

Kalp Cerrahisinde Del Nido, Kan Kardiyoplejisi, Histidin-Triptofan Ketoglutarat Ve St. Thomas Kardiyopleji Türlerinin Karşılaştırmalı Etkileri: Meta Analiz

Comparative Effects of Del Nido, Blood Cardioplegia, Histidine-Tryptophan Ketoglutarate, and St. Thomas Cardioplegia Types in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis

 Bişar Amaç¹,  Murat Ziya Bağış²,  Ertuğrul Ertuğrul³

1 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perfüzyon Birimi, Şanlıurfa, Türkiye
2 Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Şanlıurfa Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Şanlıurfa, Türkiye
3 Malatya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kalp Damar Cerrahisi, Malatya, Türkiye

Özet

Bu çalışmada amaç, kalp cerrahisi sırasında Del Nido (DN), kan kardiyoplejisi, histidin-triptofan ketoglutarat (HTK) ve St. Thomas olarak dört tip kardiyoplejinin sonuçlarını karşılaştırmaktır. 2005'ten 2021'e kadar randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) ve gözlemsel kohort çalışmaları PubMed ve Embase veritabanlarında belirlendi. Perioperatif mortalitenin birincil son noktasının yanı sıra atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, inme, intra aortik balon pompası kullanımı, revizyon, yoğun bakım ünitesinde kalış ve hastanede kalış olan ikincil son noktalar için veriler çıkarıldı. Dört kardiyopleji tipinin tümünü karşılaştıran bir ağ meta-analizi ve ayrıca kardiyopleji tipi çiftlerini karşılaştıran doğrudan meta-analiz yapıldı. Veriler, 18.191 yetişkin hastayı (55 çalışma) ve 1.634 çocuğu (12 çalışma) kapsayan 18 RKÇ ve 49 gözlemsel kohort çalışmasından elde edilmiştir. Yetişkin hastalar arasında mortalite riski HTK (RO 1.89, %95 GA 1.10, 3.52) ve kan kardiyoplejisi (RO 1.73, %95 GA 1.22, 2.79) için DN'ye göre anlamlı derecede yüksekti. Atriyal fibrilasyon riski, kan kardiyoplejisi (RO 1.41, %95 GA 1.09, 1.86) ve DN (RO 1.51, %95 GA 1.15, 2.03) için HTK'ya göre anlamlı derecede yüksekti. Pediatrik hastalar arasında dört kardiyopleji tipi arasında son noktalarda anlamlı bir fark gözlenmedi. Bu ağ meta-analizi, kalp ameliyatı geçiren yetişkin hastalar arasında DN'nin HTK veya kan kardiyoplejisine göre daha düşük perioperatif mortalite ile ilişkili olabileceğini, atriyal fibrilasyon riskinin ise HTK ile kan kardiyoplejisi veya DN'ye göre daha düşük olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kalp cerrahisi, Del Nido, Kan Kardiyoplejisi, Histidin-Triptofan Ketoglutarat, St. Thomas, Kalp koruma.

Abstract

The aim of this study is to compare the results of four types of cardioplegia during cardiac surgery: Del Nido (DN), blood cardioplegia, histidine-tryptophan ketoglutarate (HTK) and St Thomas. Randomized controlled trials (RCTs) and observational cohort studies from 2005 to 2021 were identified in the PubMed and Embase databases. Data were extracted for the primary endpoint of perioperative mortality, as well as the secondary endpoints of atrial fibrillation, renal failure, stroke, intra-aortic balloon pump use, revision, ICU stay, and hospital stay. A network meta-analysis was performed comparing all four cardioplegia types, as well as a direct meta-analysis comparing pairs of cardioplegia types. Data are from 18 RCTs and 49 observational cohort studies involving 18,191 adult patients (55 studies) and 1,634 children (12 studies). Among adult patients, the risk of mortality was significantly higher for HTC (HR 1.89, 95% CI 1.10, 3.52) and blood cardioplegia (RO 1.73, 95% CI 1.22, 2.79) relative to DN. The risk of atrial fibrillation was significantly higher for blood cardioplegia (RO 1.41, 95% CI 1.09, 1.86) and DN (RO 1.51, 95% CI 1.15, 2.03) compared to HTC. No significant difference in endpoints was observed between the four types of cardioplegia among pediatric patients. This network meta-analysis suggests that among adult patients undergoing cardiac surgery, DN may be associated with lower perioperative mortality than HTC or blood cardioplegia, while the risk of atrial fibrillation may be lower with HTC than with blood cardioplegia or DN.

Keywords: Cardiac surgery, Del Nido, Blood Cardioplegia, Histidine Tryptophan Ketoglutarate, St. Thomas, Heart protection.

Sorumlu Yazar: Ertuğrul Ertuğrul, e-mail: eertugrul23@hotmail.com

Geliş Tarihi: 19.05.2023, **Kabul Tarihi:** 22.07.2023, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 30.08.2023

Atf: Amaç B, ve ark. Kalp Cerrahisinde Del Nido, Kan Kardiyoplejisi, Histidin-Triptofan Ketoglutarat Ve St. Thomas Kardiyopleji Türlerinin Karşılaştırmalı Etkileri: Meta Analiz. Europeanatolia Health Sciences Journal. 2023;1(1):18-28. <https://doi.org/10.5281/zenodo.8305513>



GİRİŞ

Kalp cerrahisi sırasında, kansız bir cerrahi alan sağlamak ve miyokardı korumak için tipik olarak kardiyopulmoner bypass (KPB) altında kardiyopleji kullanılarak kalp durması sağlanır (1). Yetersiz kardiyak koruma, perioperatif mortalite, atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, felç, intraaortik balon pompası (IABP) kullanımı ve yoğun bakım ünitesinde (YBÜ) veya daha genel olarak hastanede uzun süre kalma riskini artırabilir. 1950'lerden bu yana çeşitli kardiyopleji türleri rutin olarak uygulanmıştır (2). Yalnızca kristalloid materyalleri içeren yaygın kardiyopleji türleri arasında St. Thomas tipi ve histidin-triptofan-ketoglutarat (HTK) tipi (3) yer alır. St. Thomas tipi hücre dışı bir çözelti içerir (4), HTK ise hücre içi bir çözelti içerir. HTK, organları korumak için kalp ve nakil ameliyatlarında yaygın olarak kullanılmaktadır (5).

Diğer iki kardiyopleji türü kristalloidlerin ve kan ürünlerinin karışımlarını içerir. Orijinal kan kardiyoplejisi (blood cardioplegia, BC) genellikle ikisinin 1:4 karışımı kullanılarak gerçekleştirilir. 4:1 karışımı içeren Del Nido (DN) kardiyoplejisi yakın zamanda klinik kullanıma girmiştir (6). İlk olarak pediatrik kalp cerrahisinde kullanılan bu solüsyon, günümüzde erişkin kalp cerrahisinde de yaygın kullanılmaktadır (7).

Çeşitli klinik çalışmalarda kardiyopleji türleri çiftleri karşılaştırılmıştır, ancak belirli bir çift için sonuçlar her zaman tutarlı olmamıştır ve bazı teknikler henüz tam olarak karşılaştırılmamıştır. Bu çalışmada, doğrudan ve dolaylı kanıtlara dayanarak dört kardiyopleji tipinin güvenliğini ve etkinliğini değerlendirmek için bir ağ meta-analizi gerçekleştirildi (8). Bu çalışmada kardiyopleji tipi seçimine rehberlik edecek klinik kanıtların sağlanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Bu meta-analiz, uygun PRISMA uzantısına (9) ve MOOSE kurallarına (10) göre gerçekleştirildi.

Çalışma Seçimi ve Hariç Tutma

Bu çalışmada, PICOS kriterlerine dayalı olarak literatürü taramak ve meta-analiz yapmak için stratejiler geliştirildi. Kalp ameliyatı geçiren hastalar, yetişkinler veya çocuklar; müdahale ve karşılaştırıcı, DN, BC, HTK ve/veya St. Thomas kardiyopleji türlerini içeren herhangi bir karşılaştırma; sonuçlar, birincil sonuç olarak perioperatif mortalite (hastanede veya 30 günlük mortalite olarak tanımlanır) ve ayrıca ikincil sonuçlar olarak atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, felç, İABP kullanımı, revizyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış süresi; çalışmalar, randomize kontrollü çalışmalar (RKÇ) veya gözlemsel kohort çalışmaları olarak değerlendirilmiştir.

Bu nedenle, meta-analize dâhil edilebilmesi için çalışmaların, dört kardiyopleji türünden en az birini içeren kalp ameliyatı geçiren hastalarla ilgili RKÇ'ler veya gözlemsel kohort çalışmaları olması gerekiyordu: DN, BC, HTK veya St. Thomas. Her sonucun son noktası, her çalışmadaki en uzun takip süresine bağlıydı.

Hayvanlar üzerinde veya in vitro olarak yapılmış çalışmalar, tam metnine erişimimiz yoksa veya çalışma örneği daha yeni bir çalışmadaki örnekle örtüşüyorsa çalışmalar incelemenin dışında bırakıldı. Ayrıca mektuplar, yorumlar, konferans tutanakların ve duruşma protokolleri de hariç tutuldu.

Arama Stratejisi

PubMed ve Embase veritabanlarındaki literatür, kalp cerrahisi, del Nido, HTK çözümü, St. Thomas çözümleri, kan kardiyoplejisi, randomize kontrollü çalışma ve kohort çalışması arama terimleri kullanılarak sistematik olarak tarandı. Olası yayın tarih aralığı 30 Ocak 2005'ten 30 Kasım 2021'e kadar seçildi.

Veri Toplama ve Kalite Değerlendirme

Seçilen çalışmalardan şu veriler toplandı: Çalışmanın ilk yazarı, yayın yılı, ülke, müdahale, cinsiyet, örneklem büyüklüğü, ortalama yaş, kross klemp süresi, kardiyopleji solüsyonunun sıcaklığı, yeniden dozlama aralığı, veriliş yolu, kalp ameliyatı türü, perioperatif mortalite, atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, felç, revizyon, yoğun bakımda kalış ve hastanede kalış.

RKÇ'lerin metodolojik kalitesi, aşağıdaki öğeleri değerlendiren Cochrane önyargı riski aracına (11, 12) dayalı olarak değerlendirildi: Rastgele dizi oluşturma, tahsis sırasının gizlenmesi, katılımcıların körleştirilmesi, sonuç değerlendirmesinin körleştirilmesi, eksik sonuç verileri ve seçici raporlama.

Kardiyopleji Türlerinin Ağ Meta-Analizi

Geçişlilik varsayımı (13, 14), yayın sıklığı, kross klemp süresi, cinsiyet ve ortalama yaşa göre çalışmalar arasındaki dağılımı karşılaştırılarak değerlendirildi. Ortalamalar, *t* testi kullanılarak ikili olarak ve varyans analizi (ANOVA) kullanılarak genel gruplar arasında karşılaştırıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi. Birleştirilmiş sonuçlar, sürekli sonuçlar için ortalama fark (OF) veya ikili sonuçlar için risk oranı (RO) ve karşılık gelen %95 güven aralıkları (GA) cinsinden rapor edildi.

Meta-analiz için rastgele etki modeli kullanıldı. Veriler kümülatif sıralama olasılıkları (SUCRA) eğrisi altındaki yüzeylerine göre sıralandı (15). Sıralamada daha yüksek puan, verilen tedavinin en büyük faydayı sağlama olasılığının daha yüksek olduğu anlamına geliyordu. Meta-analiz, RKÇ'lerden veya yalnızca kohort çalışmalarından elde edilen veriler kullanılarak tüm sonuçlar için tekrarlandı.

Kardiyopleji türlerinin doğrudan ikili meta-analizi yapıldı ve sonuçlar, karşılık gelen %95 GA'larla birlikte RO ve OF açısından rapor edildi. Birleştirilmiş verilerin heterojenliği Cochrane Q testi ve I² istatistiği kullanılarak değerlendirildi (16). Heterojenliğin olmadığını belirtmek için Q testinde $p > 0.1$ alınmıştır. Veriler, $p > 0.1$ olduğunda Mantel-Haenszel sabit etki modeli kullanılarak meta-analiz edildi, aksi halde rastgele etki modeli kullanılarak analiz edildi. Doğrudan ve dolaylı kanıtlar arasındaki tutarlılık, $p < 0.05$ 'in tutarsızlığa işaret ettiği kabul edilen düğüm bölme analizi kullanılarak değerlendirildi (17).

BULGULAR

Arama Stratejisi

Elektronik literatür taraması PubMed ve Embase'den toplam 540 makale alındı, 356'sı başlıklarına veya özetlerine göre hariç tutuldu. İlgili makalelerdeki referans listelerinin manuel olarak aranması, 33 çalışma daha tespit etti. 184 çalışmanın tam metni incelendikten sonra, toplam 19.825 hastayı kapsayan 18 RKÇ ve 49 gözlemsel kohort çalışmasını içeren 67'si ele alındı. Her çalışma aşağıdaki kardiyopleji türlerinden (BC, HTK, DN ve St. Thomas) bir veya daha fazlasını içeriyordu.

Yetişkin Hastalar İçin Bulgular

67 çalışmanın 55'i, ortalama yaş 40 ila 75 arasında olan ve çoğunluğu erkek (%65) olan 18.191 hastayı kapsayan yetişkin çalışmalarıydı. Çalışma başına örneklem büyüklüğü 40 ila

2.108 hasta (medyan, 154) arasında değişiyordu. Kross klemp süresi 33 ila 161 dakika arasında değişiyordu. BC en sık görülen kardiyopleji tipi idi. Potansiyel etki değiştiriciler, denemeler boyunca geçişlilik gösterdi. Katılımcılar, dört kardiyopleji türünün tümü için kross klemp süresi, erkek oranı ve ortalama yaş açısından benzerdi.

Perioperatif Mortalite

Yetişkinleri kapsayan denemeler çoğunlukla BC ile DN (30 deneme, 10.001 hasta) veya HTK (6 deneme, 5.010 hasta, Tablo 1) ile ikili karşılaştırmalar gerçekleştirildi. Perioperatif mortalite riski BC (RO 1.73, %95 GA 1.22, 2.79) ve HTK (RO 1.89, %95 GA 1.10, 3.52) için DN'ye göre anlamlı derecede yüksekti. Buna karşılık, ölüm riski HTK için BC ile benzerdi (RO 1.09, %95 GA 0.67, 1.69).

Tablo 1. İki Tip Kardiyoplejiyi Doğrudan Karşılaştıran Çalışmaların Meta-Analizleri

Hasta Grubu	Sonuçlar	Karşılaştırma	Çalışma	Vaka Sayısı	1. Durum	2. Durum	RO/OF (95% GA)	P değeri	I ²
Yetişkin Hasta	Perioperatif Mortalite	DN, BC	30	10.001	90/4.744	114/5.255	0.86 (0.65,1.15)	0.94	0
		DN, HTK	1	175	1/87	0/86	2.81 (0.12,68.07)	-	-
		DN, St. Thomas	5	622	3/301	6/309	0.56 (0.18, 1.91)	0.94	0
		HTK, BC	6	5.010	77/1.670	110/3.349	1.20 (0.91, 1.61)	0.35	0.08
		HTK, St. Thomas	2	292	7/169	4/133	1.11 (0.34, 3.66)	-	-
	Atriyal Fibrilasyon	DN, BC	25	5.998	793/3.019	712/2.938	1.01 (1.00, 1.13)	0.13	0.22
		DN, HTK	1	182	8/94	4/88	1.86 (0.56, 6.01)	-	-
		DN, St. Thomas	3	1.286	81/490	124/796	1.06 (0.81, 1.37)	0.81	0
		HTK, BC	4	743	91/361	121/380	0.71 (0.58, 0.90)	0.96	0
		HTK, St. Thomas	1	104	11/54	14/50	0.70 (0.35, 1.43)	-	-
	Böbrek Yetmezliği	DN, BC	17	4.694	110/2.325	129/2.369	0.88 (0.70, 1.10)	0.95	0
		DN, St. Thomas	1	200	2/102	3/101	0.67 (0.11, 3.90)	-	-
		HTK, St. Thomas	5	4.504	71/1.422	215/3.046	0.92 (0.70, 1.13)	0.2	0.33
	Felç	DN, BC	24	6.332	59/3.116	52/3.216	1.17 (0.80, 1.71)	0.95	0
		DN, St. Thomas	1	132	0/66	1/66	0.32 (0.01, 8.01)	-	-
		HTK, BC	3	4.134	32/1.243	57/2.861	1.22 (0.74, 1.93)	0.54	0
		HTK, St. Thomas	1	104	0/52	0/54	-	-	-
	IABP	DN, BC	11	3.881	91/1.966	94/1.875	1.03 (0.75, 1.33)	0.42	0
DN, HTK		1	182	8/84	5/87	1.50 (0.50, 4.31)	-	-	
DN, St. Thomas		2	300	4/150	6/140	0.67 (0.27, 2.29)	0.60	0	

	Yoğun Bakımda Kalış	HTK, BC	5	4.649	51/1.471	73/3.168	0.86 (0.61, 1.25)	1.1	0	
		HTK, St. Thomas	1		5/115	2/73	1.58 (0.31, 7.5)	-	-	
		DN, BC	23	4.376	2.079	2.297	2.82 (-0.42, 6.06)	<0.01	0.72	
		DN, HTK	2	222	114	107	-0.57 (-2.34, 1.3)	<0.01	0.90	
		DN, St. Thomas	5	1.581	649	933	-2.40 (-5.68, 0.85)	0.072	0.52	
		HTK, BC	7	1.409	695	710	-0.56 (-2.33, 1.15)	0.07	0.45	
		HTK, St. Thomas	1	104	54	50	-14.40 (-43.2,16.24)	-	-	
	Hastahane Kalış	DN, BC	22	4.676	2.380	2.300	0.15 (-0.06, 0.39)	<0.01	0.46	
		DN, HTK	1	182	93	87	0.61 (0.32, 0.88)	0.04	-	
		DN, St. Thomas	4	631	324	303	-0.04 (-0.76, 0.74)	<0.01	0.85	
		HTK, BC	5	1.244	615	634	-0.36 (-0.77, 0.05)	0.04	0.64	
	Çocuk Hasta	Perioperatif Mortalite	DN, BC	2	281	2/136	6/143	0.35 (0.07, 1.71)	0.44	0
			DN, HTK	1	100	1/50	1/50	1.00 (0.07, 15.51)	-	-
			DN, St. Thomas	2	620	14/311	19/310	0.70 (0.35, 1.33)	0.33	0
HTK, BC			3	313	7/145	8/168	1.06 (0.44, 2.67)	0.27	0.23	
HTK, St. Thomas			1	101	2/71	4/25	0.17 (0.03, 0.85)	-	-	
Yoğun Bakımda Kalış		DN, BC	1	56	30	25	9.60 (-20.3, 39.52)	-	-	
		DN, HTK	1	100	50	51	-4.76 (-11.2, 1.61)	-	-	
		DN, St. Thomas	5	839	421	416	-2.71 (-39.7, 34.1)	<0.01	0.82	
		HTK, BC	2	263	121	144	25.88 (-18.3, 70.1)	0.08	0.65	
		HTK, St. Thomas	1	101	77	25	-242.40 (-276.4,-208.3)	-	-	
Hastahane Kalış		DN, BC	2	281	135	143	-0.52 (-4.30, 3.26)	0.83	0	
		DN, HTK	1	100	52	50	-0.73 (-1.14,-0.31)	-	-	
		DN, St. Thomas	3	680	340	340	-0.53 (-2.92, 1.85)	0.02	0.75	
		HTK, BC	2	263	120	143	-0.27 (-2.70, 2.15)	0.43	0	
	HTK, St. Thomas	1	101	75	26	-11.50 (-13.09,-9.91)	-	-		

DN: Del Nido Kardiyopleji, BC: Kan Kardiyoplejisi (Blood Cardioplegia), HTK: Histidin-triptofan-ketoglutarat, St. Thomas: St. Thomas Kardiyoplejisi.

Doğrudan ve dolaylı karşılaştırmalara dayanan SUCRA sıralamasında St. Thomas'a daha yüksek bir sıralama verildi. Ancak ağ meta-analiz, geniş GA'lara sahip, anlamlı olmayan

RO'lar ile sonuçlandı. St. Thomas ve DN, RO 0.91, %95 GA 0.36, 2.23; St. Thomas ve BC, RO 0.52, %95 GA 0.19, 1.29; St. Thomas ve HTK, RO 0.48, %95 GA 0.18, 1.20.

Kardiyopleji türlerinin ikili meta-analizi anlamlı bir farklılık ortaya çıkarmadı (Tablo 1). Bu ikili karşılaştırmalardaki havuzlanmış veriler, I^2 'nin %0 ila 9 arasında değiştiği düşük heterojenlik gösterdi.

Atriyal Fibrilasyon

5.998 hastayı kapsayan yirmi beş çalışma, bu sonuç için DN'yi BC ile karşılaştırdı (Tablo 1). Bu ağ meta-analiz'de atriyal fibrilasyon riski BC (RO 1.41, %95 GA 1.09, 1.86) ve DN (RO 1.51, %95 GA 1.15, 2.03) için HTK'ya göre anlamlı derecede yüksekti. Risk St. Thomas, BC ve DN arasında benzerdi.

İkili meta-analiz, DN için atriyal fibrilasyon riskinin BC'ye göre anlamlı derecede daha yüksek olduğunu gösterdi (RO 1.01, %95 GA 1.00, 1.13; $I^2 = %22$; 25 çalışma, 5.998 hasta) meta-analiz ile tutarlı olarak HTK, BC'ye göre daha düşük riskle ilişkilendirildi (RO 0.71, %95 GA 0.58, 0.90; $I^2 = %0$; çalışma, 743 hasta; Tablo 1).

Diğer Bulgular

Diğer sonuçların çoğunda, denemeler DN'yi BC ile karşılaştırdı. Böbrek yetmezliği, 4.694 hastayı kapsayan 17 çalışma; felç, 6.332 hastayı kapsayan 24 çalışma; IABP, 3.881 hastayı kapsayan 11 çalışma; yoğun bakımda kalış, 4.376 hastayı kapsayan 23 çalışma ve hastanede kalış süresi, 4.676 hastayı kapsayan 22 araştırma belirlenmiştir. Ağ meta-analiz'de SUCRA sıralamaları, farklı sonuçlar açısından kardiyopleji türleri arasında farklılık gösteriyordu. Bununla birlikte, dört tip; böbrek yetmezliği, felç, IABP, revizyon veya yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalış süresi riski açısından anlamlı farklılık göstermedi (Tablo 1).

İkili meta-analiz, DN'nin HTK'ya göre daha uzun hastanede kalış süresiyle ilişkili olduğunu gösterdi (MD 0.61, %95 GA 0.32, 0.88; 1 çalışma, 182 hasta). Böbrek yetmezliği, felç, IABP, revizyon veya yoğun bakımda kalış süresinin ikili karşılaştırmalarında anlamlı bir fark gözlenmedi (Tablo 1).

Alt Grup Analizi

Yalnızca RKÇ'lardan ağ meta-analiz için, perioperatif mortalite, atriyal fibrilasyon, böbrek yetmezliği, yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalış süresinde anlamlı bir fark gözlenmedi. Diğer sonuçlar veri eksikliği nedeniyle analiz edilemedi. Yalnızca kohort çalışmalarından oluşan NMA için, perioperatif mortalite riski BC (RO 1.71, %95 GA 1.19, 2.80) ve HTK (RO 1.97, %95 GA 1.12, 3.91) için DN'ye göre anlamlı derecede yüksekti. DN, HTK'ya göre daha yüksek atriyal fibrilasyon riski gösterdi (RO 1.48, %95 GA 1.01, 2.23). Bu sonuçlar tüm çalışmaların ağ meta-analizi ile tutarlıydı. Diğer ikincil sonuçlarda anlamlı bir fark gözlenmedi.

Pediyatrik Hastalar İçin Bulgular

On iki çalışma, ortalama yaşları 18.6 gün ila 8.7 yıl arasında değişen 1.634 pediyatrik hastayı içeriyordu. Örneklem büyüklüğü 50 ila 500 hasta (medyan, 101) arasında değişiyordu ve bunların %53'u erkekti. Kross klemp süresi 48 ila 165 dakika arasında değişiyordu. Potansiyel etki değiştiriciler, denemeler boyunca yüksek geçişlilik gösterdi.

Perioperatif Mortalite

Ağ meta-analiz'deki doğrudan ve dolaylı karşılaştırmaların sentezi, dört kardiyopleji tipinin mortalite riskinde anlamlı farklılık göstermediğini gösterdi. Dolaylı karşılaştırmaların yüksek oranı, geniş GA'lara sahip, anlamlı olmayan RO'lere yol açtı. HTK ve DN, RO 0.72, %95 GA 0.13, 3.49; HTK ve St. Thomas, RO 0.53, %95 GA 0.09, 3.10; HTK ve BC, RO 0.36, %95 GA 0.07, 1.29. Bununla birlikte HTK'nın SUCRA değeri daha yüksekti. Bir çalışmanın ikili meta-analizi, HTK ile mortalite riskinin St. Thomas'a göre anlamlı derecede düşük olduğunu gösterdi (RO 0.17, %95 GA 0.03, 0.85, 101 hasta; Tablo 1).

Yoğun Bakım ve Hastanede Kalış

Ağ meta-analiz, dört kardiyopleji türü arasında yoğun bakımda kalış veya hastanede kalış açısından anlamlı bir fark olmadığını belirtti. Bununla birlikte, yoğun bakımda daha kısa kalış süresi ve hastanede kalış süresi açısından SUCRA, HTK'yı birinci, St. Thomas'ı ise sonuncu olarak sıraladı. Diğer sonuçlar veri eksikliği nedeniyle analiz edilemedi. 101 hastayı içeren bir çalışmanın ikili meta-analizi, HTK'nin anlamlı derecede daha kısa yoğun bakımda kalış süresi (%95 GA 276.4, 208.3) ve hastanede kalış süresi (%95 GA 13.09, 9.91) ile ilişkili olduğunu gösterdi. Başka bir çalışma, DN'nin HTK'ya göre önemli ölçüde daha kısa hastanede kalış süresiyle ilişkili olduğunu gösterdi (%95 GA 1.14, 0.31, Tablo 1).

Alt Grup Analizi

Yalnızca RKÇ'lerden oluşan ağ meta-analiz için, perioperatif mortalite riski BC için (RO 7.54, %95 GA 1.13, 96.04) HTK'ya göre anlamlı derecede yüksekti. Bu sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır çünkü yalnızca BC, DN ve HTK doğrudan karşılaştırılmıştır ve GA'lar son derece geniştir. Yoğun bakımda kalma süresi ve hastanede kalış süresi, dört kardiyopleji türü arasında farklılık göstermedi. Yalnızca kohort çalışmalarının ağ meta-analizi için perioperatif mortalite, yoğun bakım ünitesinde veya hastanede kalış süresinde anlamlı bir fark gözlenmedi.

Ağ Tutarlılığı

Düğüm bölme analizi, DN ve HTK ile St. Thomas için yoğun bakımda kalış sürelerinin karşılaştırılması dışında, pediatrik hastalardaki sonuçlara ilişkin doğrudan ve dolaylı kanıtlar arasında anlamlı bir anlaşmazlık tespit etmedi ($p < 0.05$). Her sonuç için 10'dan az çalışma bir araya toplandığından pediatrik araştırmalar için huni grafikleri oluşturulmadı.

TARTIŞMA

İdeal olarak kardiyopleji hızlı diyastolik durma sağlamalı ve tatmin edici miyokardiyal koruma, geri dönüşlülük ve düşük toksisite göstermelidir (2). Kimyasal kalp durması kavramının ilk kez 1950'lerde önerilmesinden bu yana (24), farklı kardiyopleji türleri geliştirilmiş ve karşılaştırılmıştır, ancak farklı türdeki kalp cerrahisi hastaları için hangi türlerin en uygun olduğu açık değildir. Sistemik incelemeler ve meta-analizler çelişkili sonuçlara varmıştır (25–30). Bildiğimiz kadarıyla mevcut meta-analiz, hem HTK hem de BC'nin yetişkin hastalarda DN'ye göre daha yüksek perioperatif mortalite riski ile ilişkili olabileceğine dair ilk göstergeyi sunmaktadır. Ancak çocuklarda HTK, perioperatif mortalite, yoğun bakımda kalış süresi ve hastanede kalış açısından diğer üç kardiyopleji tipinden daha faydalı olabilir, ancak dört tip arasındaki farklar analizlerimizde istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. Bu çalışma, kalp ameliyatı geçiren yetişkin ve pediatrik hastalar için kardiyopleji seçimine rehberlik etmeye yardımcı olabilir.

Yetişkin hastalar üzerinde yapılan önceki meta-analizler, farklı kardiyopleji türleri için karşılaştırılabilir mortalite riski bildirmişti, ancak analizler, farklı türlerin benzer olumsuz kardiyak olay riski ile ilişkili olup olmadığı konusunda farklılık gösteriyordu. Örneğin, bir çalışma (27), kristalloid kardiyoplejiye kıyasla BC'nin daha düşük düşük çıkış sendromu riski ve kreatin kinaz-miyokard bandında erken artışla ilişkili olduğu ancak benzer miyokard enfarktüsü riskiyle ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (27). Başka bir çalışmada (30), BC'de perioperatif MI insidansının kristalloid kardiyoplejiye göre daha düşük olduğu, ancak diğer kardiyak olayların benzer insidansları olduğu bildirildi. Bir meta-analiz (29) BC ve kristalloid kardiyopleji arasında LOS veya MI açısından hiçbir fark bulamadı. Örneklem büyüklüğünün yanı sıra hastalar arasındaki risk faktörleri ve genellikle belirtilmeyen kristalloid kardiyopleji tipindeki potansiyel farklılıklar nedeniyle önceki çalışmaları birbiriyle veya mevcut çalışmayla karşılaştırmak zordur.

Çalışmada yetişkin kalp cerrahisinde yedi tip kardiyoplejiden oluşan ağ meta-analizi'nin ötesine geçiyor (31). 19 Ekim 2020'ye kadar alınan çalışmalara dayanan bu analiz, birincil sonucu miyokard hasarı belirteçlerinin serum konsantrasyonları olarak tanımladı. Karşılaştırmalar çoğunlukla soğuk, sıcak veya sıcak terminal BC ve/veya kristalloid kardiyoplejiyi içeriyordu, ancak St. Thomas veya HTK'da yeterli değildi. Bu analiz, yedi kardiyopleji türü arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirdi ancak bu, dâhil edilen çalışmaların küçük örneklerini yansıtıyor olabilir. Mevcut meta-analiz, perioperatif mortalitenin birincil sonucu açısından dört kardiyopleji tipini karşılaştırmak için 30 Kasım 2021'e kadar yayınlanan verilerden yararlanmıştır.

Aslında mevcut meta-analiz, iyi tanımlanmış dört kardiyopleji türü arasındaki sonuçların belki de en ayrıntılı karşılaştırmasını sağlamak için geniş bir örneklemden yararlanmaktadır. NMA, yetişkin hastalar arasında DN'nin HTK veya BC'ye göre daha düşük perioperatif mortalite riski ile ilişkili olabileceğini gösterdi. Öte yandan HTK, DN ve BC'ye göre daha düşük atriyal fibrilasyon riskiyle ilişkili olabilir. İkili meta-analiz ayrıca HTK'da atriyal fibrilasyon riskinin BC'ye göre daha düşük olduğunu ortaya koydu. Ancak ağ meta-analiz ve ikili meta-analiz, atriyal fibrilasyon açısından DN'nin HTK veya BC ile nasıl karşılaştırılacağı konusunda hemfikir değildi. DN, miyokardiyal aerobik metabolizma için oksijenin yanı sıra düşük seviyelerde kalsiyum iyonu ve az sayıda lökosit sağlayan BC'nin seyreltilmiş bir varyasyonudur. Bu, aşırı kalsiyum yükünü ve lökosit kaynaklı inflamasyonu hafifletebilir. Bir yandan, HTK'da uzamış aralıklı miyokard perfüzyonu miyokard iskemi hasarlarını ağırlaştırabilir; Öte yandan, HTK'daki perfüzyon çözümleri ATP üreten glikolizi destekleyebilir ve asidozu nötralize edebilir. Sonuç olarak, atriyal kas HTK sırasında çok az oksijen tüketir ve bu da atriyal fibrilasyon riskini azaltabilir.

Sonuçların önceki meta-analizine benzer şekilde (28), ağ meta-analizimiz ayrıca pediatrik kalp cerrahisinde mortalite, yoğun bakımda kalış süresi veya hastanede kalış açısından kan veya kristalloid kardiyopleji tipleri arasında hiçbir fark olmadığını gösterdi. Bununla birlikte, yalnızca RKC'leri içeren meta-analiz'de HTK, çocuklar için BC'ye göre önemli ölçüde daha düşük ölüm riskiyle ilişkilendirildi. Bu tutarsızlık, olgunlaşmamış ve yetişkin miyokard arasındaki anatomik, fonksiyonel ve metabolik farklılıkları yansıtıyor olabilir; bu da pediatrik kalbi iskemiye yetişkin kalbine göre daha dirençli hale getirir (33). Miyokarddaki ATP'nin %90'a kadarı yetişkinlerde yağ asitlerinin oksidasyonu yoluyla, çocuklarda ise glikozun oksidasyonu yoluyla üretilir (34). HTK'daki triptofan ve ketoglutarik asit, iskemi sırasında miyokardiyal glikolizi artırır ve iki enerji üreten yol (35) yüksek hücre içi ATP seviyelerini korur; bu, pediatrik kalp cerrahisindeki üstün performansını açıklayabilir. Aynı zamanda HTK'daki kalsiyum eksikliği, pediatrik miyokardın yetişkin miyokardından daha duyarlı olduğu iskemi/reperfüzyon sırasında hücre içi kalsiyum yüklenmesini hafifletebilir (36). Öte

yandan HTK, pediatrik hastalarda postoperatif nöbetlere yol açabilen hiponatremiyi indükleyebilir (35). Meta-analizi'mizde az sayıda pediatrik çalışmada bu komplikasyona ilişkin veriler rapor edilmiştir, bu nedenle HTK ve pediatrik kardiyak koruma konusunda daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmanın Sınırlılıkları

Öncelikle meta-analizi'mizi RKÇ'lerle sınırlandırılmadı çünkü yüksek kaliteli gözlemsel kohort çalışmaları ekleyerek genel örnekleme artırmanın kanıt düzeyini artırabileceği düşünüldü. Farklı çalışma türlerinin etkilerini değerlendirmek için meta-analiz, yalnızca RKÇ'lerden veya kohort çalışmalarından elde edilen verilere dayanarak yeniden analiz edildi. Bununla birlikte, yetişkinler üzerinde yapılan kohort çalışmalarında, St. Thomas alan hastaların ortalama yaşı HTK alanlara göre önemli ölçüde daha gençti. Ek olarak, yetişkinlere yönelik RKÇ'ler arasında St. Thomas alan erkek hastaların oranı, BC veya HTK alanlardan önemli ölçüde farklıydı. Bu nedenle alt grup analizlerinden elde ettiğimiz sonuçlar dikkatle yorumlanmalıdır.

İkincisi, her kardiyopleji türü için havuzlanmış örneklerin boyutu, BC için 50 denemede 9.433 hastadan ve DN için 51 denemede 6.465 hastadan, HTK için 19 denemede 2.325 hastaya veya St. Thomas için 15 denemede 1.602 hastaya kadar geniş bir aralıkta değişiyordu. Bu değişiklik, özellikle St. Thomas'ı kapsayan karşılaştırmalarımızı daha az güvenilir hale getirebilir.

Üçüncüsü, ağ meta-analiz istatistiksel tutarlılık göstermiş olsa da, etki değiştiricilerdeki dengesizliklerin ve dolayısıyla artık kafa karıştırıcı yanlılığın varlığını tamamen dışlayamayız. Bu tür değiştiriciler ameliyatın karmaşıklığını, anestezi yöntemini, kalp hastalığının tipini ve kapsamını ve genel miyokardiyal koruma stratejisini içerebilir (37). Bu değiştiricilerdeki farklılıklar, meta-analizimiz ile ikili meta-analizimiz arasındaki farkları açıklamaya yardımcı olabilir. EuroSCORE kalp ameliyatı riskini değerlendirebilir (38), ancak çoğu çalışmada hasta düzeyinde rapor edilmediğinden bu skoru kardiyopleji türleri arasında karşılaştırılmadı. Kalp cerrahisinde farklı kardiyopleji türlerinin yarar-risk profillerini tanımlamak için meta-analizden elde edilecek daha fazla kanıt ihtiyaç vardır.

Dördüncüsü, bu çalışmagöreceli olarak az sayıda pediatrik çalışma içeriyordu ve bu da yaş veya siyanotik farklılıklara dayalı alt grup analizlerinin yapılmasını engelliyor. Bu tür analizler, hangi tip kardiyoplejinin pediatrik hastalarda daha iyi miyokardiyal koruma sağladığını belirlemek açısından önemlidir.

Son olarak, yalnızca iki araştırma veri tabanını ve İngilizce yayınlanan çalışmalar değerlendirildi. Ayrıca 2005'ten itibaren çalışmalara başlandı, çünkü o yıldan önce çoğu çalışma yalnızca BC ve kristalloid kardiyoplejiyi karşılaştırmaya odaklanmıştı (27). Bu, seçim yanlılığı riskini artırabilir. Bununla birlikte, potansiyel etki değiştiricilerin geçişliliğinde önemli yayın yanlılığı veya yanlılığı olduğuna dair kanıt bulunamadı.

SONUÇ

Kalp cerrahisi sırasında yaygın olarak kullanılan dört tip kardiyoplejiden oluşan bu ağ meta-analiz, yetişkin hastalarda DN'nin HTK ve BC'ye göre daha düşük perioperatif mortalite ile ilişkili olabileceğini, HTK'nın ise DN ve BC'ye göre daha düşük atriyal fibrilasyon riski ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Kalp cerrahisinde farklı kardiyopleji türleri için fayda-risk profillerini tam olarak tanımlamak için geniş, çok merkezli RKÇ'lere ihtiyaç vardır.

Finansman: Bu araştırmayla ilgili özel bir finansman bulunmamaktadır.

Çıkar Çatışması: Bu makalenin yazımında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Yazar Katkıları

Çalışma Konsepti / Tasarımı	: BA, MZB, EE
Veri toplama	: BA, MZB, EE
Veri Analizi / Yorumlanması	: BA, MZB, EE
Taslak Yazımı	: BA, MZB, EE
Teknik Destek / Malzeme Desteği	: BA, MZB, EE
İçeriğin eleştirel incelemesi	: BA, MZB, EE
Literatür Taraması	: BA, MZB, EE

KAYNAKLAR

1. Lazar HL. Commentary: the role of del nido cardioplegia in adult cardiac surgery: the jury is stillout. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 2021;162:523–525.
2. Chambers DJ, Fallouh HB. Cardioplegia and cardiac surgery: pharmacological arrest and cardio protection during global ischemia and reperfusion. Pharmacol.Therapeut. 2010; 127:41–52.
3. Gambardella I, Gaudino MFL, Antoniou GA, et al. Single- versus multidose cardioplegia in adult cardiac surgery patients: a meta-analysis. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 2020;1:1195–1202.
4. Maruyama Y, Chambers DJ, Ochi M. Futureperspective of cardioplegic protection in cardiac surgery. J.Nippon Med.Sch. 2013;80:328–341.
5. Edelman JJ, Seco M, Dunne B, et al. Custodiol for myocardial protection and preservation: a systematic review. Ann.CardiThorac.Surg. 2013;6:717–728.
6. Matte GS, del Nido PJ. History and use of del Nido cardioplegia solution at boston children's hospital. J.Extra Corpor. Technol. 2012;44:98–103.
7. Allen BS. Pediatric myocardial protection: where do westand? J.Thorac Cardiovasc. Surg. 2004;128:11–13.
8. Rouse B, Chaimani A, Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians. Intern.Emerg.Med. 2017;12:103–111.
9. Hutton B, Salanti G, Caldwell DM, et al. The PRISMA extension statement for reporting of systematic reviews incorporating network meta-analyses of health care interventions: check list and explanations. Ann.Intern.Med. 2015;162:777–784.
10. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. meta-analysis of observational studies in epidemiology (MOOSE) group. JAMA. 2000;283:2008–2012.
11. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. John Wiley&Sons. 2019.
12. Wan X, Wang W, Liu J, et al. Estimating the samplemean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. BMC Med. Res. Methodol. 2014; 14:135.
13. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-Analyses. In Oxford. 2000.
14. Salanti G, Del Giovane C, Chaimani A, et al. Evaluating the quality of evidence from a network meta-analysis. Plos One. 2014;9:e99682.
15. Chaimani A, Higgins JP, Mavridis D, et al. Graphical tools for network meta-analysis in STATA. Plos One. 2013;8:e76654.
16. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta- analyses. BMJ. 2003;327:557-560.
17. Dias S, Welton NJ, Caldwell DM, et al. Checking consistency in mixed treatment comparison meta-analysis. Stat Med. 2010;29:932–944.

18. Valkenhoef GV, Kuiper J. Gemtc: Network Meta-Analysis Using Bayesian Methods. Evidence Synthesis for Decision Making in Healthcare. 2015.
19. Plummer M, Stukalov A. Rjags: Bayesian Graphical Models Using MCMC. R package version. 2016. p:4.
20. Harrer M, Cuijpers P, Furukawa TA, et al. Doing Meta-Analysis With R: A Hands-on Guide. 2019.
21. Wickham H. Elegant Graphics for Data Analysis. Media. 2009. p:35.
22. Béliveau A, Boyne DJ, Slater J, et al. BUGSnet: an R package to facilitate the conduct and reporting of Bayesian network meta-analyses. BMC Med. Res. Methodol. 2019;19:1–13.
23. Rücker G, Schwarzer G, Krahn U, et al. Netmeta: Network Meta-Analysis Using Frequentist Methods. R package Version. 2019;1(2):1.
24. Gerbode F, Melrose D. The use of potassium arrest in open cardiac surgery. Am. J. Surg. 1958;96:221–7.
25. Barner HB. Blood cardioplegia: a review and comparison with crystalloid cardioplegia. Ann. Thorac Surg. 1991;52:1354–67.
26. Fang Y, Long C, Lou S, et al. Blood versus crystalloid cardioplegia for pediatric cardiac surgery: a meta-analysis. Perfusion. 2015;30:529–36.
27. Guru V, Omura J, Alghamdi AA, et al. Is blood cardioplegia superior to crystalloid cardioplegia? a meta-analysis of randomized clinical trials. Circulation. 2006;114:1331–8.
28. Mylonas KS, Tzani A, Metaxas P, et al. Blood versus crystalloid cardioplegia in pediatric cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. Pediatr Cardiol. 2017;38:1527–1539.
29. Sa MP, Rueda FG, Ferraz PE, et al. Is there any difference between blood and crystalloid cardioplegia for myocardial protection during cardiac surgery? a meta-analysis of 5576 patients from 36 randomized trials. Perfusion. 2012;27:535–546.
30. Zeng J, He W, Qu Z, et al. Cold blood versus crystalloid cardioplegia for myocardial protection in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled studies. J. Cardiothorac Vasc. Anesth. 2014;28:674–681.
31. Zhou K, Zhang X, Li D, et al. Myocardial protection with different cardioplegia in adult cardiac surgery: a network meta-analysis. Heart Lung Circ. 2022;31:420–429.
32. Gebhard MM, Preusse CJ, Schnabel PA, et al. Different effects of cardioplegic solution HTK during single or intermittent administration. Thorac Cardiovasc. Surg. 1984;32:271–276.
33. Imura H, Caputo M, Parry A, et al. Age-dependent and hypoxia-related differences in myocardial protection during pediatric open heart surgery. Circulation. 2001;103:1551–1556.
34. Doenst T, Schlensak C, Beyersdorf F. Cardioplegia in pediatric cardiac surgery: do we believe in magic? Ann. Thorac Surg. 2003;75:1668–1677.
35. Turner II, Ruzmetov M, Niu J, et al. Scavenging right atrial Bretschneider histidine- tryptophan-ketoglutarate cardioplegia: impact on hyponatremia and seizures in pediatric cardiac surgery patients. J. Thorac Cardiovasc. Surg. 2021;162:228–237.
36. O'Brien JD, Howlett SE, Burton HJ, et al. Pediatric cardioplegia strategy results in enhanced calcium metabolism and lower serum troponin T. Ann. Thorac Surg. 2009;87:1517–1523.
37. Jansen JP, Naci H. Is network meta-analysis as valid as standard pairwise meta-analysis? it all depends on the distribution of effect modifiers. BMC Med. 2013;11:159.
38. Nashef SA, Roques F, Michel P, et al. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). Eur. J. Cardiothorac Surg. 1999;16:9–13.