bir çoğunluğu kalbin durdurulması prensibiyle yapılmaktadır. Bu işlem içinde aort damarı klemlenmektedir. Aortun klemlili olduğu süre zarfı içerisinde vücut dolaşımı kardiyopulmoner bypass ile sağlanır. Vena kava inferior ve süperior'a konulan kanüller aracılığıyla kan vücuttan kalp akciğer pompasına alınır. Pompada oksijenlendirildikten sonra ise aort kanülü aracılığı ile klemlili olan aortanın distaline ayarlanabilen bir basınçla verilir. Aortun klemlili olduğu bu periyot da kalp iskemik kalmış olur. Bu iskemik periyodun kalbin fonksiyonlarını olumsuz etkilememesi adına da "miyokardiyal koruma" başlığında pek çok yöntem geliştirilmiştir. En sık kullanılan miyokardiyal koruma yöntemleri kalbi soğutmak ve diastolik arest hali oluşturmaktır. Bu sayede kalbin oksijen ihtiyacı minimum düzeye inmekte ve bazal metabolizması yavaşlamaktadır. Sonuç olarakta iskemik periyoda tolerans artmaktadır.

Kalbin diastol esnasında durdurulması için kullanılan solüsyonların genel adı "kardiyopleji solüsyonları" dir. Bu kardiyopleji solüsyonları çok çeşitli içeriklerden oluşan, sayıları onlarca olan ve ortak amaç olan "kalbi durdurmak ve durduğu esnada korumak" prensibini güden solüsyonlardır. İçerikleri farklı olan çok sayıda kardiyopleji solüsyonu mevcuttur. Klinikler kendi tecrübelerine ve tercihlerine göre farklı kardiyopleji solüsyonları kullanmaktadırlar. Biz hastanemizde rutin olarak St. Thomas Hospital solüsyonunun bir modifikasyonunu kullanmaktayız. Bu yazıda bu solüsyonu konvansiyonel kristaloid kardiyopleji olarak adlandıracağız. Günümüzde tüm dünyada yaygın olarak kullanılan ve kabul gören bir diğer kardiyopleji solüsyonu da Bretschneider HTK solüsyonudur. Bretschneider HTK solüsyonu organ nakillerinde, organ perfüzyon solüsyonu olarak ve uzun klemp süresi olabilecek açık kalp ameliyatlarında sıkça kullanılmaktadır. HTK solüsyonunun St. Thomas Hospital solüsyonuna klinik açıdan üstün olduğunu gösteren çalışmalar vardır (1,2).

Bu çalışmada konjenital kalp cerrahisi yapılan hastalarda Bretschneider HTK solüsyonu ile konvansiyonel kristaloid kardiyopleji solüsyonunun postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerinin kıyaslanması amaçlanmıştır.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Tarihçe

Kalp cerrahisinin tarihçesi kardiyopulmoner bypass ve miyokardiyal koruma tekniklerinin bulunmasıyla hız kazanmıştır. İlk olarak kardiyopulmoner bypass fikrini kimin, ne zaman bulduğuyla ilgili bir netlik yoktur. On dokuzuncu yüzyılın ikinci yarısında kanın ekstrakorporeal oksijenizasyonu ile ilgili çalışmalar bulmak mümkündür. Ancak kardiyopulmoner bypass ve miyokard koruma tekniklerinin gelişimiyle beraber kalp cerrahisi de hızlı bir ivme kazanmıştır. Kardiyopulmoner bypass gelişiminde John Gibbon büyük rol oynamıştır. 1930' larda Boston' da yaptığı oksijenatör çalışmaları mevcuttur (3). Hemen hemen aynı yıllarda başka merkezlerde de çalışmalar sürdürülmüştür. 1940' larda Minnesota 'da Clarence Dennis ve arkadaşları çalışmaları sürdürmüşlerdir. İlk olarak 1951' de Dennis ve arkadaşları kardiyopulmoner bypass kullanarak kalp ameliyatı gerçekleştirmişlerdir. Atrial septal defekt tanılı hastaya yapılan bu ameliyatta kullanılan kardiyopulmoner bypass cihazı beğeni görmüş ancak hasta kaybedilmiştir. Bunun nedeni olarak da hastada aslında atrioventriküler septal defekt tanısı olması ve dış etkenlerin rolü suçlanmıştır (4). İlk başarılı ameliyat ise Dennis 'den iki yıl sonra 1953' de John Gibbon tarafından gerçekleştirilmiştir. Genç bir kadın hastanın atrial septal defekti, kardiyopulmoner bypass cihazı kullanılarak başarıyla kapatılmıştır (5). Bu başarı sonrası Mayo klinikten John Kirklin de Gibbon oksijenatörü üzerinde çalışarak Mayo-Gibbon oksijenatörünü geliştirmiştir. Kardiyopulmoner bypass ve pompa oksijenatörü kullanılarak yapılan ilk ameliyat serisini Kirklin ve arkadaşları 1955' de yayınlamışlardır (6). Aynı dönemde Walton Lillehei ve arkadaşları da başka bir insanın oksijenatör olarak kullanılması fikrini "cross-circulation" ortaya atmış ve ameliyat serileri yayınlamışlardır (7).

Kardiyopulmoner bypass altında kalbinde perfüzyonun sağlanması konusunda ilk fikir 1956' da Lillehei ve arkadaşları tarafından yayınlanmış ve aort klempteyken koroner sinüsten oksijenatörden gelen kanın bir kısmını retrograd teknikle koroner sisteme verilmiştir (8).

Hufnagel ve arkadaşları 1961' de miyokardiyal koruma olarak derin kardiyak soğutma kavramını gündeme getirmişlerdir. Bu yöntemde kalbi korumak için, aort klemplendiği

esnada kalbin etrafına slaş halde buz yerleştirilmekte ve kalbin topikal soğutulması amaçlanmaktadır (9).

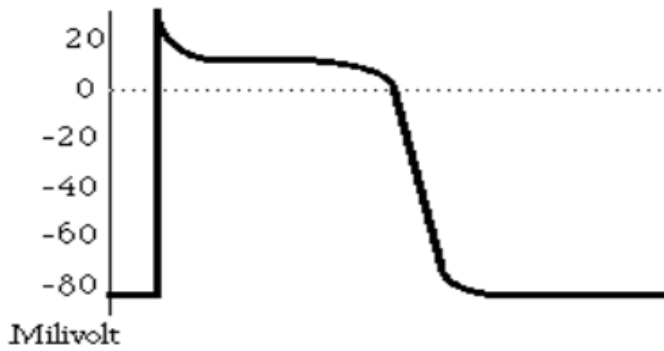
İskemik hasarın önüne geçmek için ise kalpteki elektromagnetik aktivitenin tamamen durdurulması gerektiği fikri 1950 'lerde ortaya atılmıştır. Bu dönemde Melrose solusyonu kullanılmıştır. Hoelscher, Spieckman, Bretschneider ve Kirsch kardiyopleji kavramının gelişimde önemli isimlerdir (10). Sondergaard 1967'de Bretschneider solusyonunu klinikte kullanmıştır. Kirsh ve Rodewald 1972'de Kirsch solusyonunu kullanmışlardır (11). Hiperkalemik kardiyopleji ile ilgili ilk çalışmalar 1973'de Gay ve Ebert tarafından ve 1977'de Roe ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır (12,13). Bu çalışmalarla birlikte St. Thomas Hospital' da çalışan David Hearse ve Mark Braimbridge, kristaloid kardiyoplejinin Bretshneider solusyonundaki gibi intraselüler içerikli değil, ekstraselüler içerikli olması gerektiğini savunmuşlar ve çalışmalarını bu yönde yürütmüşlerdir. 1976'da sıçan kalbi üzerinde değişik kardiyopleji solüsyonları denemişler ve Circulation dergisinde yayınlanmıştır (14). Sonraki yıllarda bu çalışma temel alınarak St. Thomas Hospital solüsyonları geliştirilmiştir. 1980 lere gelindiğinde ise kalp cerrahisinde kardiyopleji kullanımıyla ilgili bir tartışma kalmamış, sadece kullanılacak solüsyonun içeriği tartışılmıştır. En sık güvenle kullanılan alternatifler (I) sodyum, magnezyum ve prokain içeriği yüksek Bretschenider solüsyonu, (II) magnezyum ve prokain içermeyen potasyumdan zengin solüsyonlar, (III) Ringer mayisine potasyum, magnezyum ve prokain eklenmesiyle oluşturulan St. Thomas Hospital solüsyonudur (15). 1979'da ise Buckberg tarafından kan kardiyoplejisi kavramı gündeme getirilmiştir (16).

2.2 Soğuk Kristaloid Kardiyopleji

Kardiyoplejik arest günümüzde en yaygın kullanılan miyokardiyal koruma tekniği olarak önemini sürdürmektedir. Kardiyoplejik arest, miyokardın oksijen tüketimini ve adenozin trifosfat (ATP) tüketimini önemli ölçüde azaltmaktadır (17).

Kardiyak arest oluşturabilmek için uyarılma-kasılma ilişkisindeki çeşitli noktalar hedeflenmektedir. Kalpteki istirahat membran potansiyeli başta potasyum gradiyenti ve selektif iyonik membran geçirgenliği yoluyla sağlanmaktadır. Kalp miyositlerinin istirahat

membran potansiyeli -85 mV düzeyindedir. Bu da potasyumun denge potansiyeline yakındır. Uyarılma esnasında, dış veya iç uyarılarla membran, aksiyon potansiyelini tetiklemek üzere hızla depolarize hale gelir. Bu depolarizasyon membrandaki çeşitli iyon kanalları ve pompalarının aktivasyonunun sonucudur. L tipi kalsiyum kanalları, hızlı sodyum kanalları, potasyum kanalları bunlardan bazılarıdır. Bu kanalların hepsi voltaj bağımlıdır ve kullanılan farmakolojik modeller de bu hedefler üzerinden kardiyoplejik arest oluştururlar. Miyokardiyal aksiyon potansiyeli şekil 2.1’ de görülmektedir. Aksiyon potansiyeli başlaması esnasında membran potansiyeli hızla -85 mV den +20 mV ye depolarize olur. Membran potansiyeli -40 mV a ulaştığında L tipi kalsiyum kanalları açılır. Böylece kalsiyumun hücre içine girişi başlar. Aksiyon potansiyelinin plato fazını oluşturan ve membran potansiyelinin bu süre boyunca stabilliğini sağlayan da bu L tipi kalsiyum kanallarıdır. Hücre içerisindeki kalsiyum artışı sarkoplazmik retikulum üzerindeki intraselüler kalsiyum kanallarını aktive eder. Bu kanallar aynı zamanda ryanodin reseptör kompleksini aktive eder. Bu da sarkoplazmik retikulum içerisindeki hücre içi kalsiyumun sitoplazmaya salınımına neden olur. Uyarılmaya bağlı miyofilaman kasılmasını başlatan da sitozolik kalsiyum miktarının artmasıdır. Bu artış L tipi kalsiyum kanallarının kapanmasına neden olur. Potasyum kanallarının aktivasyonu sonucu da membran potansiyeli hızla istirahat seviyesine döner (18,19).



Şekil 2.1 Miyokardiyal bir lifin aksiyon potansiyeli

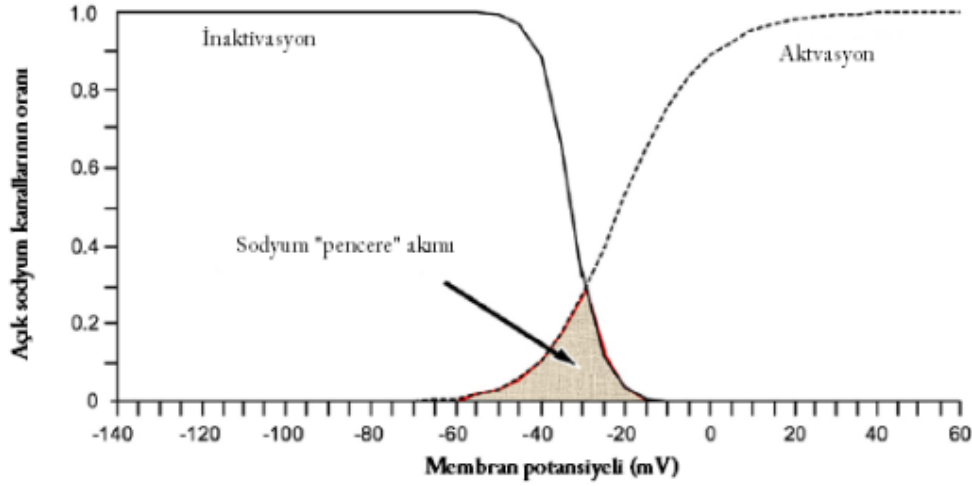
Farmakolojik bazı ajanlar miyokardiyal aresti tetiklemek için uyarılma-kasılma bağlantısı zincirinin iyonik noktalarını hedef almaktadırlar. Bu etki temel olarak iki kategoride değerlendirilebilir. Birinci grupta hızlı sodyum kanalları hedef alınarak aksiyon potansiyelinin başlanması önlenir. İkinci grupta ise kalsiyumla aktive olan mekanizmalar üzerinden kasılma önlenir (20).

Hızlı sodyum kanallarının engellenmesinin bir yolu istirahat membran potansiyelinin, hızlı sodyum kanal aktivasyon eşiğinden uzaklaştırmaktır. Bu hücre dışı potasyum düzeyi artırılarak (St. Thomas Hospital Solüsyonu) depolarizasyonun sağlanmasıyla yapılabilir. Ya da potasyum kanallarını açarak etki gösteren (adenozin, pinasidil) farmakolojiklerle hiperpolarizasyon sağlanmasıyla oluşturulabilir. Diğer bir yolu ise sodyum kanallarının doğrudan blokajıdır. Bu amaçla tetrodotoksin, lidokain, prokain ve beta bloker olan esmolol kullanılmaktadır. Kalsiyumla aktive olan sistemin inhibe edilmesi için ise hipokalsemi (Bretschneider HTK) ve sarkolemmal kanalların bloke edilmesi (yüksek magnezyum düzeyi, diltiazem, verapamil gibi kalsiyum kanal blokerleri, esmolol) kullanılmaktadır. Direk olarak myofilaman inhibisyonu için ise 2,3 butenidon monoksim kullanılmaktadır. Ayrıca esmolol hem aksiyon potansiyelini önleyebilen hem de doğrudan miyosit kontraksiyonunu engelleyen bir farmakolojik ajandır (21).

İstirahat membran potansiyeli -85 mV iken, ekstraselüler potasyum artışı membran potansiyelinin bir miktar depolarizasyonunu sağlar. Böylelikle daha az negatif yeni bir istirahat potansiyeli oluşur. Bu seviyenin düzeyi ise ekstraselüler potasyum düzeyine bağlıdır. Ekstraselüler potasyum düzeyi yaklaşık 10 mmol/L olduğunda -65 mV seviyesine iner. Bu seviyede sodyum kanallarının inaktivasyonu başlar ve aksiyon potansiyelinin oluşumu engellenir. Ekstraselüler potasyum düzeyi 30 mmol/L olduğunda ise membran potansiyeli -35 mV seviyesine geriler. Bu düzeyde kalsiyum kanalları aktive olur. Hücre içerisine kalsiyum girişi başlar. Bu da hücre içi aşırı kalsiyum düzeyine neden olur ki bu durumda iskemi reperfüzyon hasarıyla doğrudan ilişkilidir. Bu nedenle hiperkalemik solüsyonlarda kullanılacak ekstraselüler potasyum düzeyinin oldukça dar bir güvenlik aralığı olduğunu göstermektedir.

St. Thomas Hospital solüsyon 1' de 20 mmol/L potasyum bulunmaktayken 2 nolu solüsyon 16 mmol/L potasyum ihtiva etmektedir. Bu değerler güvenlik aralığının tam orta noktasına denk gelmektedir. Bu voltaj düzeyinde dışarıya doğru devam eden sürekli sodyum akımı vardır. Bunun sebebi ise hızlı sodyum kanallarının aktivasyon ve inaktivasyon eğrilerinin çakışmasıdır. Bu akıma pencere denir (22). Bununla birlikte -50 mV düzeyinde başlayan sürekli sodyum akışı da bu durumu pekiştirir. Miyokard hücreleri bu bozulmuş gradiyenti ATP bağımlı transmembran pompalar aracılığıyla düzeltmeye çalıştıkları için enerji

depolarını yitirirler (23). Bu durum miyokard hasarına yol açabilir. Bu nedenle hiperkalemik kardiyopleji solüsyonlarının optimal miyokard koruması sağlayamayabileceği düşünülmektedir.



Şekil 2.2 Sodyum pencere akımı

Bir kardiyopleji solüsyonunun güvenli ve iyi olduğunu anlamamız için beklenen bir takım özellikleri taşımalıdır. Öncelikle hızla diyastolik aresti tetikleyebilmelidir. Bu şekilde miyokardın enerji tüketimi azaltılmış olur. Bununla beraber iyi bir kardiyopleji solüsyonu kardiyoprotektif olmalıdır. Reperfüzyon hasarını sınırlamalı ve geri dönüşümsüz hasarı geciktirmelidir. Ayrıca ameliyat sona erdiğinde kardiyopulmoner bypasstan sorunsuzca ayrılabilmesi için de etkisinin hızla geri döndürülebilir olması gerekmektedir. Ayrıca etki süresi boyunca miyokarda toksik bir tablo oluşturmamalıdır.

Hiperkalemik solüsyonlar bu kriterleri büyük ölçüde karşılar. Bu yüzden pek çok merkezde açık kalp ameliyatları hiperkalemik solüsyonlarla güvenle gerçekleştirilmeye devam etmektedir. Bununla beraber hiperkalemik solüsyonlara benzer profile sahip miyokardial koruma açısından da daha üstün olabilecek alternatifler üzerinde çalışmalar sürmektedir. Hiperkalemik solüsyonlarda oluşturulan depolarize arestin bir diğer alternatifi polarize ya da hiperpolarize arestin tetiklenmesidir. Bu yolda hedeflenen iyonik denge bozukluğundan kaçarak pencere döneminin önüne geçmek ve miyokardın enerji tüketimini daha da azaltmak

amaçlanmaktadır (24). Polarize durumda arest oluşturabilmek için kullanılan önemli bir yöntem hipokalsemidir (25).

Ekstraselüler sıvıda kalsiyum bırakmamak L tipi kalsiyum kanallarından hücre içine kalsiyum girişini önler. Böylelikle sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum bağımlı kalsiyum salınımı olmaz. Bu salınım olmadığında uyarılma kasılma bağlantısı yok olur (26). Fakat kalsiyum içermeyen bir kardiyopleji solüsyonu sodyum kalsiyum kanalları aracılığıyla kalsiyum atılımına ve doğal olarak sodyum yüklenmesine neden olabilir. Reperfüzyon esnasında da buna bir tepki olarak aşırı kalsiyum yüklenmesi olur. Kalsiyum paradoksu denen bu durum miyokardial hasara neden olur. Buna karşın kalsiyum içermeyen bazı kardiyopleji solüsyonları mevcuttur. Bretschneider solüsyonu da bunlardan biridir. Ancak Bretschneider de 12 mmol/L gibi düşük sodyum düzeyi ve 7,4 mmol/L de prokain bulunmaktadır. Yüksek magnezyum, düşük sodyum ve solüsyonun hipotermik şekilde kullanımı kalsiyum paradoksuna karşı kalbi korur. Aslında bu solüsyonlarda eser miktarda da olsa kalsiyum bulunmaktadır. Bu da kalsiyum paradoksu ve miyokardial hasara karşı koruyucu özelliğindedir. Sodyum düzeyinin düşük olması aksiyon potansiyelinin başlangıcında ki hızlı sodyum akımını yavaşlatır ve böylece membran potansiyeli, istirahat membran potansiyeline yakın düzeyde durur. Bu da polarize areste katkıda bulunan diğer bir faktördür. 1977 ve 1978' de Jynge ve arkadaşları St. Thomas Hospital solüsyonu ile Bretschneider solüsyonunu karşılaştırmışlardır (27). St. Thomas Hospital solüsyonu tüm ısılarda kardiyoprotektif saptanırken, Bretschneider solüsyonu sadece hipotermik durumda kardiyoprotektif bulunmuştur.

İyonik konsantrasyonun yanında kardiyoplejik solüsyonlara eklenen bazı maddelerle etkinliğin artırılması amaçlanmaktadır. Bretschneider HTK'da bulunan histidin, triptofan ve ketoglutarat buna örnektir. Histidin tamponlama görevi görürken, triptofan membran stabilizasyonu sağlamaktadır. Ketoglutarat ise reperfüzyon esnasında yüksek enerji tüketimini teşvik etmek suretiyle miyokardiyal hasarın önüne geçmektedir.

2.3 Kalp cerrahisi sonrası akut böbrek hastalığı ve akut böbrek hasarı

Büyük cerrahiler sonrası hastalar akut böbrek hasarı ve diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı açısından risk altındadırlar. Bu risk özellikle kalp cerrahisi ameliyatları için geçerlidir. Bunun sebepleri olarak da kardiyopulmoner bypass uygulanması ve müdahale boyunca ve sonraki dönemlerde yüksek oranda hemodinamik dengesizlik içermesi gösterilebilir. Nonpulsatil kan dolaşımı, dolaşıma salınan katekolaminler, inflamatuvar mediatörlerin artması , böbrekteki makro ve mikro emboliler ve eritrosit hasarı ile ortaya çıkan serbest radikaller böbrekler üzerinde pek çok patofizyolojik yanıtı neden olurlar (28). Birçok çalışmada kardiyak cerrahi sonrasında gelişebilecek böbrek hasarı ve böbrek fonksiyon bozukluğunun mortalite ve morbiditeyi artırdığını göstermiştir (29,30).

2.4 Böbrek Fonksiyon testleri

Böbrek fonksiyonları tüm dünyada kan parametreleri (serum BUN, kreatinin düzeyi) , saatlik idrar miktarı, elektrolit düzeyleri ve glomerüler filtrasyon hızı saptanarak kontrol edilir. Akut böbrek hasarı gelişimini tespit etmek, erken dönemde hasarı saptayabilmek ve kalıcı böbrek yetmezliğinin önüne geçebilmek için de bir takım sınıflamalar bulunmuştur. Büyük cerrahiler sonrası gelişebilecek akut böbrek hasarı ve diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı, olası mortalite ve morbiditeyi ciddi şekilde arttırmaktadır. Böbrek fonksiyonlarının yakın takibine rağmen gelişen akut böbrek hasarı olguları birtakım risk skorlama sistemlerinin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu skorlama sistemleri sayesinde böbrek fonksiyonları üzerindeki küçük değişimler bile akut böbrek hasarı oluşabileceğinin bir uyarıcısı olarak karşımıza çıkarılmaktadır ve gerekli önlemlerin alınmasını zorunlu kılmıştır. 2004 yılında RIFLE kriterleri geliştirilmiştir. Sonrasında 2007 yılında AKIN kriterleri ve en son 2012'de KDINGO kriterleri saptanmıştır.

2.4.1 RIFLE Kriterleri

2004 yılında geliştirilmiş bir sınıflama sistemidir. Serum kreatinin düzeyi, glomerüler filtrasyon hızı ve idrar miktarını kullanarak yapılan bir sınıflamadır. RIFLE kelimesinin baş harfleri kullanılarak oluşturulmuş bir kısaltmadır. Son 7 gün içerisindeki değişiklikleri esas

alır. Hastaları 5 evrede inceler. Bunlardan ilki risk evresidir. Bu evre bir sonraki evre olan hasar evresinin bir habercisidir. İkinci evre “hasar”, üçüncü evre ise “yetmezlik” evresidir. Dördüncü basamakta “kayıp” evresi vardır. Bu evre kalıcı böbrek fonksiyon kaybını gösterir. Beşinci evre ise “son dönem böbrek hastalığı”dır. Evreler tabloda belirtilmiştir.

Tablo 2.1 RIFLE kriterlerinin evrelemesi

EVRE	GFH Kriterleri	İdrar Miktarı Kriterleri
R- Risk	Kreatin artışı x 1,5 yada GFR azalması > %25	< 0,5 ml/kg/saat x 6 saat
I- Injury	Kreatin artışı x 2 yada GFR azalması > %50	< 0,5 ml/kg/saat x 12 saat
F- Failure	Kreatin artışı x 3 yada GFR azalması > %75 yada Kreatin artışı > 4 mg/dl (Akut artış > 0,5 mg)	< 0,3 ml/kg/saat x 24 saat (oligüri) yada anüri x 12 saat
L- Loss	Kalıcı böbrek fonksiyon kaybı > 4 hafta	
E- End Stage Renal Disease	Son dönem böbrek hastalığı > 3 ay	

2.4.2 AKIN Kriterleri

2007 yılında geliştirilmiştir. RIFLE kriterlerinin ilk basamağı olan R-Risk evresinde mortalitede belirgin artış saptanması üzerine bazı düzenlemeler yapılarak oluşturulmuştur. Yapılan bu değişikliklerle serum kreatinin artışının daha aşağıya çekilmesi, glomerüler filtrasyon hızının kaldırılması, olay gelişme süresinin 48 saate indirilmesi, akut böbrek hasarının üçe ayrılması amaçlanmıştır. AKIN evrelemesine göre böbrek hasarı gelişimi RIFLE kriterlerinden farklı olarak üç basamakta incelenir. Tablo 2.2 ‘de AKIN kriterlerinin evrelemesi belirtilmiştir.

Tablo 2.2 AKIN kriterlerinin evrelemesi

EVRE	Serum Kreatinin Kriterleri	İdrar kriterleri
1	Kreatinin artışı x 1,5-2 yada > 0,3 mg/dl (48 saat içerisinde)	< 0,5 ml/kg/saat x 6 saat
2	Kreatinin artışı x 2-3	< 0,5 ml/kg/saat x 12 saat
3	Kreatinin artışı x 3 ya da > 4 mg/dl (akut artış > 0,5 mg/dl)	< 0,3 ml/kg/saat x 24 saat (oligüri) yada anüri x 12 saat

2.4.3 KDINGO Kriterleri

RIFLE ve AKIN kriterlerinin geçerliliği temel alınarak klinik uygulamalar, araştırmalar ve halk sağlığı açısından tek bir basit tanımlama ve ortak dil amacıyla 2012 yılında güncellenmiştir. Bazal serum kreatinin düzeyi veya idrar çıkış miktarı kullanılmaktadır. AKIN ile benzer 3 evre tanımlanmıştır. Aşağıdakilerden herhangi birinin varlığı akut böbrek hasarı olarak tanımlanır.

- 48 saat içerisinde serum kreatin düzeyinde $\geq 0,3$ mg/dl artış olması (derecelendirilmemiş) yada
- Son 7 gün içerisinde ortaya çıktığı bilinen ya da tahmin edilen serum kreatin düzeyinde bazal düzeye göre $\geq 1,5$ kat artış olması (derecelendirilmemiş) yada
- İdrar çıkışı 6 saatir $< 0,5$ ml/kg/saat olması (derecelendirilmemiş)

Tablo 2.3 KDINGO kriterlerine göre evreleme

EVRE	Serum Kreatinin Kriterleri	İdrar Kriterleri
1	Bazal değerden 1,5-1,9 kat artış yada 0,3 mg/dl artış	6-12 saattir $< 0,5$ ml/kg/saat
2	Bazal değerden 2-2,9 kat artış	> 12 saattir $< 0,5$ ml/kg/saat

EVRE	Serum Kreatinin Kriterleri	İdrar Kriterleri
3	Bazal değerden 3 kat artış ya da Serum kreatinin > 4,0 mg/dl ya da RRT başlanması ya da <18 yaş olgularda eGFR'de <35 ml/dk/1,73 m ² azalma	> 24 saattir <0,3 ml/kg/saat ya da > 12 saattir anüri

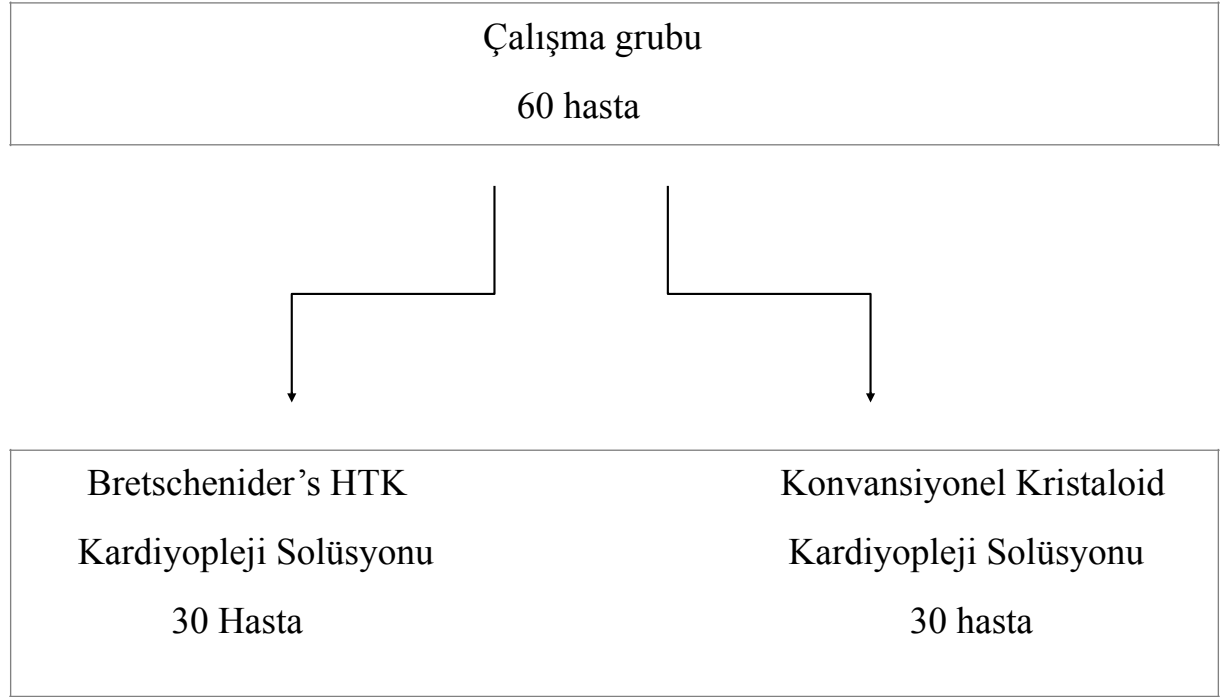
3 GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Grupları

Çalışma “Başkent Üniversitesi Klinik Araştırma İlkeleri” ne uygun olarak yürütülmüştür. Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (proje no: KA 16/305) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

Çalışma Başkent Üniversitesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü’nde doğumsal kalp hastalığı nedeniyle ameliyat edilen hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışma biyoistatistik ön değerlendirilme yapılarak başlatılmıştır. Çalışma hastaları Bretschneider HTK grubu ve Konvansiyonel Kristaloïd Kardiyopleji grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Her iki grupta yer alması gereken birey sayısı 30 olmak üzere toplam örneklem genişliği 60 olarak belirlenmiştir. Çalışma 01 Ocak 2011 ile 01 Ağustos 2016 arasını kapsayacak şekilde yapılmıştır. Bu süre içerisinde Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesinde yaklaşık 2000 pedyatrik kalp ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Hastaların bire bir eşdeğer gruplar halinde seçilmesi için aynı tanılara sahip olma, aynı cerrahi prosedürün tedavi için seçilmiş olması, benzer kross klemp sürelerinin olması, benzer yoğun bakım yatış sürelerinin olması ve benzer ameliyat öncesi kan parametrelerine sahip olmaları şartları aranmıştır. Bretschneider HTK verilen 30 hastalık grup HTK, Konvansiyonel kristaloïd kardiyopleji verilen 30 hastalık grup ise KKK olarak kodlanmıştır(Şekil 3.1). Grupların yaş ve vücut ağırlıkları açısından daha homojen dağılımları için benzer tanılardan eşit sayıda alınmıştır. Örneğin büyük arter transpozisyonu nedeniyle arteriyel switch ameliyatı yapılan hastalar yenidoğan döneminde ameliyat edilmekte ve ortalama 3 kg ağırlığa sahip olmaktadır. Bu nedenle HTK grubunda büyük arter transpozisyonu olan 10 adet hasta alındığı için KK grubunda da aynı tanı ile 10 adet hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Anormal sol koroner arter pulmoner arter ilişkisi

bulunan (ALCAPA) hastalar doğumdan sonra 1 ila 6 aylık dönemde ameliyat edilmekte ve benzer kilolara sahip olmaktadır. Her iki grupta da 6 şar adet ALCAPA tanılı hasta bulunmaktadır. Fallot tetrolajisi tanılı hastalar kliniğimizde tercihen 1 yaş civarında opere edilmektedir. Her iki gruptaki hasta dağılımları tablo 3.1 de gösterilmiştir.



Şekil 3.1 Çalışma grupları

3.2 Hasta Seçimi

Çalışmaya dahil edilen hastalar 01 Ocak 2011 – 01 Ağustos 2016 tarihleri arasında Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi Pediatrik Kalp ve Damar cerrahisi departmanınca gerçekleştirilmiş yaklaşık 2000 kalp ameliyatı içerisinde seçilmiştir. Hastalar eşdeğer tanı, ameliyat özellikleri, kullanılan solüsyonlar ve yoğun bakımda takip koşulları, siyanotik-asiyotik ayırımı ve diğer koşullar göz önüne alınarak tam eşdeğer kontrol grupları oluşturulacak şekilde belirlenmiştir. Bu amaçla sadece aynı tanıdaki hastalar bire bir aynı açık kalp ameliyatı uygulanması durumunda çalışmaya dahil edilmiştir. Preoperatif dönemde böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Aort yetmezliği olan hastalar selektif kardiyopleji kullanımından ötürü yine çalışma dışı bırakılmıştır.

Kliniğimizde rutin olarak St. Thomas Hospital solüsyonundan geliştirilen kristaloid kardiyopleji solüsyonu kullanılmaktadır. Kliniğimizde ameliyatların yaklaşık %80'i çalışmada konvansiyonel kristaloid kardiyopleji olarak bahsettiğimiz bu kardiyopleji solüsyonu ile gerçekleştirilmektedir. Bretschneider HTK solüsyonu yüksek maliyeti nedeniyle sınırlı sayıda hastada kullanılmaktadır. Kliniğimizde özellikle yenidoğan döneminde büyük arter transpozisyonu tanılı ve hipoplastik sol kalp sendromu tanılı hastaların ameliyatlarında rutin kullanılmaktadır. Son yıllarda bu iki yenidoğan dönemi tanılı hastalarda konvansiyonel kristaloid kardiyopleji kullanımı azalmıştır. Çalışmanın homojenize edilmesi açısından bu kriterler göz önüne alınarak her bir grupta eşdeğer 30 hasta seçilmiştir. Her iki grupta yenidoğan döneminde ameliyat edilen büyük arter transpozisyonu (TGA) tanılı hastalardan 10'ar adet seçilmiş olup grupların tamamına arteriyel switch (jaten) ameliyatı gerçekleştirilmiştir. 4'er adet total pulmoner venöz dönüş anomalisi olan (TAPVC) hastaya total düzeltme yapılmıştır. 6'şar adet anormal sol koroner arter pulmoner arter ilişkisi (ALCAPA) olan hasta seçilmiş olup bu hastaların tamamına koroner transfer gerçekleştirilmiştir. Her iki grupta da 3'er adet komplet atrioventriküler septal defekt (CAVSD) tanılı hasta kullanılmıştır. Bu hastaların da tamamına çift yama tekniği ile CAVSD tamiri uygulanmıştır. Fallot tetralojisi (TOF) ne sahip her iki grupta da 2'şer adet hasta bulunmaktadır ve bu hastalara TOF tam düzeltme ameliyatı uygulanmıştır. Çift çıkışlı sağ ventrikül (DORV) tanılı 5'er adet hasta çalışmaya dahil edilmiş olup toplam 10 adet hastaya da Rastelli prosedürü uygulanmıştır. Tanılarına göre hasta seçimi Tablo 3.1 de görülmektedir.

Tablo 3.1 Tanılarına göre hasta seçimi

	HTK grubu	KKK grubu
TGA	10	10
ALCAPA	6	6
TAPVC	4	4
CAVSD	3	3
TOF	2	2
DORV	5	5
Toplam	30	30

3.3 Anestezi Protokolü

Tüm hastalarda aynı anestezi protokolü tercih edilmiştir ve aynı kardiyak anestezi ekibi ile çalışılmıştır. Ameliyattan yarım saat ile bir saat öncesinde hastalara 0,1 mg/kg oral midazolam verilmiştir. Ameliyathanede hastalara 5 kanallı EKG ve pulse oksimetre ile monitörizasyon yapılmıştır. Bu monitörizasyonun ardından sevofluran ile anestezi indüksiyonu gerçekleştirilmiştir. Hastalar yaş ve kilolarına uygun endotrakeal entübasyon tüpü ile entübe edilmişlerdir. Periferik damar yolu ile 50 mcg/kg fentanil, 0,1 mg/kg veküronyum bromür ve 0,1 mg/kg midazolam uygulanmıştır. Tüm hastalara internal jugular ven aracılığı ile santral venöz kateter takılmıştır. Anestezi devamı için ise operasyon boyunca 10 mcg/kg/saat fentanil infüzyonu ve 0,2 mg/kg/dk midazolam infüzyonu sürdürülmüştür. End-tidal konsantrasyon %0,5-6 arasında tutulacak şekilde de endotrakeal entübasyon tüpünden sevofluran inhalasyonu kullanılmıştır. Ventilasyon basınç modunda takip edilmiş, tepe hava yolu basıncı 25 cmH₂O'dan yüksek olmayacak şekilde 6-10 ml/kg tidal volüm oluşturacak şekilde ayarlanmıştır. Arteryel basıncı takibi ise radyal yada femoral arter aracılığıyla invazif monitörizasyon şeklinde yapılmıştır. Operasyon bitiminde anestezi ekibi ile hastalar entübe şekilde inotrop desteği ile yoğun bakıma çıkarılmışlardır.

3.4 Cerrahi Yöntem ve Perfüzyon Protokolü

Çalışmaya katılan bütün hastalar aynı ekip tarafından median sternotomiyle ameliyat edilmiştir. Sternotomi ve timus çıkarılmasını takiben kardiyopulmoner by-pass'a girmeden evvel tüm hastalara 3 mg/kg heparin verilmiştir. Aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) ölçümü yapılmış ve düzey uygun görüldüğünde kanülasyon gerçekleştirilmiştir. Kaval venlere ayrı ayrı konan venöz kanüller aracılığıyla kalbe gelen kan, kalp akciğer pompasına alınmış ve oksijenatör den geçirildikten sonra çıkan aortaya yerleştirilen arteryel kanül ile de vücut perfüzyonuna geri verilmiştir. Her hastaya çıkan aort ön yüze kardiyopleji kanülü yerleştirilmiştir. Kullanılan kanüllerin boyutu vücut yüzey alanına göre ameliyat öncesinde tespit edilmiştir. Kardiyopulmoner bypass için roller pompa kullanılmıştır. Pompanın prime solüsyonu hastaların hematokrit düzeyine göre taze donmuş plazma, eritrosit süspansiyonu, ringer laktat solüsyonu ve heparin kullanılarak hazırlanmıştır. Prime solüsyonu ,hematokrit düzeyi % 26-28 olacak şekilde oluşturulmuştur. Hastaların ortalama

arteryel basınçları yaşlarına göre ayarlanmıştır. 40-55 mmHg. Tüm hastalar 30 dereceye kadar soğutulmuştur. Arteryel switch yapılacak gruplarda 24-28 dereceye soğuma devam etmiştir. Hipotermi kardiyopulmoner by-pass makinesi, soğuk buz ve blanket aracılığıyla yapılmıştır. Hastalar 30 ila 32 dereceye soğuduklarında kalbin üzerine slaş buz haline getirilmiş serum fizyolojik dökülmek suretiyle ventriküler fibrilasyon hali oluşturulmuştur. Sağ atrium açılarak interatriyal septum aracılığıyla veya doğrudan sağ üst pulmoner ven üzerinden sol ventrikül sampı konmuştur. Daha sonra sol sistem dekomprese edilip aort köküne klemp konmuştur. Klemp konur konmaz aortaya yerleştirilmiş olan kardiyopleji kanülünden önceden 0-4 °C'ye soğutulmuş kardiyopleji solüsyonları verilmiştir. Verdiğimiz kardiyopleji ise sağ atriotomi aracılığıyla koroner sinüsten dışarı alınmıştır. Kros klemp süresi boyunca kan basıncını stabil tutmak için vazodilatörler kullanılmıştır. Kardiyak cerrahinin tamamlanmasının ardından sol ventrikül sampı çıkarılarak interatriyal açıklık onarılmış ve sağ atriotomi kapatılmıştır. Aort kökünden hava çıkarılmasını takiben de kros klemp kaldırılmış bu esnada da hastalara inotrop infüzyonu başlanmıştır. Arteryel basınç stabil olacak şekilde hastalar uygun ısıya ve hemodinamik parametrelere geldiğinde perfüzyondan ayrılmışlardır. Cerrahi kanama kontrolünü takiben hastalar protamine edilmiş ve dekanüle edilmişlerdir. Drenler ve pacemaker telleri konularak hastalar usulüne uygun şekilde kapatılmışlardır ve ameliyatlar sonlandırılmıştır.

3.5 Kardiyopleji Solüsyonları

Çalışmada hastalar iki gruba ayrılmışlardır. İlk grup hasta konvansiyonel kristaloid kardiyopleji (KKK) verilen gruptur. Bu 30 hastaya 30 ml/kg dan pleji verilmiştir. İkinci gruptaki 30 hastaya ise (HTK grubu) 50 ml/kg dan Bretschneider HTK solüsyonu verilmiştir. Konvansiyonel kristaloid kardiyopleji içeriğinde litrede 154 mmol sodyum (Na), 179 mmol klor (Cl), 25 mmol potasyum (K) bulunmaktadır. Kliniğimizde bu solüsyon serum fizyolojik içerisine belirli oranlarda konulan elektrolitlerle hazırlanmaktadır. Bretschneider HTK solüsyonu ise Custadiol HTK isimli ticari farmokotik olarak satın alınmaktadır. HTK solüsyonunda ise litrede 15 mmol sodyum (Na), 10 mmol potasyum (K), 50 mmol klor (Cl) ve 4 mmol magnezyum (Mg) bulunmaktadır. HTK solüsyonunda eser miktarda kalsiyum vardır. O yüzden yok kabul edilir. Ayrıca HTK solüsyonunda dekstroz ve sodyum bikarbonat da bulunmamaktadır ve osmolaritesi konvansiyonel kristaloid kardiyopleji den düşüktür. Buna

karşın histidin-triptofan-ketoglutarat tampon çözeltisi ve mannitol ihtiva etmektedir. Bu kardiyopleji solüsyonlarının içeriği aşağıda tablo halinde sunulmuştur.

Tablo 3.2 Kullanılan kardiyopleji solüsyonlarının içerikleri

İçerik	HTK Solüsyonu	KKK Solüsyonu
Na (mmol/L)	15	154
K (mmol/L)	10	25
Ca (mmol/L)	0	5
Cl (mmol/L)	50	179
Mg (mmol/L)	4	0
Ketoglutarat (mmol/L)	1	0
Triptofan (mmol/L)	2	0
Histidin (mmol/L)	180	0
Mannitol (mmol/L)	30	0
Histidin -HCL (mmol/L)	18	0
Dekstroz (gr/L)	0	2
NaHCO ₃ (mmol/L)	0	25
Osmolarite (mOsm/L)	330	345

3.6 Klinik Parametreler

Çalışmaya katılan tüm hastaların ameliyat öncesi böbrek fonksiyonlarına (BUN, Kreatinin) bakılmıştır. Tüm hastaların ameliyat sonrası “ameliyat günü”, post operatif 1.gün ve 2. gün BUN, kreatinin düzeyleri kontrol edilmiştir. Bu parametreler KDINGO böbrek fonksiyon testlemiyile kontrol edilmiş ve akut böbrek hasarı veya diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı oluşumu yönündeki riskler incelenmiştir. Sonuç olarak böbrek fonksiyon bozukluğu olup olmadığı test edilmiştir.

3.7 İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel değerler SPSS v 17.0.0 programı ile sonuçlandırıldı. Korelasyon hesabı istatistiksel önemlilik “p” katsayısı ile değerlendirilmiştir. Bu değer 0.05 in altında olması anlamlı fark olarak kabul edilmiştir. Parametrik değerler t testi ile hesaplanmıştır. Ayrıca parametrik veriler ortalama olarak verilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya alınan iki grup eşit homojenize edilmiştir. Konvansiyonel kristaloid kardiyopleji kullanılan 30 adet hasta ve Bretschneider HTK kullanılan 30 adet hasta aynı tanılara ve aynı ameliyatlara gruplara ayrılmışlardır. Tüm hastaların preoperatif böbrek fonksiyonlarına bakılmıştır ve istatistiksel olarak kıyaslanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların yapılan ameliyatlara göre dağılımı tablo 4.1 de görülmektedir.

Tablo 4.1 Yapılan ameliyatlara göre dağılımı

Yapılan Ameliyat	Bretschneider HTK	Konvansiyonel Kristaloid Kardiyopleji
Artaryel Switch	10	10
Total pulmoner venöz dönüş anomalisi tamiri	4	4
ALCAPA tamiri	6	6
CAVSD tamiri	3	3
TOF tam düzeltme	2	2
DORV için Rastelli prosedürü	5	5
Toplam	30	30

Hastaların preoperatif yaş, vücut ağırlığı, cinsiyet dağılımları ise tablo 4.2 de görülmektedir. Aynı tanılarla aynı ameliyat edilen gruplar seçildiği için de grupların yaş ve vücut ağırlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tablo 4.2 Preoperatif verilerin gruplara göre dağılımı

	Bretschneider HTK	Konvansiyonel Kristaloid Kardiyopleji	p değeri
Yaş (ay)	2,1	2,3	0,68
Vücut Ağırlığı (kg)	5,87	5,94	0,56
Cinsiyet (Kadın/Erkek)	16/14	13/17	0,50

Hastaların postoperatif takiplerinde ise her iki grupta toplam 2 şer hasta exitus olmuştur. Bunlardan birer tanesi iki grupta da büyük damar transpozisyonu nedeniyle arteryel switch prosedürü uygulanan hastalardır. HTK grubundaki hasta 7 günlük olup 2850 gr ağırlığındadır. Konvansiyonel kristaloid kardiyopleji grubunda exitus olan TGA 'lı bebek ise 8 günlük olup 2900 gr ağırlığındadır. Her iki hasta da ameliyat komplikasyonu olmadan inotrop desteği ile yoğun bakıma çıkarılmışlardır. Yoğun bakım takipleri esnasında sol ventrikül yetmezliği nedeniyle kaybedilmişlerdir. Diğer exitus olan iki hasta ise total pulmoner venöz dönüş anomalisi ile ameliyat edilmiş ve yine yoğun bakımda postoperatif dönemde exitus kabul edilmiştir. Bunlardan bir tanesi HTK grubundaki 2 aylık 4730 gr ağırlığında TAPVC tanılı bebektir. Diğeri ise KKK grubundaki 3 aylık 5200 gr ağırlığındaki aynı tanılı hastadır. Her iki grupta da serebrovasküler olay görülmemiştir. Her iki grupta da böbrek yetmezliği görülmemiştir. Kanama nedeniyle re-operasyon KKK grubundaki TGA tanılı ve arteryel switch yapılan tek bir bebekte olmuştur. HTK grubunda kanama nedeniyle re-operasyon yoktur. Her iki grupta da kalıcı pacemaker ihtiyacı olmamıştır. Postoperatif verilerin gruplara göre dağılımları ise tablo 4.3 de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.3 Postoperatif verilerin gruplara göre dağılımı

Post operatif komplikasyonlar	Bretschneider HTK	Konvansiyonel Kristaloïd Kardiyopleji	p değeri
Böbrek Yetmezliği	0	0	-
Kanama nedeniyle re-operasyon	0	1	0.31
Serebrovasküler hadise	0	0	-
Malign aritmi	0	0	-
Exitus	2	2	-

Operasyon esnasında kaydedilen veriler de yine iki grupta ayrı ayrı karşılaştırılmıştır. Aort klemp süreleri ve kardiyopulmoner bypass süreleri gruplar arasında anlamlı fark göstermemiştir. Buna sebep olarak da gruplar arasında ki tanılar ve yapılan ameliyatların bire bir eşleştirilmiş olmasını gösterebiliriz. TGA nedeniyle jaten yapılan hastaların aort klemp süreleri HTK grubunda ortalama 81 dk iken KKK grubunda 82 dk dır. Yine benzer bir şekilde fallot tetroljisi nedeniyle tam düzeltme yapılan hastaların aort klemp süreleri HTK grubunda ortalama 67 dk iken benzer şekilde KK grubunda 68 dk dır. Bu benzerlik tüm tanılarda da devam etmektedir. Bununla korele olarak da kardiyopulmoner bypass süreleri de iki grup arasında anlamlı fark saptanmayacak şekilde bulunmuştur. Her iki grupta da aort klemp süreleri nispeten uzun sürecek prosedürlerde hasta bulunduğu için ortalama ısılar da kliniğimizde rutin olarak gerçekleştirdiğimiz 28-30 derece bandının biraz daha aşağısında saptanmıştır. Operasyonlar esnasında iki grupta da komplikasyon görülmemiştir. Çalışmadaki tüm hastalar kardiyopulmoner bypass' tan ayrılmış ve yoğun bakıma alınmıştır. Tüm hastalara yoğun bakımda en az bir inotrop destek verilmiştir. Jaten, ALCAPA ve TAPVC gruplarında ise rutin olarak 3 inotrop desteği uygulanmıştır. Bu inotroplar dopamin, milrinone

ve adrenalın infüzyonlarıdır. Aşağıda her iki gruptaki operasyon verileri tablo 4.4 de özetlenmiştir.

Tablo 4.4 Operasyon esnasındaki veriler

Operasyon verileri	Bretschneider HTK	Konvansiyonel Kristaloid Kardiyopleji	p değeri
Aort klemp süresi (dk)	71	75	0,61
Kardiyopulmoner bypass süresi (dk)	92	94	0,64
Isı	26,9	27,2	0,57
İntraoperatif komplikasyon	0	0	-

Tüm hastaların preoperatif değerlendirilmeleri esnasında rutin biyokimya parametreleri olan kan üre azotu (BUN) ve kreatinin düzeyleri bakılmıştır. İki grup arasında preoperatif böbrek fonksiyonları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm hastalardan ameliyat sonrası BUN, kreatinin düzeyleri bakılmış olup yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Tüm hastalardan post operatif 1. gün ve postoperatif 2. gün BUN, kreatinin parametreleri çalışılmış olup yine gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Tablo 4.5 de post operatif böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması yer almaktadır.

Tablo 4.5 Postoperatif böbrek fonksiyonlarının karşılaştırılması

	Bretschneider HTK	Konvansiyonel Kristaloid Kardiyopleji	p değeri
Pre-operatif BUN (mg/dl)	10,3	12,5	0,81
Pre-operatif Kreatin (mg/dl)	0,32	0,30	0,22
Ameliyat günü BUN	11,3	14,2	0,13

	Bretschneider HTK	Konvansiyonel Kristaloid Kardiyopleji	p değeri
Ameliyat günü Kreatin	0,41	0,43	0,28
Post operatif 1. gün BUN	12,1	14,8	0,20
Post-operatif 1. gün Kreatin	0,46	0,48	0,30
Post-operatif 2.gün BUN	11,4	12,6	0,56
Post-operatif 2.gün Kreatin	0,41	0,43	0,42

5.TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimizde kullanılan iki farklı kardiyopleji solüsyonunun doğumsal kalp hastalığı nedeniyle opere edilen hastaların postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Bu solüsyonlardan biri Bretschneider HTK solüsyonudur. Diğeri ise rutin olarak kullandığımız St.Thomas Hospital solüsyonundan modifiye edilmiş konvansiyonel kardiyopleji solüsyonudur. Böbrek fonksiyon bozukluğunu erken saptamak amacıyla da KDINGO böbrek fonksiyon testi kullanılmıştır. Bu iki solüsyonun pediatrik kalp cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine etkileri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Çalışmaya katılan hastalarda akut böbrek hasarı veya diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı görülmemiştir.

5.1 Bretschneider HTK ve St.Thomas Hospital Solüsyonu Deneysel Çalışmaları

2009 yılında Aarsaether ve arkadaşları bu iki kardiyopleji solüsyonunu domuzlar üzerinde bir deneyde karşılaştırmışlardır (2). Yaklaşık 1 saat aort klempini konan bu domuzlar daha sonra 3 ila 4 saat boyunca reperfüze edilmişlerdir. Çalışmada domuzlara tek doz HTK veya tekrarlayan dozlarda St.Thomas Hospital solüsyonu verilmiş. Bu süre zarfında da koroner

sinüs den kan örnekleri alarak troponin düzeyi çalışmışlar. HTK grubunda troponin düzeyleri St.Thomas Hospital Solüsyonuna göre daha yüksek bulunmuş. Bunun bir sebebi olarak tekrarlayan dozlarda verilen St.Thomas Hospital Solüsyonunun sağladığı hipotermik etki ve asidik son ürünlerin tekrarlayan yıkanma işlemi olarak gösterilmiştir. HTK grubunun bir diğer olumsuz etkisinin ise klemp esnasında kalpte görülen elektromekanik aktivasyon olduğu çalışmada belirtilmiş. Aarsaether ve arkadaşlarının çalışmasının aksine şu anki çalışmada iki grupta da aort klemp esnasında elektromekanik aktivasyon gözlenmemiştir. Üstelik şu anki çalışmada kardiyopleji solüsyonlarının veriliş şekli de farklı değildir. Tek doz olarak asendan aort yoluyla verilmişlerdir.

5.2 Bretschneider HTK ve St.Thomas Hospital Solüsyonu Klinik Çalışmalar

2005 yılında Başkent Üniversitesi Hastanesinde Bretschneider HTK solüsyonu ile St.Thomas Hospital Solüsyonu modifikasyonu olan konvansiyonel kristaloid kardiyopleji solüsyonunun karşılaştırıldığı bir çalışma yayınlanmıştır (31). Bu çalışmada erişkin koroner arter bypass greftleme ameliyatı yapılan 21' er hasta seçilmiş olup prospektif randomize planda gerçekleştirilmiştir. Her iki gruba da 10-15 ml/kg dan kardiyopleji solüsyonu verilmiştir. Bu çalışmada kullanılan miktarın altındadır. Grupların aort klemp süreleri sırasıyla ortalama 33,9 ve 36,2 dakikadır. Gruplar arasında CK-MB, troponin I ve koroner sinüsten alınan laktat ve malondialhid seviyeleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu çalışmada hasta popülasyonu erişkin koroner arter hastalığı olduğu için miyokardiyal koruma hastalığın seyirinden etkilenmiş olabilir. Ve bu çalışmada hastaların postoperatif böbrek fonksiyonları kıyaslanmamış olup miyokardiyal düzeyde karşılaştırılma yapılmıştır. Şu anki çalışma ise pediyatrik yaş grubundaki hastalar üzerinde gerçekleştirilmiş olup yine aynı iki solüsyon karşılaştırılmıştır. Verilen solüsyon miktarları önceki çalışmaya nazaran daha yüksek miktardadır. Ayrıca şu anki çalışmada ortalama aort klemp süreleri önceki çalışmaya kıyasla daha uzundur. Bu sürelerin uzunluğu postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine oluşabilecek herhangi bir olumsuzluğun tespiti açısından ise avantajdır.

2001 yılında Careaga ve arkadaşları Bretschneider HTK solüsyonu ile St.Thomas Hospital Solüsyonu benzeri bir solüsyonu karşılaştırmışlardır (1). Prospektif randomize yaptıkları

çalışmayı toplam 30 hasta üzerinde gerçekleştirmişlerdir. Bu hastaların 11 tanesi koroner arter bypass cerrahisi yapılmış olan, 14 tanesi kapak cerrahisi, 1 tanesi kapak cerrahisine ek olarak koroner bypass cerrahisi yapılan hastalardan oluşmuş. 4 hasta ise konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere edilen hastalardan oluşturulmuş. İki grup arasında aritmi insidansı, inotrop destek ihtiyacı ve yoğun bakım kalış süreleri açısından HTK lehine anlamlı sonuç saptanmıştır. Şu anki çalışmada hastalar tamamen pediyatrik yaş grubunda konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere edilen hastalardan seçilmiş olduğu için daha homojendir. Şu anki çalışmada aritmi ve inotrop destek açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak şu anki çalışmada yoğun bakım kalış süreleri değerlendirilmemiştir. Ayrıca yoğun bakım kalış sürelerinin kardiyopleji dışında pek çok bağımsız etkenle değişebileceği göz önüne alınmalıdır.

5.3 Bretschneider HTK solüsyonu ve Kan Kardiyoplejisi

Kan kardiyoplejisi şu anki çalışma kapsamında değildir. Ancak uzun klemp süresi olan hastalarda HTK 'nın üstünlüğünü göstermesi açısından anlamlıdır.

Scrascia ve arkadaşlarının 2011'de torasik aort cerrahisi uygulanan toplam 112 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada 54 hastaya Bretschneider HTK solüsyonu, 58 hastaya soğuk kan kardiyoplejisi verilmiş ve hastaların ventriküler aritmilerinin sıklığı, inotrop ihtiyacı, yoğun bakım süreleri açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır (32). Buna karşın aort klemp süresinin 160 dakikanın üzerinde olduğu vakalarda troponin I düzeyinin kan kardiyoplejisi grubunda daha yüksek olduğu görülmüştür. Yazarlar bu durumun uzamış klemp esnasında HTK'nın içerdiği histidinin oluşan asidik metabolitleri ortamdaki uzaklaştırarak anaerobik glikolizin devamına olanak sağlamasına bağlamışlardır. Ayrıca ketoglutarat, oksidasyon için uygun ortam oluşturarak miyokardiyal korumaya katkıda bulunmaktadır görüşünü savunmuşlardır. Şu anki çalışmada da iki grup açısından aritmi ve inotrop destek açısından anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak şu anki çalışmada aort klemp süreleri nispeten normalden daha uzun süren hasta grupları üzerinde yapıldığı için bu çalışmaya benzerliği önem kazanmaktadır. Fakat şu anki çalışmanın esas amacı postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerin karşılaştırılmasıdır.

5.4 Konjenital Kalp Cerrahisinde Kardiyopleji Solüsyonları

2008 yılında Liu ve arkadaşları pediyatrik yaş grubunda Bretschneider HTK solüsyonu ile St.Thomas Hospital Solüsyonunu karşılaştıran bir çalışma yayınlamışlardır (33). Toplam 118 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 63 hastaya HTK solüsyonu, 55 hastaya ise St.Thomas Hospital Solüsyonu verilmiştir. Hastalara Bretschneider HTK solüsyonu tek doz olarak St.Thomas Hospital Solüsyonu ise tekrarlayan dozlarda verilmiş. Aort klemp süresinin 90 dakikanın üzerinde olduğu olgular çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak HTK grubunda aort klemp zamanı ve mortalite anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ayrıca reperfüzyon sonrası kalbin spontan çalışma oranı da HTK grubunda anlamlı olarak daha sık bulunmuştur. HTK grubunun üstün olmasına sebep olarak da histidin, triptofan ve ketoglutarat tampon çözeltisi gösterilmiştir. Liu'nun çalışmasında HTK'nın üstünlüğünden bahsedilsede şu anki çalışmada iki grup arasında mortalite ve morbidite açısından anlamlı fark saptanmamıştır.

Richard Jonas ve arkadaşları 2008 yılında konjenital kalp hastalığı nedeniyle ameliyat edilen hastalar üzerinde kristaloid kardiyopleji ile kan kardiyoplejisini karşılaştıran bir seri yayınlamışlardır (34). Yaşları 2 ila 269 gün arasında değişen 102 hasta çalışmaya dahil edilmiş ve bunların 52 tanesine St.Thomas Hospital solüsyonu verilirken kalan 50 hastaya kan kardiyoplejisi verilmiştir. Hangi kardiyopleji solüsyonunun kullanılacağı cerrahın insiyatifine bırakılmıştır. Sonuçlar değerlendirilirken de tüm hasta popülasyonu anatomik tanılarına göre 3 gruba ayrılmışlardır. Bu gruplar -büyük arter transpozisyonu - fallot tetrolajisi - ventriküler septal defekt yada atrioventriküler septal defekt gruplarıdır. Hastaların tümünde postoperatif ilk 24 saat boyunca 3 saatte bir termodilüzyon kateteri kullanarak kardiyak indeks ölçülmüştür. Sonuç olarak büyük arter transpozisyonu grubunda St.Thomas Hospital solüsyonu verilen hastalarda ölçülen kardiyak indeksler kan kardiyoplejisine göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Diğer gruplar arasında böyle bir fark saptanmamış. Şu anki çalışmada da kullanılan anatomik tanımlar Jonas'ın çalışmasıyla uyumluluk göstermektedir. Ancak şu an ki çalışma kardiyak indeks üzerine değil , postoperatif böbrek fonksiyonları üzerinedir.

5.5 Sınırlayıcı Faktörler

En önemli sınırlayıcı faktör çalışmanın retrospektif olarak yapılmış olmasıdır. Bunun yanında ticari Bretschneider solüsyonunun yüksek maliyeti nedeniyle sınırlı grupta hasta popülasyonunda kullanılıyor olması, gruplar arası bire bir homojenizasyonu zorlaştırmaktadır.

6. SONUÇ

Bretschneider HTK solüsyonu ile konvansiyonel kristaloid kardiyoplejinin konjenital kalp hastalığı nedeniyle opere edilen hastalarda postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada iki grup arasında aort klemp süreleri, kardiyopulmoner bypass süreleri, post operatif komplikasyonlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Olası böbrek hasarı riskini önceden tespit edebilmek adına geliştirilen KDINGO böbrek fonksiyon analizi testleriyle ise akut böbrek hasarı ve diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı riskleri hesaplanmıştır. Bretschneider HTK solüsyonu ve konvansiyonel kristaloid kardiyopleji solüsyonu arasında postoperatif böbrek fonksiyon parametreleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bunun bir sonucu olarak da iki kardiyopleji solüsyonu arasında mortalite ve morbidite açısından da istatistiksel olarak fark yoktur. Bu çalışmadan yapılan çıkarımlar aşağıdaki gibi özetlenebilir.

1- Bu çalışma Bretschneider HTK solüsyonu ile St.Thomas Hospital Solüsyonunu pediyatrik kalp cerrahisinde postoperatif böbrek fonksiyonları açısından karşılaştıran ilk çalışma olması açısından özellik taşımaktadır.

2- Literatürde iki solüsyonun deneysel karşılaştırılmalarında HTK solüsyonunun üstünlüğünü gösteren çalışmalar vardır. Ancak klinik çalışmalarda HTK'nın üstünlüğünü gösteren çalışmaların yanında iki solüsyon arasında fark olmadığını savunan çalışmalara da rastlanmaktadır.

3- Aort klemp süresinin uzun olduğu vakalarda HTK kullanımının konvansiyonel kristaloid kardiyoplejiye göre daha iyi bir alternatif olduğu kabul edilmektedir. Ancak bu çalışmada iki

solüsyonun ortalama aort klemp süreleri ve kardiyopulmoner bypass süreleri arasında belirgin fark saptanmamıştır. Bu çalışmada ki ortalama klemp süreleri göz önüne alındığında bu farkın kliniğe yansımadağı görülmektedir.

4- Bretschneider HTK solüsyonu ile Konvansiyonel kristaloid kardiyopleji solüsyonunun konjenital kalp cerrahisi yapılan hastalarda postoperatif böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Her iki grupta da postoperatif akut böbrek hasarı veya diyaliz gerektiren akut böbrek hasarı gelişmemiştir. KDINGO böbrek risk skorlamasına göre de riskli sayılan evre 1,2 veya 3 iki grupta da görülmemiştir.

5- Her iki grupta da böbrek fonksiyon parametreleri (BUN, Kreatinin) preoperatif değerine göre ameliyat sonrasında alınan postoperatif ve postoperatif 1. günde yükseliş göstermektedir. Postoperatif 2. günden itibaren ise iki grupta da gerilemiştir. Yine iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

5- Ticari Breischneider HTK solüsyonu yüksek maliyeti nedeniyle kısıtlı kullanıma sahiptir. Konjenital kalp cerrahisinde arteriyel switch prosedürleri, hipoplastik sol kalp sendromu onarımı gibi uzun klemp süresi olan hasta gruplarında tercih edilmektedir. Konvansiyonel kristaloid kardiyopleji ise St.Thomas Hospital solüsyonunun bir modifikasyonu olup düşük maliyet ile kliniğimizde hazırlanmaktadır. Postoperatif komplikasyonlar, mortalite, morbidite ve böbrek fonksiyonları üzerine olan etkilerinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın çıkmamış olması da düşük maliyetli konvansiyonel kardiyoplejinin kullanımını daha da artıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Careaga G, Salazar D, Téllez S, Sánchez O, Borrayo G, Argüero R. Clinical impact of histidine-ketoglutarate-tryptophan (HTK) cardioplegic solution on the perioperative period in open heart surgery patients. Arch Med Res. 2001 Jul-Aug;32(4):296-9.
2. Aarsaether E, Stenberg TA, Jakobsen Ø, Busund R. Mechanoenergetic function and troponin T release following cardioplegic arrest induced by St Thomas' and histidine-

- tryptophan-ketoglutarate cardioplegia--an experimental comparative study in pigs. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2009 Oct;9(4):635-9.
3. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Hypothermia, circulatory arrest and cardiopulmonary bypass. *Kirklin/Barratt Boyes Cardiac Surgery. Third Edition. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2003 Vol 1, 66-130.*
 4. Dennis C, Spreng DS Jr, Nelson GE, Karlson KE, Nelson RM, Thomas JV, Eder WP, Varco RL. Development of a pump-oxygenator to replace the heart and lungs; an apparatus applicable to human patients, and application to one case. *Ann Surg.* 1951 Oct;134(4):709-21.
 5. Gibbon JH Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minn Med.* 1954 Mar;37(3):171-85.
 6. Kirklin JW, Dushane JW, Patrick RT, Donald DE, Hetzel PS, Harshvarger HG, Wood EH. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (gibbon type): report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1955 May 18;30(10):201-6.
 7. Warden HE, Cohen M, Read RC, Lillehei CW. Controlled cross circulation for open intracardiac surgery: physiologic studies and results of creation and closure of ventricular septal defects. *J Thorac Surg.* 1954 Sep;28(3):331-41.
 8. Lillehei CW, Dewall RA, Gott VL, Varco RL. The direct vision correction of calcific aortic stenosis by means of a pump-oxygenator and retrograde coronary sinus perfusion. *Dis Chest.* 1956 Aug;30(2):123-32.
 9. Hufnagel CA, Conrad PW, Schanno J, Pifarre R. Profound cardiac hypothermia. *Ann Surg.* 1961 May;153:790-6.
 10. Kouchoukos NT, Blackstone EH, Doty DB, Hanley FL, Karp RB. Myocardial management during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Kirklin/Barratt Boyes Cardiac Surgery. Third Edition. Philadelphia, Churchill Livingstone. 2003 Vol 1, 131-162.*
 11. Kirsch U, Rodewald G, Kalmár P. Induced ischemic arrest. Clinical experience with cardioplegia in open-heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1972 Jan;63(1):121-30.

12. Gay WA Jr, Ebert PA. Functional, metabolic, and morphologic effects of potassium-induced cardioplegia. *Surgery*. 1973 Aug;74(2):284-90.
13. Roe BB, Hutchinson JC, Fishman NH, Ulliyot DJ, Smith DL. Myocardial protection with cold, ischemic, potassium-induced cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1977 Mar;73(3):366-74.
14. Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Cellular protection during myocardial ischemia: the development and characterization of a procedure for the induction of reversible ischemic arrest. *Circulation*. 1976 Aug;54(2):193-202.
15. Mentzer RM, Jahania MS, Lasley RD. Myocardial protection. *Cardiac Surgery In the Adult (Cohn LH)*. Third Edition. New York, McGraw-Hill Medical. 2008 Vol 1, 443-464
16. Buckberg GD. A proposed "solution" to the cardioplegic controversy. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979 Jun;77(6):803-15.
17. Morales AR, Fine G, Taber RE. Cardiac surgery and myocardial necrosis. *Arch Pathol*. 1967 Jan;83(1):71-9.
18. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982 Dec;66(6):1146-9.
19. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Butany J, Rao V, Maitland A, Li RK, Dhillon B, Yau TM. Fundamentals of reperfusion injury for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002 May 21;105(20):2332-6.
20. Bolli R, Jeroudi MO, Patel BS, DuBose CM, Lai EK, Roberts R, McCay PB. Direct evidence that oxygen-derived free radicals contribute to postischemic myocardial dysfunction in the intact dog. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989 Jun;86(12):4695-9.
21. Granger DN. Ischemia-reperfusion: mechanisms of microvascular dysfunction and the influence of risk factors for cardiovascular disease. *Microcirculation*. 1999 Sep;6(3):167-78.
22. Kusuoka H, Porterfield JK, Weisman HF, Weisfeldt ML, Marban E. Pathophysiology and pathogenesis of stunned myocardium. Depressed Ca²⁺ activation of contraction

- as a consequence of reperfusion-induced cellular calcium overload in ferret hearts. *J Clin Invest*. 1987 Mar;79(3):950-61.
23. Gross GJ, Kersten JR, Warltier DC. Mechanisms of postischemic contractile dysfunction. *Ann Thorac Surg*. 1999 Nov;68(5):1898-904.
 24. 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.
 25. Merante F, Mickle DA, Weisel RD, Li RK, Tumiati LC, Rao V, Williams WG, Robinson BH. Myocardial aerobic metabolism is impaired in a cell culture model of cyanotic heart disease. *Am J Physiol*. 1998 Nov;275(5 Pt 2):H1673-81.
 26. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972 Aug;26(4):239-57.
 27. Haunstetter A, Izumo S. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res*. 1998 Jun 15;82(11):1111-29.
 28. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT: Renal dysfunction after myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes and hospital resource utilization. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194-203
 29. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:509-14.
 30. Loeff BG, Epema AH, Smilde TD Immediate postoperative renal function deterioration in cardiac surgical patient predicts in-hospital mortality and long term survival. *J AM Soc Nephrol* 2005;16:195-200
 31. Arslan A, Sezgin A, Gultekin B, Ozkan S, Akay T, Uguz E, Tasdelen A, Aslamaci S. Low-dose histidine-tryptophan-ketoglutarate solution for myocardial protection. *Transplant Proc*. 2005 Sep;37(7):3219-22
 32. Scrascia G, Guida P, Rotunno C, De Palo M, Mastro F, Pignatelli A, de Luca Tupputi Schinosa L, Paparella D. Myocardial protection during aortic surgery: comparison

between Bretschneider-HTK and cold blood cardioplegia. *Perfusion*. 2011 Sep;26(5):427-33

33. Liu J, Feng Z, Zhao J, Li B, Long C. The myocardial protection of HTK cardioplegic solution on the long-term ischemic period in pediatric heart surgery. *ASAIO J*. 2008 Sep-Oct;54(5):470-3.
34. Sinha P, Zurakowski D, Jonas RA. Comparison of two cardioplegia solutions using thermodilution cardiac output in neonates and infants. *Ann Thorac Surg*. 2008 Nov;86(5):1613-9.