

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

EXTRAKORPOREAL DOLAŞIMDA TEK VE ÇİFT REZERVUARLI
OKSİJENATÖR KULLANIMININ ENFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE
ETKİLERİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ALPER ÇALIŞAL

BOLU-2010

T.C
ABANT İZZET BAYSAL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

EXTRAKORPOREAL DOLAŞIMDA TEK VE ÇİFT REZERVUARLI
OKSİJENATÖR KULLANIMININ ENFLAMATUAR YANIT ÜZERİNE
ETKİLERİ

KALP VE DAMAR CERRAHİSİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET ALPER ÇALIŞAL

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. BAHADIR DAĞLAR

BOLU-2010

TEŞEKKÜR

İçinde bulunduğu vaziyetin imkân ve şeraitini düşünmeden vazifeye atılan ve bize özgür bir ülke armağan eden Mustafa Kemal Atatürk’e,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, çalışmalarımın planlaması, yürütülmesi ve değerlendirilmesinde ilgi ve yardımlarını esigemeyen, tez danışmanım ve bölüm başkanımız Sayın Prof Dr Bahadır Dağlar’a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca kliniğimiz öğretim üyesi Yrd.Doç.Dr. Onursal Buğra’ya tezimi tamamlama sürecindeki desteği için,

Değerli hocalarım; Prof Dr Cihangir Uyan, Prof Dr Bahar Kurt, Prof Dr Hayri Erkol, Yrd.Doç.Dr.H.Ali Kılıçgün ve Doç.Dr. Ahmet Oğuz Hasdemir’e,

Klinik çalışmamın yürütülmesi aşamasında yardımlarını gördüğüm A.İ.B.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri koordinatörü Sayın Prof. Dr. Akçahan Gepdiremen’e,

Fakülte dekanımız ve Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof.Dr. Hasan Koçoğlu ve öğretim üyesi Doç. Dr. Kazım Karaaslan’a,

Biyokimya Anabilimdalı öğretim üyesi Sayın Doç.Dr. Güler Buğdaycı ve Arş.Gör.Dr.Fatih Özcan’a,

A.İ.B.Ü. Eğitim fakültesi öğretim üyesi Hakan Yaman’a,

A.İ.B.Ü. Fizik Tedavi Yüksek Okulu araştırma görevlisi Nuriye Özengin’e

Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı asistanları Dr.Yavuz Selim Buharalıoğlu, Dr.Kıvılcım Ertürk ve Dr. U. T. Kürşad Korkmaz’a,

Perfüzyonistimiz Fatih Yüce’ye,

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Fatma Y.Çalışal’a

TEŞEKKÜR EDERİM.

Dr. Mehmet Alper Çalışal

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar - GRAFİKLER	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
 1. GİRİŞ	1
 2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. TARİHÇE	3
2.2. TANIMLAR	4
2.3. KARDİYOPULMONER BYPASS VE İDAMESİ	13
2.4. KARDİYOPULMONER BYPASSTAN ÇIKIŞ	19
2.5. KARDİYOPULMONER BYPASS SIRASINDAKİ ENFLAMATUAR YANIT	20
2.6. KOMPLEMAN	21
2.7. NÖTROFİLLER	24
2.8. TROMBOSİTLER	27
2.9. ANAFİLATOKSİN	28
2.10. EKSTRAKORPOREAL DOLAŞIMIN NEDEN OLDUĞU KOAGULOPATİ	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	36
3.1. Kontrol Grubu	37
3.2. Dışlama Kriterleri	38
3.3. İstatiksel Analiz	38
4. BULGULAR	39
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇ	62
7. KAYNAKLAR	63

SİMGELER VE KISALTMALAR

TNF alfa	:Tümör nekroz faktör alfa
IL-5	:İnterlökin-5
İL6	: İnterlökin 6
İL8	: İnterlökin 8
İL10	: İnterlökin 10
CRP	:C-reaktif protein
C3 ve C4	: Kompleman 3-4
PTZ	: Protrombin zamanı
aPTT	: Aktive Parsiyel tromboplastin zamanı
INR	: International Normalized Ratio
CPB	: Kardiyopulmoner Bypass
ACT	: Aktive pıhtılaşma zamanı
AKK	: Aortik kros klemp
NaHCO ₃	: Sodyum bikarbonat
CaCL ₂	: Kalsiyum klorür
PCO ₂	: Parsiyel karbondioksit basıncı
PO ₂	: Parsiyel oksijen basıncı
IgE	: İmmunglobulin E
C5b-9	: Terminal kompleman sitotoksik kompleksi
CD35	: Kompleman reseptör 1
CD46	: Membran kofaktör protein
PAF	: Trombosit aktive edici faktör
TxA ₂	: Tromboksan A ₂
PF ₄	: Trombosit faktör 4
NAF-2	: Nötrofil aktive edici faktör-2
PSGL-1	: P-selektin glikoprotein-1
ICAM-1	: İntrasellüler adezyon molekülü-1
PECAM-1	: Trombosit endotelial hücre adezyon molekülü-1
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotidfosfat

SIRS	: Tüm vücut enflamatuvar yanıt sendromu
ENA-78	: Endotelyel hücre nötrofil çekicisi
GPIIb/IIIa	: Glikoprotein 2b-3a

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1:1 Tek rezervuarlı oksijenatör	11
Şekil 2.1:2 Çift rezervuarlı oksijenatör	12
Şekil 2.6:1 Klasik ve alternatif kompleman yollarının aktivasyonları ve membran atak kompleksi (C5b-9) oluşum basamakları	22
Şekil 2.7:1 Nötrofillerin arrest ve interstisyel boşluğa transmigrasyon mekanizmaları	26
Şekil 2.10:1 Koagülasyon yolağının şematik görünümü	32

TABLOLAR

Tablo 2.3.1: CPB solüsyonuna eklenen maddeler ve amaçları	16
Tablo 4.1: Eşdeğerlik değerlendirmesi student's testi sonuçları	39
Tablo 4.2: DM ve HT'nin test edildiği ki kare testi sonuçları	39
Tablo 4.3: Tanı testlerine ait ki kare test sonuçları	40
Tablo 4.4: Cinsiyet ile ilgili ki kare sonuçları	40
Tablo 4.5: C3, C4, CRP, WBC, İl6, İl8, İl10 ve TNF alfa Ort. stand.sapma D.	41
Tablo 4.6: C3 ortalama ve standart sapma değerleri	42
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.7: C3 iki yönlü varyans analizi	43
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.8: C4 ortalama ve standart sapma değerleri	44
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.9: C4 iki yönlü varyans analizi	45
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.10 :CRP ortalama ve standart sapma değerleri	46
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.11: CRP iki yönlü varyans analizi	47
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CRP sonrası 24. saat	

Tablo 4.12: İl6 ortalama ve standart sapma değerleri	48
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.13: İl6 iki yönlü varyans analizi	49
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.14 :İl8 ortalama ve standart sapma değerleri	50
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.15: İl8 iki yönlü varyans analizi	51
(a) Heparin sonrası	
(b) postoperatif 6. saat.	
(c) postoperatif 24. saat	
Tablo 4.16: İl10 ortalama ve standart sapma değerleri	52
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.17: İl10 iki yönlü varyans analizi	53
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.18: TNF ortalama ve standart sapma değerleri	54
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	
Tablo 4.19: TNF alfa iki yönlü varyans analizi	55
(a) Heparin sonrası	
(b) CPB sonrası 6. saat	
(c) CPB sonrası 24. saat	

Tablo 4.20: WBC ortalama ve standart sapma değerleri	56
--	----

- (a) Heparin sonrası
- (b) CPB sonrası 6. saat
- (c) CPB sonrası 24. saat

Tablo 4.21: WBC iki yönlü varyans analizi	57
---	----

- (a) Heparin sonrası
- (b) CPB sonrası 6. saat
- (c) CPB sonrası 24. saat

GRAFİKLER

GRAFİK 1: C3	42
GRAFİK 2: C4	44
GRAFİK 3: CRP	46
GRAFİK 4: İİ6	48
GRAFİK 5: İİ8	50
GRAFİK 6: İİ10	52
GRAFİK 7: TNF alfa	54
GRAFİK 8: WBC	56

ÖZET

Ekstrakorporeal Dolaşımda Tek ve Çift Rezervuarlı Oksijenatör Kullanımının Enflamatuar Yanıt Üzerine Etkileri

**Dr. Mehmet Alper Çalışal, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kalp
Damar Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Uzmanlık Tezi Bolu – 2010**

Ekstrakorporeal dolaşım modern tıbbın açık kalp cerrahisine olanak sağlayan önemli bir gelişmedir. Ekstrakorporel dolaşımda kan ve kan bileşenleri endotel dışı yüzeylere temas etmektedir. Ekstrakorporeal dolaşım sonrası kardiyak, pulmoner, renal ve serebral fonksiyonlarda önemli patolojik değişiklikler ile beraber koagulopatiler gözlenmektedir. Bunlara ek olarak vücutta ateş, kapiller geçirgenlikte artış, interstisiyel sıvı birikimi ve lökositoz ile seyreden, sistemik değişiklikler oluşmaktadır.

Bu çalışma Nisan 2010- Ekim 2010 tarihleri arasında, Abant İzzet Baysal Üniversitesi, İzzet Baysal Tıp Fakültesi, Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda; CPB ile Açık kalp cerrahisi yapılan 24 hasta üzerinde standart priming solüsyonu kullanılan iki çeşit oksijenatörün, sitokinler, kompleman, CRP ve WBC seviyelerindeki değişim üzerine etkisi araştırıldı. Hastalar randomize olarak iki eşit gruba ayrıldı. Çalışma grubu (tek rezervuarlı oksijenatör kullanılan) ve Kontrol grubu (çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan) hastalarından;

(1) CPB öncesi heparin verildikten sonra,

(2) CPB sonrası 6. saat ,

(3) CPB sonrası 24. saatlerde

radiyal arter hattından kan örnekleri alındı. Kan örneklerinde TNF alfa, İL6, İL8 ve İL10 ELİSA yöntemiyle, CRP NEFELOMETRİK yöntemle, C3 ve C4 ABBOTT C8000 ve WBC (Hemogram), ABBOTT CELL-DYN 3700 ile çalışıldı.

Çalışmaya dahil edilen hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, DM ve HT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

C3, C4, CRP, İl6, İl8, İl10, TNF alfa, WBC: Pre, post 6. saat ve post 24. saat değerlerinin her iki tip oksijenatör kullanımına göre anlamlı fark bulunmamıştır.

Cerrahların tercihi ile oksijenatör seçimi konusuna ilave enflamatuvar sürecin ve tetiklenmenin engellenebilmesinin daha iyi aydınlatılabilmesi için ekstrakorporeal sirkülasyon hatları, rezervuarları, protamin-heparin kompleksi oluşumu ve reperfüzyon hasarı oluşum mekanizmalarının da modifikasyonunu içeren geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Tek rezervuarlı oksijenatör, çift rezervuarlı oksijenatör, kompleman, sitokin, TNF α , İl6, İl8, İl10, CRP, CPB, WBC

ABSTRACT

**On The Inflammatuary Effects Of Using Single and Double Reservoir
Oxygenator During Extracorporeal Circulation On Inflammatuary Response**
Dr.M. Alper Çalışal
Abant İzzet Baysal University, Faculty Of Medicine, Cardiovascular Surgery
Department
Bolu, Medical Speciality Thesis, Bolu, Turkey, 2010

Extracorporeal circulation is one of the most important invention of modern medicine which induce open heart surgery possible. In extracorporeal circulation blood and ingredients of blood contact with given solution and artificial surfaces. After extracorporeal circulation, coagulopathies and important pathological changes in cardiac, pulmonary, renal and cerebral functions. Also systemic diferentiations as fever, increased capillary permeability, increased interstitial fluid collection and leucocytosis reported.

In this study by using two different oxigenarators, we tried to search their effects on citokins, complement, CRP and WBC levels.

We studied on 24 patients who undergoing open heart surgery by CPB at Abant İzzet Baysal University, Faculty of Medicine, Department of Cardiovascular Surgery, between Apr 2010-Oct 2010. Patients divided into two groups; Studied group (single reservoir oxigenarator) and Control group (double reservoir oxigenarator). Blood samples for citokins (TNF alfa, İl6, İl8, İl10) –(ELISA Study) complement (C3, C4)- (ABBOTT C8000), CRP- (NEFELOMETRIC) and WBC (CBC) – (ABBOTT CELL- DYN) were obtained from radial arteriel line:

- (1) after intravenous heparin (3mg/kg) administration before CPB
- (2) 6 h. after CPB
- (3) 24 h. after CPB

In our study we didn't find statistically important difference between single reservoir and double reservoir groups according to age, sex, height, body weight, DM and HT.

1-C3, C4, CRP, IL6 , IL8 , IL10 , $\text{TNF}\alpha$, WBC:Pre, Post 6. and 24. h, the results were not include important difference for both reservoir groups.

Key Words: : Single reservoir oxigenator, double reservoir oxigenator, citokin, complement, IL6 , IL8 , IL10 , CRP, CPB, $\text{TNF}\alpha$, WBC

1.GİRİŞ

Ekstrakorporeal dolaşım açık kalp cerrahisinin yapılmasına imkan tanıyan modern tıbbın en önemli buluşlarından birisidir. Ekstrakorporeal dolaşımda kan ve kanın içinde bulundurduğu elemanlar yabancı madde ve yüzeylerle temas halindedir. Ekstrakorporeal dolaşım sonrası kardiyak, pulmoner, renal ve serebral fonksiyonlarda önemli patolojik değişiklikler ile belirgin koagülopatiler gözlenmiştir. Bunlara ek olarak vücutta ateş, kapiller geçirgenlikte artış, interstisiyel sıvı birikimi ve lökositoz ile seyreden sistemik belirtiler saptanmıştır (1).

Çalışmalarda ekstrakorporeal dolaşım sırasında meydana gelen kompleman sistemindeki aktivasyonun postoperatif dönemdeki birçok etkiden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (2).

CPB sonrası CRP'nin postoperatif 24 saat içinde anlamlı olarak yükseldiği bilinmektedir (3).

Kompleman aktivasyonunun biyolojik olarak aktif ürünleri postperfüzyon sendromu ile birlikte birçok etkiden sorumlu olmakla beraber inflamatuvar yanıtta tek etken değildir ve başka birçok mediatör de önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle hücre tipi veya inflamatuvar kaskatın inhibisyonu CPB'nin olumsuz etkilerini tek başına düzeltmez.

Kompleman sisteminin aktivasyonunun en önemli nedenlerinden birisi oksijenatör ve tüplerde kullanılan suni polimerlerin bu sistemdeki aktivasyonu başlatıcı etkiye sahip olmasıdır (4, 5). Heparin kaplı hatların açık kalp cerrahisi sırasında inflamatuvar cevabı ve miyokardiyal hasarı azalttığı gösterilmiştir (4).

Pompada kullanılan priming solüsyonunun içeriğinin de kompleman sistemi üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir. CPB priming sıvısının ısısının CPB'ı takiben inflamatuvar yanıt üzerine etkisi olmamaktadır. Kompleman sisteminin aktivasyonu alternatif ve klasik olmak üzere iki farklı yoldan olmaktadır. Bu iki yol C3'ün C3a ve C3b'ye ayrılması basamağında birleşmektedir. Aktivasyon sonrası C3'te düşüş olurken C3a'da hızlı bir yükselme olur. Ancak C3a çok hızlı yıkıldığı için vücuttaki miktarlarını belirlemek zordur. Ekstrakorporeal dolaşım sonrası C3 ve

C4 seviyelerinde düşme görülmektedir. Bu da kompleman sistemindeki aktivasyonu göstermektedir (6, 7).

Bu çalışmada tek rezervuarlı ve çift rezervuarlı oksijenatörlerin kullanımının kompleman, $TNF\alpha$, $IL6$, $IL8$, $IL10$ düzeylerindeki etkisi ve CRP üzerine etkisi araştırılmıştır. Tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanımının inflamatuvar yanıt üzerine olan etkileri C3, C4, CRP, $TNF\alpha$, $IL6$, $IL8$ ve $IL10$ düzeylerinde yaptığı değişiklikler WBC değerleri ölçülerek gösterilmeye çalışıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1Tarihçe

1628 - Kan dolaşımının William Harvey tarafınca ilk kez tanımlanması.

1869 - Ludwig ve Schmidt defibrine kanın gaz dolu balon içinde sallanarak ilk kez yapay olarak oksijenlendirmişlerdir.

1882-Von Schroder Bubble oksijenatörün bulunması.

1883 - Ringer kalbin K^+ ile inhibe, Ca^{+2} ile stimüle edildiğinin gösterilmesi.

1885 - Von Frey and Gruber İlk film oksijenatörün bulunması ‘respiration apparatus’.

1895 - Wilhelm Conrad Roentgen ‘Roentgen’ ışınlarının bulunması ve akabinde kalbin fluroskop ile değerlendirilmesi.

1903 - Willem Einthoven string galvanometre ile elektrokardiyografinin icadı.

1907- Rudolf Hacker köpeklerde 10 dak. süreyle kardiyak venöz oklüzyon sonrası yaşamın mümkün olabildiğini göstermiştir.

1907-Sauerbruch ve Rehn insanda kalp travmalarında 1.5 dakika süreyle inflow oklüzyon tekniğini kullanmışlardır.

1912- Alexis Carrel Vasküler dikiş teknikleri, triangulasyon methodu, köpeklerde ilk heterotopik kalp nakli gibi deneysel çalışmaları sonrasında Nobel ödülüne layık görüldü. Carrel'in hemen tüm çalışmaları cerrahi araştırma laboratuvarlarında tamamlamıştır.

1915- McLean’ın heparini bulması.

1940'lar Vladimir P. Demikhov deneysel kalp nakli, akciğer nakli, deneysel CABG(8).

Bigelow ve kontrollü hipotermi, vücut ısısında her 1 C°'lık düşme vücudun metabolik ihtiyacını %7 azaltması kanadalı cerrah tarafınca araştırılmıştır.

Philadelphia’da John Gibbon'un deneysel çalışmaları 1932’de, yanında çalıştığı Dr. Edward Churchill’in pulmoner embolektomi yaptığı bir bayan hastanın ölümüne tanıklıkla başlar. Thomas Watson ve IBM in desteği ile geliştirmiş olduğu

kalp-akciğer makinesi yardımı ile Dr. Gibbon ilk kez 6 Mayıs 1953'de geliştirmiş olduğu kalp-akciğer makinesi 18 yaşındaki Cecelia Bavolek adlı genç kızda ASD kapatarak modern açık kalp cerrahisi çağını başlattı.

Mart 1955'de Mayo Klinikte Dr. John Kirklin, Mayo-Gibbon tipi ekstrakorporeal devresi kullanarak ilk başarılı intrakardiyak onarımları başlattı.

Dr. Lillihei ve arkadaşları, köpek AKC oksijenatörleri, buble oksijenatörler ve düşük risk grubundaki hastalarda arterial kan rezervuarları gibi diğer bypass methodlarını içeren yöntemleri kullanmaya başladılar.

Dr. DeWall tarafından bubble oksijenatörler geliştirildikten sonra Lillihei ve grubu 1955 Temmuz ayından itibaren yüksek riskli hastalarda çapraz dolaşım tekniğini kullanmayı sürdürdüler ve uzun bir süre sadece bu tekniği kullandılar.

2.2 Tanımlar

Amaç: Kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan tek ve çift rezervuarlı oksijenatörün postoperatif inflamasyon yanıtı üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi

Oksijenatör:

Oksijenatör oksijen ile karbondioksitin değişiminin yapıldığı yerdir. Günümüzde Bubble ve film oksijenatörler artık kullanılmamaktadır. Membran oksijenatör kullanımdadır. Bubble oksijenatörlerde, oksijen difüzyon alanına sistemik venöz kanın içine direkt olarak verilir. Bu yöntem ile kanda binlerce küçük oksijen kabarcığı oluşur. Gaz değişikliği oluşan bu her bir kabarcığın etrafındaki ince film tabaka vasıtası ile sağlanır. Kabarcığın içine karbondioksit ve kana oksijen difüzyonu olur. Oksijen difüzyonu plazmada yavaş olduğundan birçok küçük kabarcıklar kan ile gaz arasındaki yüzey alanının efektif olarak artırılması ile oksijen değişimini yoluna koyabilir. Karbondioksitin plazmada difüzyonu oksijeninkinden 25 kat daha fazladır. daha fazla CO₂ içeren ve kandan temizlenmesi daha kolay olan büyük kabarcıklar ile CO₂ uzaklaştırılır. Piyasadaki bubble oksijenatörlerde kullanılan oksijen difüzyon levhaları karbondioksitin hızla temizlendiği ve kanın tamamen oksijen ile sature edildiği kabarcıkları (yaklaşık 36 mikrometre) üretmektedir. Kabarcıklar ile kanın surfaktanlar, çöktürücüler ve arteriel rezervuardaki filtrasyon ile ayrışmasından sonra CO₂ gaz fazına geçer. Günümüz

bubble oksijenatörleri rezervuar ve ısı değiştiriciler ile aynı unitede birleştirilmiş ve arterial pompaya karşı akım olacak şekilde yerleştirilmiştir. Bubble oksijenatörler yüksek verimlidirler ve 1 - 7 L / dak arasında değişen akım hızlarında 350 - 400 ml oksijeni kana verirken 300 - 330 ml CO₂'yi kandan temizlerler. Yüzey volümü 500 cc'den azdır(8).

Modern membran oksijenatörler 1 - 7 L / dak arasındaki akım hızlarında eşit bir verime sahiptir ve 470 ml O₂ verirken 350 ml CO₂' nin temizlenmesini sağlar. Yüzey volümü 270 - 500 cc arasındadır, oksijenatördeki karşılıklı basınç farkı ise yaklaşık 12 -15 mmHg/ L kan akımı kadardır. Bu özellikler erişkin insan akciğerinin dinlenme anındaki kardiyak output'unun olduğu andaki değerlerine benzemektedir. Bununla beraber insan akciğeri 2 mmHg /L' lik basınç farkı altında, 15 L/dak akım hızında 2 L O₂' nin kana verilmesini ve 1,6 L CO₂'nin kandan temizlenmesini gerçekteştirebilir. İnsan akciğerinin yüzey volümü yaklaşık 140cc'dir fakat kan ile gaz arası yüzey alanı yaklaşık 90 m² dir. Membran oksijenatörlerinin yüzey alanı 2 m² kadardır(8).

Membran oksijenatörlerde gaz kan ile direkt temasa girmez. Silikon kauçuk membranlar veya polipropilen micropor membran ile kan ve gaz komponentleri birbirinden ayrılır. Oksijen difüzyonu kana yüksek konsantrasyon gradienti (yaklaşık 640 mmHg) ile olur. Plasmada O₂ difüzyonunun kötü olması nedeni ile kan oksijen saturasyonunun tam hale gelebilmesi için nisbeten geniş bir alandan (2 – 5.4 m²) geçirilmelidir. Türbülans veya sekonder akımların olduğu alanlarda kana oksijen difüzyonu ve böylece oksihemoglobin saturasyonunun oluşması güçlendirilmiş olacaktır. Karbondioksit difüzyonu karşı yönde olur ve sadece sistemik venöz kandaki CO₂ (35 –50 mmHg) parsiyel basıncı ile sağlanır ve bu hız, gaz akımı ile CO₂' nin temizlenmesini sağlar. Gaz komponentinin oksijen içeriği, istenen oksijen saturasyonunun oluşmasını oksijen ve havayı karıştırarak sağlayan blenderler vasıtası ile ayarlanır. İnce kan yolları ve geniş kan – membran yüzey alanı akıma nisbeten yüksek bir direnç oluşturur, bu nedenle birçok perfüzyon sistemin de membran oksijenatörler arteriyal pompaya karşı yerleştirilirler. Isı değiştiriciler bu üniteye birleştirilmiştir. Genellikle, membran oksijenatörler tek kullanımlıktır.

Solunum ve dolaşım desteği için uzamış perfüzyonlar da sıkça kullanılan spiral halka şeklindeki oksijenatörler de silikon kauçuk membran santral bir makara çevresinde sarılmıştır. Oksijen çeperden girer ve kan yılanvari şekilde her ikisinin arasından geçer. Kan akım yolları düzensizdir ve bu türbülans akıma ve sekonder akıma neden olur. Birçok giriş ve çıkış ile ana hazneye bağlanan içi boş fiberler (120-200 mikrometre çapında) içeren hollow fiber membran oksijenatörleri bir diğer tür tasarımıdır. Oksijen fiberlerin içinden geçerken kan fiberler arasından geçer. Gaz dışında fiberler yoluyla kan da dolaşabilir ve bu nedenle sekonder akımların ve türbülansın oluşması ile oksijenasyon daha iyi olur. Polipropilen mikropor içeren fiberlerin kullanılması ile gaz değişim verimliliği arttırılabilir. Plazma yüzey gerilimi gaz embolisini engellemek için microporlar tarafından oluşturulur, fakat bu delikler gaz değişimi için difüzyon bariyerini büyük ölçüde azaltırlar.

Hem membran hem de bubble oksijenatörler kan elemanlarının aktive olmasına ve mikroemboli gelişmesine neden olurlar. Bununla beraber, proteinlerin pasif olarak yüzeye adsorbe olmasından önce ilk bir kaç dakikada hasarın oluşması daha çok kanın membran oksijenatör yüzeyi ile temasının sürmesine bağlıdır. Bubble oksijenatörler de, kanın travmaya uğraması her yeni kabarcığın kan elemanları ile reaksiyona giren yüzeyin yeni bir yabancı yüzey olması nedeni ile giderek artar. Bubble oksijenatörler çok verimli gaz değiştiricilerdir, bununla beraber mikroporlu polipropilen membranların geliştirilmesi ile membran oksijenatörlerde aynı verimi sağlarlar ve 2 - 3 saat daha uzun süren perfüzyon olsa dahi kan üzerine daha az travmaya neden olurlar.

Pompa Priming'i

$Hct (p.m) = \frac{\text{Hasta eritrosit volümü} + \text{oksijenatör eritrosit volümü}}{\text{hasta kan volümü} + \text{oksijenatör kan volümü}}$
 (oksijenatör kan volümü = donör kanı (ml) x donör Hct)

Priming volümde kan yoksa:

$Hct (p.m) = \frac{\text{ağırlık (kg)} \times f \times 1000 \times Hct (p)}{\text{Ağırlık (kg)} \times f \times 1000 \times \text{oksijenatör kan volümü}}$
 $f = 0.08$ (infant ve çocuklar)

$f = 0.065$ (12 yaş üzeri)

Oksijenatörler:

1. Bubble oksijenatör:
2. Membrane oksijenatör:
 - a. Hollow fibre
 - b. Flat sheet membrane → Cob
 - c. Silastik → Scimed → daha uzun süreli kullanılır (örn: ECMO)

Kardiyopulmoner bypass normotermik olarak da uygulanabilmesine karşın, nörolojik ve embolik komplikasyonların sık olması, flowun yüksek olması nedeniyle ve daha emniyetle çalışılabilmesi amacıyla sıklıkla hafif veya orta dereceli hipotermiyle uygulanır. $30 - 37^{\circ}\text{C}$ arasında soğutma hızı $0.7 - 1.5^{\circ}\text{C/dk}$ iken ısıtma hızı $0.2 - 0.5^{\circ}\text{C/dk}$ olmalıdır. Kan ısısıyla rektal ısı arasındaki gradiyent 10°C 'yi aşmamalıdır, zira oksijen kabarcıkları oluşumu ve hemolize sebep olur.

Hemodilüsyonun avantajları:

- 1- Daha az kullanılır
- 2- Kan hücre ve proteinlerine travma daha az olur
- 3- Plazma hemoglobin üretimi ↓
- 4- İdrar output'u artar, Na^+ , K^+ , kreatinin klirensi artar
- 5- Oligüri ve akut tübüler nekroz daha az
- 6- Kanın viskozitesi ↓, akım karakteristikleri daha iyi olur (8)

Dezavantajları:

- 1- İntravasküler ozmotik basınç ↓ → ödem olabilir (8)

Heparin:

300 U/kg (3 mg/kg) dozunda kullanılır. Sığır akciğerinden elde edilir. Heparin, Antitrombin III'e bağlanarak onu aktive eder ve trombinin nötralizasyonunu sağlar. Hipotermi heparinin metabolizma hızını azaltır. Heparin reaksiyonuyla oluşan AT-III – trombin kompleksi böbrek ve karaciğerden atılır, heparin ise aradan çıkarak yeni

bir AT-III – trombin kompleksini katalize eder. CPB’da heparin seviyesi 3.5 – 4 U/ml olmalıdır. Ancak tüm bunlara rağmen CPB esnasında koagülasyon kaskadı tamamen nötralize edilemez. Faktör XII, XI ve prekallikrein CPB’de aktifleşebilir. Bunun sonucunda CPB esnasında ve hemen sonrasında fibrin formasyonu ve embolisi görülebilir. ACT optimal 400 - 500 sn arasında tutulmalıdır. Aprotinin pıhtılaşma zamanı ve ACT’yi uzatır. Bu gibi durumlarda CPB esnasında heparinin standart yükleme dozundan sonra ACT’yi dikkate almadan her 60 – 90 dakikada bir 1 mg/kg heparin yapılmalı ve ACT 400 üzerinde tutulmalıdır.

Protamin:

100 U heparini nötralize etmek için 1 mg protamin verilir. Heparin – protamin kompleksi komplemanı aktive eder (C4a) aktive olan kompleman ürünleri geçici hipotansiyon ve kardiyak output’ta düşüşe ve periferik vasküler rezistansta artışa yol açar (%50 olguda). Trombositlerden thromboksan A2 sentez ve salınımına yol açarak ciddi pulmoner vasokonstrüksiyon yapabilir. Protamin diabetiklerde ve balık allerjisi olanlarda nadiren anaflaktik reaksiyonlar yapabilir.

Hipotermi:

Kan viskozitesini arttırır, O₂ – Hb dissosiasyon eğrisini sola kaydırır, çok düşük ısılarda çözülmüş O₂ artar ve alkaloz olur. Pompa flowu ve ısısı: 37°C → 2.5 L/m², TA 50 – 70 mmHg arasında tutulur. Vücut ısısındaki her 10°C’lik düşüş vücut oksijen tüketimini %50 azaltır. 28°C ve altında 1.6 L/m² yeterlidir. Normotermide O₂ tüketimi 80 – 125 cm³/dk/m²’dir.

CPB’de Prime eklenen maddeler :

- Albumin: Yararı tartışmalıdır
- Mannitol: 0.5 mg/kg. Serbest oksijen radikallerine (SOR) karşı etkilidir
- Lasix: 1-2 mg/kg ısınma başlangıcında yararlıdır
- Fentolamin: 0.2 mg/kg CPB başlangıcında
- Fenoksibenzamin: CPB’den çıkılmadan 15 dk. Önce 1 mg/kg
- Steroidler: sametazon 1 mg/kg CPB başlangıcında

- Pompa Flowu: vücut ısısı $\geq 28^{\circ}\text{C}$ ise: infant ve 4 yaş altı çocuklarda $\rightarrow 2.5$ L/dk/ m^2 ; adultlarda $\rightarrow 2.2$ L/dk/ m^2

BSA $> 2 \text{ m}^2$ olanlarda $\rightarrow 1.8 - 2$ L/dk/ m^2

Vucut ısısı $18 - 20^{\circ}\text{C}$ ise 1L/dk/ m^2

Kan Elementlerinin Aktivasyonu:

CPB 5 plazma protein sistemini ve 5 kan hücrelerini aktive eder.

Sistemler:

1. Kontakt sistem $\rightarrow$ Kallikrein
2. İntrensek koagülasyon yolu
3. Ekstrensek koagülasyon yolu
4. Kompleman sistemi
5. Fibrinolitik sistem

Hücreler:

1. Trombosit: Thromboksan A2 salgılanır
2. Nötrofil: aktive olan nötrofiller AC'de birikir $\rightarrow$ kapiller permeabilite $\uparrow \rightarrow$ interstisyel ödem
3. Monosit: Sitokinleri salar (IL-1, 2, 4, 6, 8)
4. Endotel hücreleri: NO, PGI2, endotelin, PAF, t-PA salgılar $\rightarrow$ kanama
5. Lenfositler: sayıları azalır, T hücrelerinin fonksiyonlarını bozar $\rightarrow$ enfeksiyon(8).

Sıvı Dengesi:

CPB masif sıvı retansiyonu ve interkompartman sıvı shiftlerine yol açar.

Kolloid osmotik basınç düşer, kapiller permeabilitede artış , interstisyel kompartmanda %18 – 33'lük artış olur (8).

Akciğerler:

CPB akciğer fonksiyonlarını geçici olarak bozar. Nötrofil ve kompleman aktivasyonu sonucu, nötrofiller pulmoner mikrovasküler sahaya sekestre olur. Pulmoner interstisyel ödem artar, ilk 48 saatte atelektaziler olur. Fonksiyonel

rezidüel volüm ve pulmoner komplians düşer. Fizyolojik sant ve alveolar – arteriyel O₂ farkı artar. Kan alveollere ektravaze olarak “ARDS” gelişebilir.

Postperikardiotomi Sendromu:

- Malazi
- Ateş
- Perikard efüzyonu
- Lökositoz
- Plevral göğüs ağrısı
- EKG anormallikleri
- Perikard friksiyonu.

Tipik olarak semptomlar 0.5 – 2 hafta sonra başlar ve 3 – 5 hafta sürer (8).

Kompleman Aktivasyonu:

CPB başlamasından kısa bir süre sonra C3a, kısa bir süre sonra da C5a yükselir. C3a ve C5a vasokonstriksiyon yapar ve kapiller permeabilitiyi artırır. Protamin verilmesiyle de C4a aktive olur.

Postperfüzyon Sendromu:

- Pulmoner disfonksiyon
- Renal disfonksiyon
- Kanama diatezi
- İnterstisyel sıvı artışı
- Lökositoz
- Ateş
- Vasokonstriksiyon
- Hemoliz
- İnfeksiyona yanıtızsızlık (8)



Şekil 2.1:1 Tek Rezervuarlı Oksijenatör



Şekil 2.1:2 Çift Rezervuarlı Oksijenatör

2.3 Kardiyopulmoner Bypass ve İdamesi

Hazırlık Solüsyonu ve Hemodilüsyon

Prime solüsyonu kardiyopulmoner bypass'a (CPB) başlamadan önce arteriyel ve venöz hatların doldurularak havanın çıkarılmasını sağlayan, normale yakın pH değerine sahip ve iyon içeriği plazmaya benzeyen, ancak hastada hemodilüsyona neden olan, dengeli elektrolit solüsyonlarıdır. CPB ilk kullanılmaya başlandığı yıllarda prime solüsyonu olarak tam kan kullanılmıştır. Yeterli miktarda kan temin edilemediğinden operasyonlara devam edilmesi çoğunlukla mümkün olamamıştır. Prime solüsyonlarının kullanılmaya başlanması ile birlikte hastanelerin kan bankaları üzerindeki aşırı yük azalmış ve acil durumlarda hızlı bir şekilde CPB sağlanması mümkün olmuştur (9).

Hemodilüsyonun Fizyolojik Etkileri

Kardiyak debi ve organ kan akımı perfüzyon basıncı ile doğru orantılı, periferik direnç ile ters orantılıdır. Periferik direnç ise vasküler direnç ve kan vizkozitesi ile orantılıdır. Aorta ve büyük damarlar kan akımına çok az empedans gösterirken vasküler direncin önemli bir kısmı arterioller, kapiller damarlar ve venüllerden kaynaklanır. Damar çapı küçüldükçe akım hızı azalır. Kan vizkozitesi akım hızı ile ters orantılı olduğundan akım azaldıkça vizkozite artar ve sonuç olarak periferik direnç de artar. Postkapiller venüllerde akım hızları çok yavaşlar ve vizkozite en yüksek değerine ulaşır (10). Dolayısıyla CPB vizkoziteyi göz önüne almadan uygulandığında zararlı sonuçlar doğurabilir. CPB sırasında 50-65 ml/kg/dk veya 2.0 L/m²/dk akım hızları kullanılır. Hem akım hızında hem de perfüzyon basıncındaki düşüş vizkozitede ve periferik dirençte artışa neden olur. Hemodilüsyon CPB sırasında hematokriti ve kan vizkozitesini düşürerek, total dirençte belirgin bir azalma ve doku perfüzyonunda artış sağlar (11). Klinik olarak hemodilüsyonun en belirgin etkisi CPB başlangıcında perfüzyon basıncında belirgin düşme meydana getirmesidir. Bunun yanısıra küçük damarlarda ve özellikle postkapiller venüllerde akımda artışa neden olarak venöz dönüşün artmasını sağlar (12).

Hemoglobin Konsantrasyonu

İnsanlarda 37°C'de %40-50 hematokrit düzeyleri kan reolojisi ve oksijen transportu için optimaldir (13). Bu sayede mitokondri ve intrasellüler düzeyde yeterli PO₂ düzeyi sağlamaktadır. Hematokrit düzeyi normalden fazla olduğunda kandaki

oksijen içeriği yüksek olmakla birlikte viskozitedeki artış nedeniyle kan akımında düşüş olmaktadır. Oksijen taşınma miktarı hematokrit ile doğru orantılı, viskozite ile ters orantılı olarak değişir. Hipotermi vizkoziteyi arttırdığından daha düşük vücut ısılarında daha düşük hematokrit düzeyleri gereklidir. Optimal hemodilüsyonun sağlanması kesin sınırlar ile tesbit edilmemiştir. Oksijen transportu kardiyak debi ve oksijen taşıma kapasitesi ile oksijen taşıma kapasitesi de hemoglobin düzeyi ile ilişkilidir (14). Düşük hematokrit düzeylerinde kardiyak debi arttırılarak yeterli oksijen transportu sağlanır. Kardiyak debide artış olmaması durumunda oksijen transportu azalmakla birlikte tolere edilebilir. Ancak hemoglobin düzeyinin güvenli alt sınırı tesbit edilmemiştir. Birçok merkezde orta derecede hipotermi uygulanan erişkin hastalarda hematokritin %20-25 arası tutulması uygun görülmektedir. CPB sırasında vücut ısı 30°C'nin altında ise hedef hematokrit %30'un altı iken, 25°C'nin altında hematokrit %25'in altına indirilmelidir. Isınma esnasında oksijen ihtiyacındaki artışa paralel olarak bu değerler yükseltilebilir. Hematokritin %20'nin altına düşmesi ile genellikle hemodilüsyonun zararlı etkileri ön plana çıkar ve organ kan akımlarında anormal dağılım görülebilir (15). Yine aşırı hemodilüsyon dilüsyonel koagülopati insidansında artışa neden olabilir (16).

Hemodilüsyon ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerinde değişikliğe yol açabilir. Bu etkisi dilüsyona ve protein bağlanmasında düşüşe sekonderdir. Dilüsyon nedeniyle total ilaç konsantrasyonlarında genellikle düşme olmamakla birlikte, proteinlere bağlanmalarında azalmaya bağlı olarak aktif ilaç miktarı çok az değişmektedir (17). Yine vücut ısı, pH, onkotik basınç ve CPB hatlarında kalan kan nedeniyle ilaç kinetiklerinde değişiklikler olabilmektedir.

Başlangıç Solüsyonu (Prime)

Günümüzde başlangıç solüsyonu olarak sıklıkla kristaloid kullanılmaktadır. Başlangıç solüsyonları elektrolit içeriği ve ozmolarite açısından plazmaya benzerlik gösterir. Laktatlı ringer gibi dengeli elektrolit solüsyonları en sık kullanılan başlangıç solüsyonları olup, buna glukoz eklenebilir. Yapılan çalışmalarda başlangıç solüsyonuna glukoz eklenmesiyle solüsyonun ozmotik basıncının arttığı, operasyon sırasında ve sonrasında sıvı ihtiyacında ve sıvı retansiyonunda azalma olduğu gösterilmiştir (18). Total sirkulatuar arrest gerektiren girişimlerde hiperglisemi ile

ilişkili santral sinir sistemi hasarı gözlenmiştir. Bazı merkezlerde ise glukoz başlangıç solüsyonlarından tamamıyla çıkarılmıştır (19).

Hemodilüsyon ile plazma onkotik basıncı düşmektedir ve bu durumda vasküler alandan interstisiyel ve intervasküler alana sıvı geçişine neden olur. Bu nedenle postoperatif dönemde ödeme, akciğer ve diğer organlarda disfonksiyona neden olabilir. Kolloid solüsyonların hazırlık solüsyonlarına eklenmesi ile bu etkinin azaltılması amaçlanmıştır. Kullanılan kolloid solüsyonları %5 ve %25 albümin, destran 70, %6 hidroksietil nişastadır. Eğer hastada kanama diyatezi gibi özel bir durum varsa taze donmuş plazma prime solüsyonunda kullanılabilir.

Kristaloid ve kolloid solüsyonları değişik oranlarda karıştırarak hazırlanan başlangıç solüsyonları ile postoperatif akciğer ve total vücut sıvısı miktarlarında farklılık bulunmuştur. Ancak bu farklılıkların postoperatif erken dönemde kaybolduğu görülmüştür (20). Bu nedenle bu iki karışımın birbirine üstünlüğü tam olarak gösterilememiştir. Hazırlık solüsyonlarının içeriğinde olduğu gibi miktarları arasında da merkezler arasında farklılıklar olabilmektedir.

Bazı merkezler standart bir hazırlık solüsyonu volümü kullanırken, bazı merkezler hastanın kilosuna veya vücut yüzey alanına bağlı olarak solüsyonun miktarını belirler. Her oksijenatör ve hat sisteminin kendine özgü minimal güvenli hazırlık solüsyonu miktarı vardır. Hazırlık solüsyonunun miktarı oluşacak hemodilüsyonu belirler. Hemodilüsyonun derecesi ve beklenen hematokrit, hastanın kilosu, hematokrit düzeyi, CPB öncesi verilen sıvı miktarı ve hazırlık solüsyonunun miktarı ile hesaplanabilir.

CPB sırasında beklenen hematokrit = CPB öncesi eritrosit volümü /

Hesaplanan kan volümü + prime solüsyon volümü + CPB öncesi verilen sıvı miktarı

Kan volümü:

Hastanın kan volümü kilogram cinsinden vücut ağırlığı; kadınlarda 0.07, erkeklerde ve çocuklarda 0.075 ve infantlarda 0.08-0.085 ile çarpılarak bulunabilir. Çocuklarda ve özellikle infantlarda hazırlık solüsyonu miktarı genellikle vücut ağırlığından fazla olduğu için CPB sırasında uygun hematokrit değerleri

sağlanabilmesi için hazırlık solüsyonuna kan eklenmesi gerekmektedir. Hematokritin kabul edilebilir değerleri yetişkinlerle benzerdir. Eklenen banka kanlarının son iki gün, eritrosit solüsyonlarının son beş gün içinde hazırlanmış olması avantajdır. Banka kanları sitrat-fosfat-desktroz (CPD) gibi antikoagülanlarla kalsiyumdan arındırıldığından ve asidotik olduğundan her 500 cc kan ürünü için 3 ml (3000 Ü) heparin, 10 ml % 8.4 NaHCO₃ ve 3 ml %10 CaCL₂ eklenmelidir.

Prime solüsyonlarına kolloid olarak albümin de eklenebilmektedir. Albüminin hatlara yapışarak trombositlerin hatlara yapışmasını ve trombosit kaybını önlediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir(21). Ancak prime solüsyonuna albümin katılmasının postoperatif ödemin azalmasına etkisi tam olarak gösterilememiştir. Ayrıca başlangıç solüsyonunda albüminin kullanılması viral enfeksiyon riski taşınması ve allerjik reaksiyon oluşturarak mikrovasküler geçirgenliği daha da arttırması nedeniyle genellikle klinikler arasında farklılıklar gösterebilmektedir. Prime solüsyonuna merkezler arasında farklılıklar olmakla birlikte tablo 2.3.1 de belirtilen başka maddeler de eklenebilmektedir.

Tablo 2.3 1: CPB solüsyonuna eklenen diğer maddeler ve amaçları;

MADDE	KULLANIM AMACI
Heparin	Sistemik heparinizasyonun yetersiz gelmesi durumunda güvenlik için
Kalsiyum	Sitratlı kan kullanılması durumunda sirkülasyondaki kalsiyumun şelasyonuna bağlı kritik düzeylerin altına inmesini engellemek.
Mannitol	Doku ödemi azaltmak ve ozmotik diürez sağlamak
Kortikosteroid	Enflamatuvar sistemin aktivasyonunu azaltmak
α -Adrenerjik reseptör blokerleri (fentolamin)	Uniform vücut soğumasını ve doku perfüzyonun iyileşmesini sağlamak

Kardiyopulmoner Bypass'a Giriş

Kardiyopulmoner bypass fizyolojik etkileri, risk ve zararlı etkileri göz önüne alınarak kullanılması gereken bir metoddur. CPB'a girmek için sternotomi veya lateral torakotomi ile perikarda ulaşılarak askı dikişleri konulduktan sonra kalp boşluklarının büyüklüğü, lokalizasyonu, venöz dönüş anomalilerinin olup olmadığı değerlendirilir. Yine aorta aterom plakları ve kalsifikasyonların varlığını değerlendirmek amacıyla dikkatle palpe edilir. Kanülasyonda kullanılacak olan arteriyel ve venöz kanüller hastanın vücut yüzey alanı ve kilosu dikkate alınarak, yapılacak operasyona göre belirlenir. Gereğinden büyük aortik kanül kullanılması aort duvarında yırtılmalara, kalsifik plakların ayrılmasına ve disseksiyona neden olabilir. Çok küçük kanül kullanıldığında ise perfüzyon basıncında gradiyent oluşturabilir. Asendan aortanın ön yüzünde, innominat arterin hemen öncesinde kanülasyon yeri tespit edilir. İdeal olarak aort kanülasyon yeri perikardiyal refleksiyonun içinde yer almalıdır. Çünkü aortanın ön yüzünün bu bölümü daha sağlamdır. Kanülün ucunun innominat artere girmesini önlemek amacıyla kanülasyon yeri aortun ön yüzünün biraz solunda (sağ arkus olan hastalarda sağında) olmalıdır. İki adet 3-0 veya 4-0 polipropilen dikiş ile purse-string dikişleri konulur. Eğer aort duvarı ince ve fragil ise teflon pledget ile desteklenmelidir. Dikişler adventisya ve mediya tabakasını içermeli ancak aort lümenine girmemelidir. Aortun ön yüzüne ayrıca vent için veya kardiyopleji verilmesi amacıyla bir purse-string dikişi daha konulur.

Venöz kanülasyonun yeri ve sayısı ise kullanılacak perfüzyon tekniğine ve uygulanacak operasyona göre değişmektedir. Sağ atriyal appendiks yoluyla yapılan tek venöz kanülasyon çoğu operasyon için yeterli venöz dönüşü sağlamaktadır. Ancak sağ kalbi ilgilendiren girişimlerde (atriyal septal defekt, ventriküler septal defekt, triküspid patolojileri, büyük arterlerin transpozisyonu vb.) bikaval venöz kanülasyon yapılması gereklidir. Süperior vena kava direkt olarak veya sağ atriyal appendikse konulan bir dikiş aracılığıyla kanüle edilebilir. İnferior vena kava kanülasyonu için dikişler sağ atriyum ve inferior vena kava bileşkesine konulabilir. Her iki kavanın çevresinden birer teyp geçirilerek kalbe dönüş tamamıyla kesilebilir ve böylece total bypassa girilebilir. Kanülasyon metodu, sol atriyal veya sol ventriküler vent kullanımı, monitörizasyon kateterleri ve CPB'ın daha birçok

parametresi belirli sınırlar içerisinde esnek olmalıdır (9).

Hastanın heparinizasyonu sağlanarak ACT'nin (Aktivated Clotting Time) 400 saniye üzerine çıkmasından sonra kanülasyon yapılır. CPB başladıktan sonra 30 dakikada bir ACT kontrol edilerek 400 saniye, 30 °C'nin altına soğutulan hastalarda ise, 480 saniye üzerinde kalması sağlanır. Arteriyel kanülasyon hazırlanan purse-string içinde kalan aort adventisyası açıldıktan sonra aort duvarına yeterli bir kesi yapılarak aort kanülünün yerleştirilmesiyle gerçekleştirilir. Purse-string dikişin turnikleri sıkılarak kanüle bağlanır. Aort kanülü retrograd olarak hasta kanı ile doldurulduktan sonra arteriyel hatta hava girmeyecek şekilde bağlanır. Venöz kanülasyon sırasında eğer tek venöz kanülasyon yapılıyorsa purse-string içinde kalan sağ atriyal appendiks açılarak kanül yerleştirilir. Çift venöz kanülasyon için sağ atriyum apendiksinden benzer şekilde veya direkt olarak süperiyor kaval kanül yerleştirilerek süperiyor vena kavaya yönlendirilir. İnferiyor vena kava için hazırlanan dikişin içinde, sağ atriyum duvarında delik açılarak genişletilir ve kanül inferiyor vena kavaya yönlendirilir. Kanülasyonun tamamlanmasından sonra cerrahın komutuyla arteriyel hattaki klemplerin kaldırılması ve sistemik pompanın çalıştırılmasıyla CPB'a başlanır. Venöz hattaki klemp kaldırılmadan sistemik pompanın çalıştırılmasındaki amaç CPB hatlarında bir problem olması durumunda, hastanın venöz kanülden aşırı kan kaybı olmasını önlemektir. CPB rezervuarındaki volüm azalmaya başladığında venöz hattaki klempler kaldırılır. Tam debi ile CPB'a girilmesi yaklaşık 30 saniye içerisinde gerçekleştirilir. Sistemik akım hastanın vücut yüzey alanı (m² olarak) veya kilosuna (kg olarak) göre ayarlanır ve genel olarak kabul edilen akım düzeyleri 2.2-2.4 L/dk/m² veya 50-65 mL/kg'dır. Pediatrik hastalarda veya ısınma esnasında daha yüksek akımlar da kullanılabilir. İstenilen akıma ulaşıldıktan sonra hasta soğutulmaya başlanır. İstenilen hipotermi sağlandıktan sonra akım da düşürülebilir. Soğuk hazırlık solüsyonu kullanıldığında CPB'ın başlamasından hemen sonra kalp fonksiyonları etkilenir, kalp hızı düşer ve kontraktilite azalır. Total vücut kan akımına kalbin katılımı hızla düşer. Bu nedenle tam debiye hızla ulaşılması gerekir. Bu aşamada kalp distansiyon gelişmemesi için dikkatlice gözlenmelidir. Distansiyon gelişmesi durumunda akım azaltılarak venöz kanüllerin pozisyonu kontrol edilmeli ve gerekirse değiştirilmelidir. İstenilen akım düzeyine ulaşıldıktan ve perfüzyat ısısı düştüğünde aortik kros klemp konularak

kardiyopleji solüsyonu verilir (9). Kalp cerrahisinde genellikle tercih edilen ısı 26-28°C'lerde modere hipotermidir. Bununla birlikte modest hipotermi adı verilen 32-34 °C'lerdeki CPB uygulaması giderek popülerize olmaktadır (22).

2.4 Kardiyopulmoner Bypass'dan Çıkış

CPB'den çıkmadan önce hasta ısıtılmalıdır ve ısınmanın bitişi ile cerrahi prosedürün bitişi eş zamanlı olacak şekilde ısınmaya başlanmalıdır. Isınma sırasında ısı cihazındaki suyun, arteriyel ve venöz kanın ve seçilen bir yerden hastanın ısısı ölçülmelidir. Isı cihazındaki suyun ısısı 40° C'yi, arteriyel kan ısısı 37° C'yi ve arteriyel ve venöz kan arasındaki ısı farkı 8° C'yi geçmemelidir. Isınma tamamlandıktan sonra CPB'dan çıkmadan önce hasta değerlendirilmeli ve CPB'ye son vermenin uygunluğu kontrol edilmelidir. Arteriyel kan gazı ve pH kontrol edilerek hipokalemi, hiperkalemi, hipokalsemi ve hiperglisemi düzeltilmelidir. Metabolik ve solunumsal asidoz miyokard depresyonu riskinden dolayı mutlaka düzeltilmelidir. Hematokrit değerleri kontrol edilerek gerekirse kan transfüzyonu yapılmalıdır. Koagülasyon problemleri açısından hasta değerlendirilmeli, ACT değeri kontrol edilmelidir (9). Isınma ile birlikte anestetik ihtiyacı da arttığından ek doz anestetik ve kas gevşeticiler yapılarak hastanın uyanması ve titremesi engellenmelidir. Akciğerler manuel olarak şişirilerek kompliyans değerlendirilir ve makroatelektazi riski ortadan kaldırılır. CPB'den ayrılma süreci başlamadan hemen önce %100 O₂ ile ve PCO₂ 30-35 mmHg civarında tutulacak şekilde mekanik ventilasyona başlanır. Tüm monitörler kontrol edilerek arteriyel, pulmoner venöz ve sol atriyal kataterlerin doğru göstermesi sağlanır. EKG monitörizasyonunda ritim problemlerine dikkat edilmelidir. İdeal olarak 70-90/dk sinüs ritmi CPB'den ayrılmak için en uygun ritimdir. Bradikardi varlığında gerekirse pace-macer desteği sağlanmalıdır. Taşikardi varlığında sol ventrikül doluşu, hipoksi, anemi, hiperkapni ve yetersiz anestezi gibi olası sebepler araştırılmalı, herhangi bir sebep yoksa ve kalp fonksiyonları iyi ise B-bloker veya Ca⁺⁺ kanal blokerleri ile müdahale edilmelidir. Supraventriküler taşikardiler için en uygun müdahale intraoperatif olarak kardiyoversiyon yapılmasıdır. Ventriküler fibrilasyon uygun şekilde defibrilasyon ile ve medikal olarak tedavi edilmelidir (9). İdrar çıkışı yakından takip edilmeli ve gerekirse diüretik ve dopamin infüzyonu ile müdahale edilmelidir. Primer

miyokardiyal disfonksiyon mevcut ise inotropik destek ve gerekli ise intraaortik balon pompası desteği sağlanmalıdır. Sol ventrikül fonksiyonları ne kadar iyi ise ve kardiyak debiyi ne kadar çabuk sağlarsa CPB o kadar çabuk sonlandırılabilir (9).

CPB'nin sonlandırılmasından sonra gerekirse aort kanülünden volüm replasmanı yapılabilir. Venöz kanül çekilerek purse-string dikişleri sıkılır ve protamin infüzyonuna başlanır. CPB çıkışı protamin miktarını hesaplamak için pek çok metod mevcut olmakla birlikte en sık kullanılan metod her 100 Ü heparin için 1-1.5 mg protamin verilmesidir (9).

1 mg protamin yaklaşık olarak 85 Ü heparini nötralize edebilmektedir. Ancak dokulardan salınan heparinin rebaund yapması riskine karşı ekstra protamin uygulanmaktadır. Protamin dozu başladıktan ve yarı doza ulaşıldıktan sonra arteriyel kanül çekilir ve purse-string dikişleri bağlanır (9).

2.5 Kardiyopulmoner Bypass Sırasındaki Enflamatuvar Yanıt

Kardiyopulmoner bypass'da (CPB) enflamatuvar yanıt heparinize kanın endotelyal olmayan yüzeylere temasıyla başlar (23, 24). Cerrahi saha ve perfüzyon hatlarında, endotel olmayan yüzeylerle kanın temas etmesi, enfeksiyöz ajanlar, toksinler, yabancı antijenler, allerjenler ve yaralanmalar gibi zararlı maddelere karşı vücudun savunma mekanizmasının bir kısmını oluşturan plazma zimojenlerini ve hücre kan elemanlarını aktive eder (25).

Tüm cerrahi işlemlerde travmatik kazalarda olduğu gibi, akut enflamatuvar bir yanıt tetiklenir. Fakat heparinize kanın endotelyal olmayan yüzeylere devamlı teması ve reinfüzyon ve vücut içi dolaşımı, CPB kullanılan operasyonlarda görülen yanıtı iyice artırır. Tam olarak tanımlanamamış ve anlaşılamamış olsa da bu birincil “kan yaralanması” hemostazı tehdit eden diğer unsurlardan farklı bir yanıt oluşturur (25).

Akut savunma reaksiyonunda yer alan başlıca kan elemanları temas ve kompleman plazma protein sistemleri, nötrofiller, monositler, endotel hücreleri ve daha az bir oranda da trombositlerdir. Lenfositler de CPB esnasında değişikliğe uğrar fakat sıklıkla yabancı proteinlere akut rejeksiyona karşı gelişen immün yanıtta yer alırlar ve CPB'ye karşı gelişen akut yanıtta yer almazlar (26).

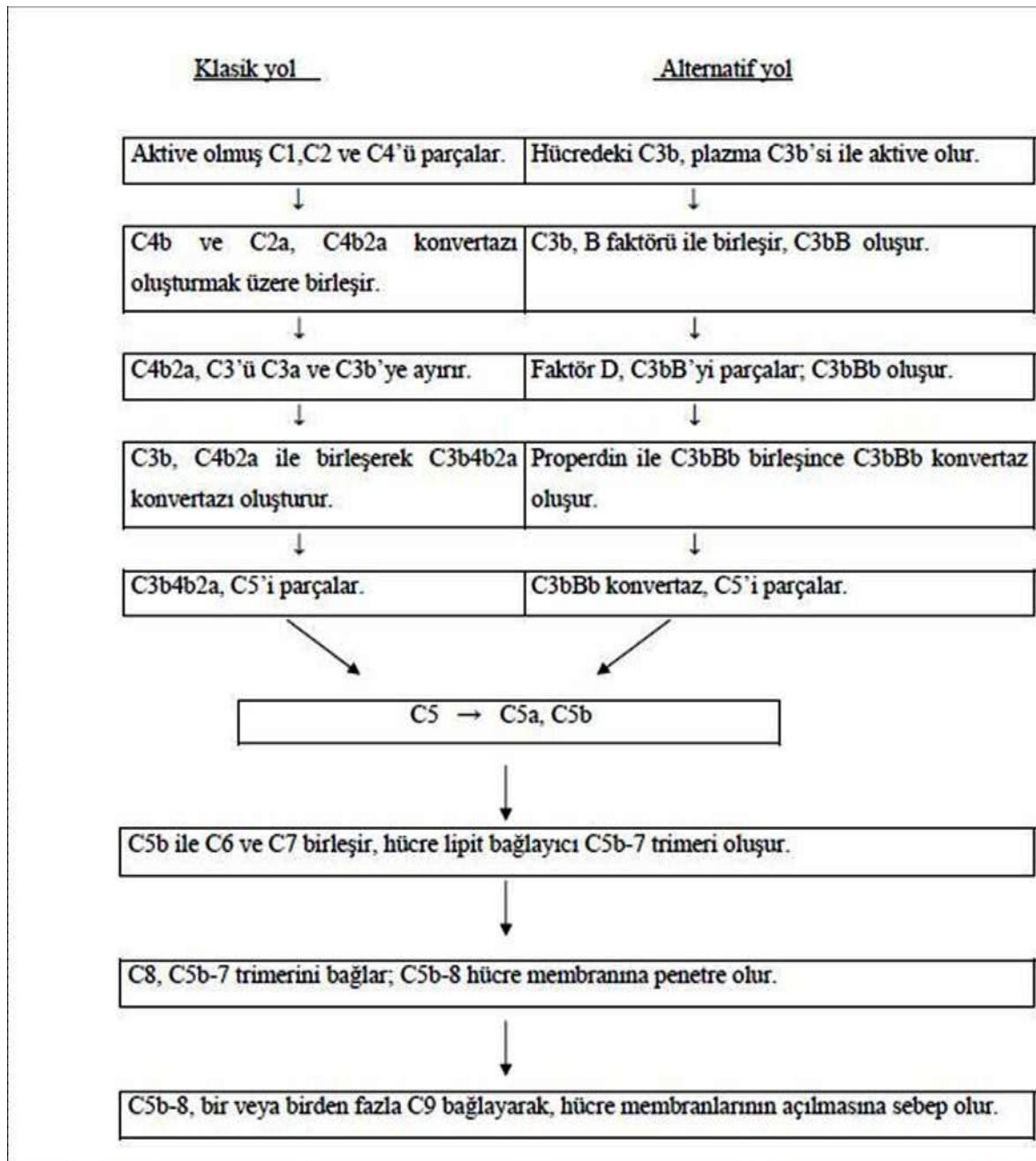
Benzer şekilde eosinofiller ve bazofil/mast hücreleri de sırasıyla IL-5 ve IgE antikoru ile aktive edilir ve başlıca yer aldıkları reaksiyonlar alerji, parazitik hastalıklar ve histamin üretimidir. CPB sırasında aktive edildiğinde esas kan elemanları vazoaktif ve sitotoksik maddeler salgılar ve enflamatuvar ve inhibitör sitokinler ile hücre sinyalizasyonu yapar, komplementer bazı özgül hücre sinyal maddeleri ve diğer hücrelerle iletişime giren hücresel reseptörlerin ekspresyonu olur ve dolaşıma giren konak vazoaktif ve sitotoksik maddeler oluşturur (27). Normal olarak bu reaktif kan elemanları savunma reaksiyonunun aracılığını ve düzenleyiciliğini yapar. Fakat CPB sırasında düzenli, hedefi olan yanıt, reaktif kan elemanlarının aşırı miktarda aktivasyonu ve dolaşımı nedeniyle bastırılır (28,29). Kanama ve tromboz, iskemi/reperfüzyon, akut rejeksiyon ile akut ve kronik enflamasyonda yer alan plazma ve kan hücresel yanıtları arasında belirgin bir ilişki mevcuttur (30).

2.6 Kompleman

Kompleman sistemi 30'dan fazla plazma proteininden oluşan bir grup olup birbirleriyle etkileşerek kuvvetli vazoaktif anafilatoksinler, C3a, C4a, C5a ve terminal kompleman sitotoksik kompleksini (C5b-9) oluşturur (31).

Kompleman aktivasyonu başlıca üç yol ile olur. Bunlar mannoz-lektin, klasik ve alternatif yollardır. Fakat CPB'da sadece klasik ve alternatif yollar yer alır (32,33). Mannoz-lektin yolu da tam olarak dışlanabilmiş değildir. Heparinize kan ile ekstrakorporeal perfüzyon hatlarının sentetik yüzeylerinin teması ile plazma proteinleri ile klasik kompleman yolu aktive edilir (32).

Aktive faktör XIIa'nın da muhtemel etkisiyle oluşan C1 aktivasyonu sırasıyla C2 ve C4'ü aktive ederek C4b2a'yı oluşturur (klasik C3 konvertaz) ve oluşan ürün ile C3 parçalanarak C3a ve C3b oluşur (31). (Şekil 2.6:1)



Şekil 2.6: 1 Klasik ve alternatif Kopleman yollarının aktivasyonlar ve membran atak kompleksi (C5b-9) oluşumunun basamakları.

C3b'nin oluşumu, C3bBb oluşumunda rol alan faktör B ve D'nin yer aldığı, C3'ü parçalayarak C3a ve C3b'yi oluşturan C3 konvertaza alternatif olan alternatif yolu aktive eder (Şekil 1).

Klasik yol belli sıralı adımları izleyerek ilerler, alternatif yol ise membran bağlı C3-konvertaz ile C3'ün membran-bağlı C3b ve C3a'ya parçalanmasını ileri

derecede arttırabilen bir geri besleme halkası içerir. CPB esnasında kompleman büyük oranda alternatif yol aracılığıyla aktive edilir (32).

CPB ve kardiyak cerrahi sırasında kompleman sisteminin aktive edildiği üç farklı zaman vardır:

1. Endotel olmayan yüzeyler ile kan teması
2. Protamin verildikten ve protamin-heparin kompleksi oluşuktan sonra
3. İskemik, arrest edilmiş kalbin reperfüzyonu sonrasında (24, 32)

CPB ve miyokardiyal reperfüzyon klasik ve alternatif kompleman yollarını aktive ederken; heparin-protamin kompleksi komplemanı klasik yoldan aktive eder (32). CPB esnasında klasik yolu aktive eden diğer agonistler arasında endotoksin, apoptotik hücreler ve C-reaktif protein salgılayabilir (31,32).

Her iki C3 konvertaz, iki kompleman yolunu, C3b'yi oluşturup C5'i C5a ve C5b'ye aktive ederek etkin olarak birleştirir (Şekil 1).

C3a ve C5a kuvvetli vazoaktif anafilatoksinlerdir. Nötrofillere süratle bağlandığı için plazmada tespit edilmesi güç olan C5a başlıca agonisttir. C3b opsonin olarak davranır, hedef hücre hidrosil gruplarına bağlanır ve onları C3b için özgül reseptörler taşıyan fagositik hücelere av olarak sunar (31, 33).

C5b membran atak kompleksini (C5b-9) oluşturacak olan terminal yolun ilk bileşenidir. Eritrositler gibi prokaryotik hücelerde C5b-9 transmembran gözenekler oluşturur ve intrasellüler/interstisyel ozmotik gradiyentin kaybına yol açarak intrasellüler şişme ve hücre ölümüne yol açar. Ökaryotik hücelerde C5b-9 birikimleri derhal ölümcül olmayabilir. Fakat araşidonik asit metabolitlerinin (tromboksan A₂, lökotrienler) ve oksijen serbest radikallerinin sırasıyla makrofaj ve nötrofillerden salınımıyla hücre yaralanmasına yol açabilir (33).

C5a ve C5b-9'un bazı özgül adezyon moleküllerini arttırmak yoluyla nötrofil-endotel hücre ilişkilerini arttırmada önemli rolü vardır. Önemli bir diğer nokta ise C5b-9'un ayrıca trombositleri aktive etmesi ve trombosit-monosit agregatlarının oluşumunu arttırmasıdır (34).

Benzer şekilde, bu kompleman proteinleri yüzeye bağlı trombositlere ve daha çok endotelial hücelere yapışarak dolaşımdan nötrofil kaybına katkıda bulunurlar (34).

Kompleman proteinleri ile nötrofillerin bu etkileşimi gerek erişkinde gerekse çocuklarda görülen postoperatif organ hasarına katkıda bulunur (35). Normalde birçok düzenleyici protein C5a ve C5b-9'un enflamatuvar etkilerinin düzenlenmesinde C3 ve C5'i parçalayan konvertazları inaktive ederek katkıda bulunur (36).

Fakat inhibitör etkiler CPB esnasında sıklıkla baskılanır. Bunlarda iki protein, faktör H ve I çözünür diğer üçü ise kompleman reseptör 1 (CD35), parçalanma hızlandırıcı faktör ve membran kofaktör protein (CD46) ise membran-bağlı proteinlerdir (31).

Faktör I C3'ü inaktif C3b'ye parçalar. Bu şekilde C3 konvertaz oluşturmada opsonin olarak görev alır (37). Faktör H baskın kompleman düzenleyici protein olup faktör B ile C3'e bağlanmak için yarışır(31). CD59 ve homolog kısıtlayıcı faktör membran atak kompleksinin doğrudan inhibitörleridir (33).

2.7 Nötrofiller

Lökosit sayıları CPB'deki hemodilüsyona yanıt olarak azalır ve operasyon sonrasında da orta derecede artar (38). Sadece birkaç nötrofil sentetik yüzeylere, birbirine veya trombosit ve monositlere yapışır (38). Yine de nötrofiller kardiyopulmoner bypass esnasında kuvvetli bir şekilde aktive olurlar (39). Başlıca agonistler kallikrein (39) ve C5a (40) sırasıyla temas ve kompleman sistemlerince üretilir (40). CPB'nin erken döneminde oluşan C5a, nötrofil kemotaksisi, degranülasyonu ve süperoksit oluşumunu destekleyen kuvvetli bir kemotaktik proteindir (41). CPB'de yer alan diğer agonistler arasında IL1- β (42), TNF- α (42) IL-8, C5b-9, faktör XIIa, heparin, histamin, hipokloröz asitler ve araşidonik asit metabolizma ürünleri sayılabilir (42). LTB₄, trombosit aktive edici faktör (PAF) ve tromboksan A₂'dir (41). Son olarak CPB muhtemelen IL-6 ve IL-8 aracılığıyla nötrofil apoptozunu kısmi olarak inhibe eder, nötrofil aktivitesini uzatır (43).

Nötrofiller kemokinler, kompleman proteinleri (C5a), IL-1 β , TNF- α ve adezyon molekülleri aracılığıyla, lokalize yaralanma ve enflamasyon bölgelerine toplanırlar. Nötrofiller IL-8, trombosit faktör 4 (PF4), nötrofil aktive edici faktör-2 (NAF-2) ve granülosit kemotaktik protein-2'nin de dahil olduğu CXC (α) kemokin ailesi proteinlere duyarlıdır (25).

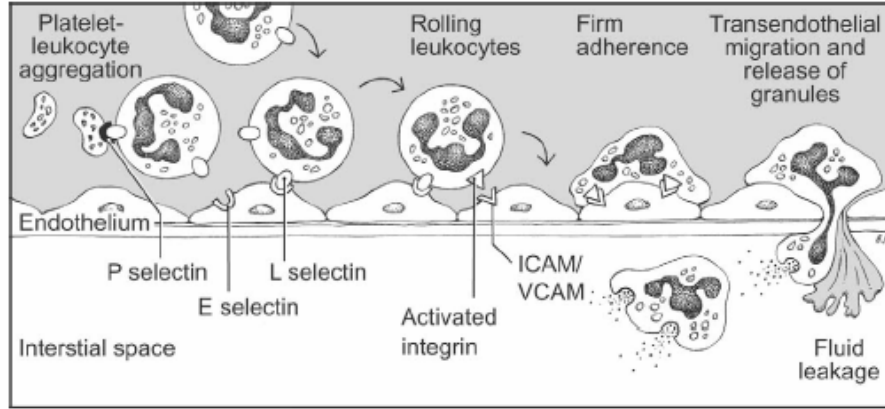
CPB esnasında trombin PAF'ün endotelial üretimini uyarır. Trombin ve PAF endotelial hücrelerden P-selektinin hızlı ekspresyonuna neden olur ve dolaşımdaki IL-1 β ve TNF- α endotelial hücreleri E-selektin sentezi ve ekspresyonu için uyarır (25, 28).

Bölgesel vazokonstriksiyon bölgesel damar yataklarındaki kan akım hızını azaltarak nötrofillerin endotel hücre yüzeylerine yakın bölgelerde sıralanmalarına müsaade eder. L selektinler tüm tiplere aktive edilmiş lökositler üzerinde yapısal olarak bulundurulur ve transmigrasyon başlayıp dökülmeden önce endotelial hücrenin müsin benzeri glikoproteinine hafifçe bağlanmış haldedir (28). P-selektin nötrofiller üzerindeki P-selektin glikoprotein-1'e (PSGL-1) zayıfca bağlıdır (44).

E-selektin ise farklı bir sınıf siyalil Lewis antijenine (CD62E) bağlanır. Selektin bağlanması nötrofillerin yavaşça yuvarlanmasına ve sonra giderek durmasına neden olur. Daha kuvvetli bağlanma endotel hücreleri üzerinde bulunan ve β 2 nötrofil integrinlerine, özellikle CD11b/CD18'e (Mac-1) ve daha az oranda da CD11a/CD18'e bağlanan intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) tarafından sağlanır (28,45).

İmmünglobulin süper ailesinden olan bu adezyon molekülleri nötrofilleri tam olarak durdurur (46) ve transmigrasyon işlemi ekstrasvasküler boşlukta üretilen kemoatraktan ve sitokinlere yanıt olarak başlar (25). Lökositler ve endotel hücreleri üzerinde bulunan PECAM-1 lökositlerin transmigrasyonunda aracılık eder (25).

Bu trafik nötrofiller, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından üretilen IL-8 tarafından düzenlenir. CPB esnasında nötrofiller fibrinojen ve bir kompleman parçasını bağlayan(45) bir Mac-1 (CD11b/CD18) reseptörü ve adezyonunda yer alan VLA-4 (α 1 β 4) reseptörü(45) eksprese eder (25, 45, 47). Nötrofil reseptörü CXCR-1 CPB'den etkilenmezken CXCR-2 sayısı azalır (25). (Şekil 2.7:1)



Şekil 2.7:1 Nötrofillerin arrest ve interstisiyel boşluğa transmigrasyon mekanizmaları.

Nötrofiller endotelial hücre glikoprotein uzantılarını bağlayan L-Selektin'i yapısal olarak üretir. Eş zamanlı olarak erken yanıt sitokinleri endotelial hücreleri uyarak P-Selektin ve sonrada E-Selektin reseptörlerinin hızla eksprese edilmesine neden olur, böylece nötrofil PSGL-1 uzantılarına zayıfça bağlanmayı sağlar. Bölgesel vazokonstrüksiyon ve yavaşlamış kan akımı ile yavaşlamış olan sıralanmış nötrofiller selektin ekspresyonu marifeti ile hafifçe endotel yüzeye bağlanır ve yuvarlanmaya başlar.

Nötrofiller C5a, kallikrein ve erken yanıt sitokinleri tarafından aktive edilerek $\beta 2$ CD11b ve c reseptörlerini eksprese eder ve bu şekilde sitokin ile aktive edilmiş olan endotel hücre integrinleri, ICAM-1 ve VCAM-1'e sıkıca bağlanır. Bir kez arrest edildikten sonra L-Selektinler dökülür ve endotel hücre yüzeyindeki PECAM-1 reseptörleri nötrofillerin endotel hücre bileşkelerinden transmigrasyonuna aracılık eder ve kemoatraktanların başlattığı bu süreç ile interstisiyel boşluğa ulaşır(25).

Psödopodların yardımıyla ve kompleman proteinlerinin (C5a, C3b ve iC3b), IL-8 hipokloröz asitleri, LTBB4 ve bölgesel olarak üretilen IL-1 ve TNF- α , salgıları sonrasında nötrofiller fagositoz işlemine ve sitokin salınımına başlamak üzere enflamasyon bölgesine ulaşırlar (25, 48, 49). CPB esnasında organlar ve dokular (akciğer, kalp, beyin) iskemi ve takiben reperfüzyona maruz kalırlar ve sonuç olarak ürettikleri adezyon molekülleri ve reaktif oksidanlar kuvvetli nötrofil kemoatraktan kaynaklarıdır (25,50). CPB esnasında adezyon reseptörlerine bağlanma ve

kemoatraktanlara yanıt verebilme anlamında nötrofiller kişiler arasında farklılık gösterir (51). Ayrıca çözünür ve hücrel reseptörlerin ölçümü için de önemli derecede değişkenlik mevcuttur (25).

Diyabet ve oksidatif stresin varlığı, genetik faktörler, hücrel adezyon reseptörleri ve sitokinlerin ekspresyonunu etkileyerek nötrofil adezyonu ve granül içeriğinin salınımı üzerine etki eder (52). Nötrofil aktivasyon işaretçileri ve organ disfonksiyonu ölçümleri arasında bir korelasyonun varlığını göstermek güçtür (53).

Nötrofiller kuvvetli bir proteolitik ve sitotoksik madde depolarına sahiptir. Azurofilik granüller lizozim, miyeloperoksidaz, katyonik proteinler, elastaz, kollajenaz, proteinaz-3, asit hidrolaz, defensinler ve fosfolipaz içerir (25). Belli bazı granüller $\beta 2$ integrinler, laktoferin, lizozim, tip IV kollajenaz, histaminaz, heparinaz, kompleman aktive edici, alkalın fosfataz ve membran ilişkili NADPH fosfat oksidaz içerir (41).

Aktive edilmiş nötrofiller “respiratuar patlama” durumunda aralarında süperoksit anyonu, hidrojen peroksit, hidroksil radikalleri, tekil oksijen moleküllerinin de olduğu sitotoksik reaktif oksijen ve azot ara ürünleri üretir (25,28).

Son olarak nötrofiller araziidonik asit metabolitleri, prostaglandinler ve PAF üretir. CPB esnasında bu vazoaktif sitotoksik maddeler üretilerek CPB ve kardiyak cerrahi ile ilişkili görülen “Sistemik enflamatuar yanıt sendromu” (SIRS) bulgularının çoğuna aracılık eder (54).

2.8 Trombositler

Trombositler CPB’nin başlarında en kuvvetli trombosit agonisti olan trombin tarafından aktive edilir fakat CPB devam ettiği sürece plazmada bulunan epinefrin, PAF, vazopressin katepsin G (diğer hücrelerden), serotonin ve ADP (trombositlerden salgılanan) ve dahili olarak üretilen tromboksan A₂ bu aktivasyona katılır (27,55,56,57). Trombositlerin agonistlerin çoğu ve kollajen için proteaz ile aktive edilen çok sayıda reseptörü bulunmaktadır ve bu reseptörler adezyon ve trombüs oluşumunda rol alır (55). Kollajen bağlanması tromboksan A₂ ve ADP salınımına yol açar ve bu şekilde diğer trombositler toplanabilir (55).

Trombositlerin enflamatuar yanıtı katılımı, eikosanoidlerin sentez ve salınımı, yoğun granüllerden serotonin, IL-1 β , 58 CXC kemokinler, PF₄, NAD-2

(nötrofil aktive edici protein), IL-8 ve ENA-78 (endotel hücre nötrofil çekicisi) ve C-C kemokinler, alfa granüllerden de MIP-1a, MCP-3 ve RANTES sentez ve salınımıyla olur (59). Trombositler ayrıca membran-ilişkili lizozimlerden asit hidrolaz üretim ve salınımını sağlar. Trombositlerin salgıladığı sitokinler, NAP-2, RANTES, PF4, IL-1 β , IL-8 ve ENA-78, yara ve perfüzyon devresinde trombositlerin kuvvetli aktivasyonu nedeniyle özellikle CPB'ye enflamatuvar yanıtta yer alabilir(58, 59).

Dolaşımdaki monositler ve nötrofiller yapısal PSGL-1 bulundurulur, bu şekilde agregre olup aktive olmuş trombositlerdeki P-selektin aracılığıyla iletişime girebilirler (44).

Trombositler simetrik fibrinojen moleküllerine yapışık olan GPIIb/IIIa reseptörlerini kullanarak agregre olur ve birbirleri arasında köprüler oluşturur. CPB esnasında birbiriyle olduğu gibi monositler ve nötrofiller de agregre olurlar (38).

2.9 Anafilatoksinler

Anafilatoksinler olarak adlandırılan C3a, C4a ve C5a; C3, C4 ve C5 kompleman proteinlerinin parçalanmasıyla salınan biyoaktif protein parçacıklarıdır. Bu parçacıkların proenflamatuvar ve immun düzenleyici etkileri olup düz kaslarda kontraksiyona, vasküler geçirgenlikte artışa neden olurlar, ayrıca kemoatraktan olarak görev alır ve C5a'da olduğu gibi monosit ve nötrofil aktivasyonunda rol alırlar (60).

Anafilatoksinler CPB esnasında pulmoner vasküler direnç artışına, ödem oluşumuna, nötrofil sekestrasyonuna ve esktravasküler sıvı artışına katkıda bulunur. Postoperatif ventilasyon süresi, plazma C3a konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterir (35).

C3a ve C5a iskemi/reperfüzyon yaralanmalarının önemli bir aracısıdır. CPB esnasında bu üç anafilatoksin de üretilir. Ancak C4a seviyesi protamin verilene dek düşüktür ve yaklaşık tüm C5a nötrofillere bağlı haldedir. C3a dolaşımda bulunan ana anafilatoksinidir (61,62).

2.10 Ekstrakorporeal Dolaşımın Neden Olduğu Koagülopati

Kalp cerrahisi geçiren olgulardaki kanamalardan trombosit disfonksiyonu, hızlanmış fibrinoliz, koagülasyon sisteminin tüm komponentlerinin dilüsyonu ve heparin ile protamin sorumlu olmaktadır. Normalden fazla PTZ değerlerinde K-vitaminine bağlı faktörlerin yenilenmesi mümkün değildir ve kardiyopulmoner bypassa (CPB) bağlı dilüsyon koagülopatik seviyelere ulaşabilir. Optimal preoperatif hazırlık gerekli olup, endike olduğunda intraoperatif tedavi başlanmalıdır. Bireyselleştirilmiş heparin dozu, antifibrinolitik ilaç verilmesi, kan kaybı ve dilüsyonun minimalleştirilmesi, CPB zamanının mümkün olduğunca azaltılması, yoğun cerrahi hemostazın basit önlemlerindendir (64).

Uzamış CPB periyodlarıyla olan daha komplike cerrahilerin ve akut olarak dekompanse hastalarda yapılan girişimlerin artması ile birlikte kalp cerrahisine bağlı postoperatif kanamalar önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Kalp cerrahisi sonrası fazla kanama, erken ekstübasyonu engelleyen önemli bir faktördür. Mediastinal reeksplorasyona yol açan postoperatif kanama, hastane içi mortalite ve hastanede kalma süresini önemli derecede arttırmaktadır. Açık kalp cerrahisi geçiren olgularda cerrahi reeksplorasyon gereksinimi diğer olgulara kıyasla hastane içi mortalitede üç kat artmaya neden olmaktadır. Reeksplere edilen olgularda hastanede kalma süresi altı gün uzamaktadır (65).

Kanama için reeksplorasyonla ilişkili risk faktörleri uzamış (>150 dk) CPB zamanı ve intraoperatif intraaortik balon pompası (IABP) kullanımını içermektedir. İleri yaş, küçük vücut yüzey alanı ve distal koroner anastomoz sayısının artması, artmış kanama riski ile ilişkilidir. Kardiyak cerrahiye bağlı postoperatif kanamanın değerlendirilmesi ve tedavi edilmesine yönelik yöntemler hasta sonuçlarını agresif olarak optimize etmek için yönlendirilmelidir (64).

Hemostaz Tarama Testleri

A. Trombosit sayımı

Trombosit sayısının belirlenmesi en önemli tarama testi olabilir. Kardiyak rahatsızlığı olan hastalarda trombositopeni nadir görülen bir durum değildir. Trombosit fonksiyonları normal ise kardiyak cerrahi gibi majör cerrahi girişimlerde $150.000/\text{mm}^3$ veya daha üzerinde trombosit sayısı yeterlidir (66).

B. Kanama zamanı

Kanama zamanı trombosit fonksiyonunu ve trombositlerin hasarlı kan damarları ile etkileşimini gösterir (63). Postop kanamayı tahmin etmedeki değeri mükemmel olmamasına rağmen trombosit fonksiyonunu taramak için en basit testtir. Aspirin kullanan koroner arter hastalarının ve aterosklerotik hastaların sayısı her geçen gün arttığından, kanama zamanına gereksinim daha da artmaktadır. Aspirin tedavisine bağlı olarak kanama zamanı anormal ise elektif cerrahi girişimler, trombositlerin en az %75'inin normal fonksiyon görebilmesi ve kanama zamanının normale dönmesi için en az beş gün ertelenmelidir (67).

C. Parsiyel tromboplastin zamanı

Parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) uzaması birkaç koagülasyon faktörünün kalıtsal veya kazanılmış eksikliği veya anormalliğini belirlemede önemlidir. Bu test Faktör V, VIII, IX, X, XI ve XII'nin değişikliklerini göstermede basit ama duyarlı bir testtir. Ayrıca aPTT dolaşan antikoagülanın varlığını da göstermekte, preoperatif ve peroperatif heparin etkisini ve postoperatif heparin nötralizasyonunu ölçmektedir (66).

D. Protrombin zamanı

Protrombin zamanının preoperatif anormalliği, faktör II, V, VII veya X'u kapsayan tek faktör yetersizliğini (genellikle konjenital) yansıtabilir. Özel bir faktörün konjenital yetersizliğinde (örneğin faktör VII) şiddetli etkilenmiş hastanın önemli bir kanama öyküsü olacaktır. Bununla birlikte protrombin zamanı uzamış çoğu hasta, sıklıkla karaciğer hastalığı, oral antikoagülan tedavisi veya K vitamini yetersizliği ile ilişkili olarak çoğu faktörün kazanılmış yetersizliğine sahiptirler (66).

E. Plazma fibrinojeni

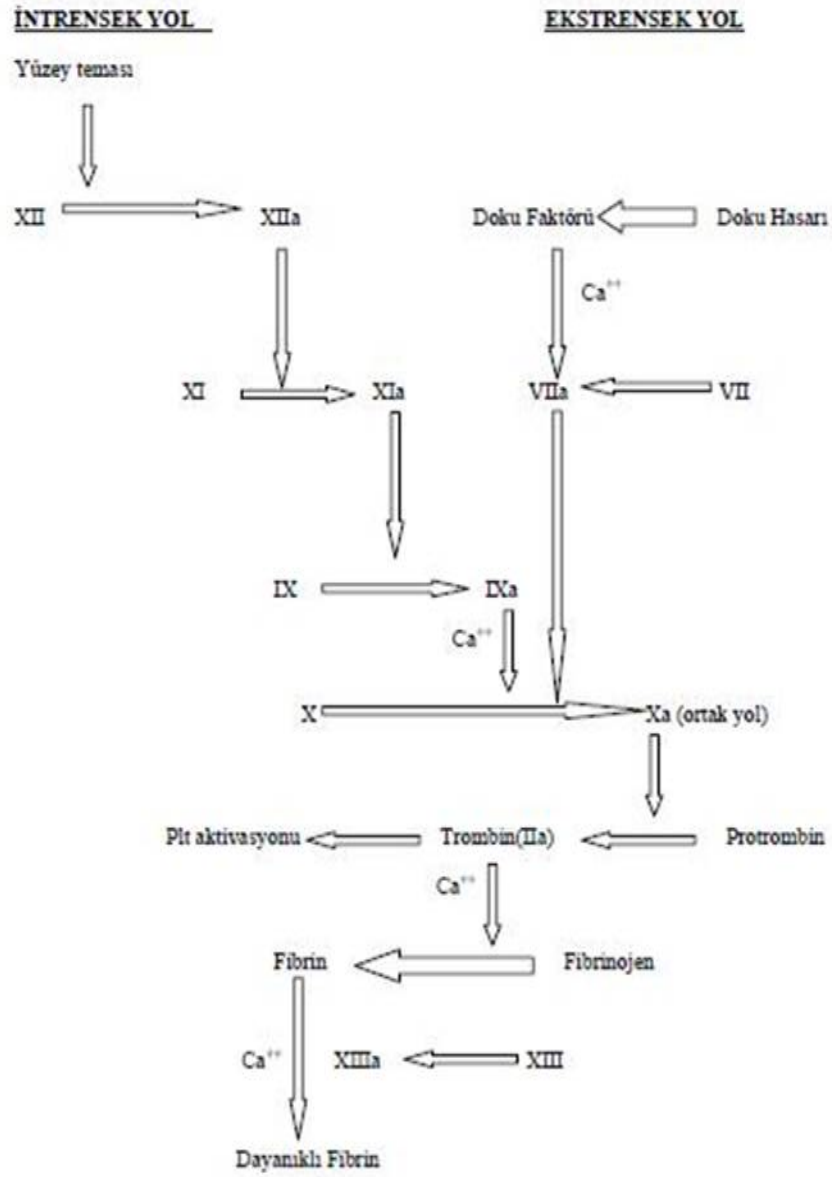
Şiddetli karaciğer hastalığı varlığı veya trombolitik tedavi streptokinaz (SK), ürokinaz (UK) veya doku plazminojen aktivatörü (TPA) kullanılmasını takiben kardiyak cerrahi gibi bazı durumlarda plazma fibrinojeninin belirlenmesi koagülasyon sistemini değerlendirmek için gereklidir. Komplikasyonsuz kalp cerrahisinde bu testin tahmini veya prognostik değeri yoktur. Ancak postoperatif değerler ile karşılaştırmak için bir referans değeri olarak görevi olabilir (63). Fibrinolitik sistemin (öglobin lizis, plazminojen seviyesi, fibrin, fibrin yıkım ürünleri

vs.) diğer tarama testleri preoperatif taramada tavsiye edilmemekte ve kesin bilgi verir görünmemektedirler (66). Geçirilmiş trombolitik tedavi gibi belirli durumlarda bu testlerin biri veya hepsi bilgi verici olabilir.

Sonuç olarak; hemostazın preoperatif taraması, trombosit sayımı, kanama zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı ve plazma fibrinojenini içermelidir. Fibrinolitik sistemin rutin preoperatif değerlendirilmesi tavsiye edilmemektedir (66).

Perioperatif Koagülopatinin Mekanizmaları

Perioperatif kanama damarların cerrahi olarak yaralanması ve hemostatik mekanizmalardaki defektlere bağlıdır. Hemostatik defektlerin çoğu, kan elemanlarının CPB dolaşımına maruz kalmasının sonucudur. Ekstrakorporeal perfüzyon sistem komponentleri biyo-uyumlu sentetik materyallerden üretimesine rağmen trombo-rezistan değildirler. Rezervuar ve oksijenatör gibi pütürlü yüzeyler, filtreler ve konnektörlerde fibrin oluşumunu önlemek için heparin kullanılmaktadır (68). Koagülopatinin daha iyi değerlendirilmesi için normal koagülasyon basamaklarının iyi bilinmesi gereklidir (Şekil 2.10:1).



Şekil 3: Koagülasyon yolağının şematik görünümü.

Şekil 2.10: 1 Koagülasyon yolağının şematik görünümü.

Trombositler

CPB dilüsyonel etkilerinden fazla olarak hafif trombositopeniyle ilişkilidir. Bu etki trombositlerin CPB dolaşımında birikmesine bağlıdır (özellikle membran de oksijenatörde). CPB'dan çıktıktan sonra trombosit sayısı genelde 100.000-150.000/ μ L civarındadır. Bypass sürecinde karaciğerde trombositler sekestre olmaktadır. CPB trombosit yapı ve fonksiyonlarını da değiştirmektedir. CPB trombositlerin aktivasyonu ve alfa granüllerinin salınımıyla ilişkilidir. Alfa granülleri boşalmış trombositlerde; Von Willebrand faktörü, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörleriyle yapışkan ligandlar oluşturma yeteneği eksiktir. Ek olarak bu aktive trombositler sistemik dolaşımdan öncelikli olarak temizlenmektedir. CPB trombosit yüzey glikoproteinlerinin ekspresyonunu değiştirmektedir. Glikoprotein (GP) IIb/IIIa reseptörleri CPB esnası ve sonrasında azalmaktadır. Bu reseptör fibrinojeni bağlamaktadır ve trombosit agregasyonu için kritiktir. Böylece postoperatif dönemde nicelik ve nitelik olarak trombosit defekti mevcuttur (64).

Fibrinoliz

Fibrinolitik yolun CPB tarafından aktivasyonu, artmış postoperatif kanamaya yol açan faktörlerdendir. Bu aktivasyon endotel hücrelerinden doku plazminojen aktivatörünün salınması ve intrinsik yoldaki faktör XIIa'nın aktivasyonunun sonucudur. Artmış fibrinolizi inhibe etmek için profilaktik olarak antifibrinolitikler kullanılmaktadır (64).

Koagülasyon faktörleri

CPB'nin başlaması dolaşımdaki faktör II, VII, IX, X ve XII düzeylerinde %30 ile %45 arası, faktör V düzeyinde %80'lik azalmaya yol açmaktadır (64). Ancak koagülasyon faktörlerinin çoğu pıhtılaşma için gereken minimum seviyenin üstünde kalmaktadır (faktör V için %5, diğer faktörler için %20 ile %30 arası). Faktör VII seviyeleri CPB öncesi ve sonrası nisbeten sabit kalmaktadır. Komplikasyonsuz işlemlerde postoperatif kanamanın yokluğunda, fibrinojen haricinde tüm faktörlerin seviyeleri CPB'dan çıktıktan 12 saat sonra normalleşmektedir (63, 64).

Heparin

Hastalar heparin metabolizması ve duyarlılığına göre farklılık göstermelerine rağmen fibrin oluşumunu engellemek için ortalama 3 mg/kg başlangıç dozu

yeterlidir. Heparinin antitrombotik etkisi genellikle aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT) ile ölçülür (normal sınırları:150-200 sn). Pratikte CPB başlangıcı öncesinde 400 sn veya daha fazla ACT değeri arzu edilir. Bypass esnasında ACT her 30 dk bir ölçülür ve hasta bypass dışında kalana kadar 400 sn veya daha üzerinde bir ACT değeri sağlamak için genellikle 1 mg/kg ek heparin ilave edilir. Heparin ekstrakorporeal dolaşımda pıhtılaşmayı önlemek için esansiyel olmasına rağmen, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu engellemez (66).

Heparin rebaundu postoperatif kanamayla ilişkili olabilir. Heparin rebaundu heparinin protaminle tamamen nötralize edilmesinden sonra heparinin yeniden ortaya çıkmasıdır. Heparinin yeniden ortaya çıkmasında öne sürülen mekanizma protaminin heparine karşı ayırıcı (differential) eliminasyonudur. Protamin dolaşımda olan heparini başlangıçta nötralize etmektedir, ancak protamin heparinden daha hızlı elimine olduğu için rezidüel heparinin bir kısmı karşılıksız olarak kalır. Yetersiz veya tek şekilde olmayan (nonuniform) ısınma da heparinin periferik dolaşımdan geç dönmesine neden olabilir.

Gerçekte uniform ısınmada protamin tarafından nötralize edilmeyen heparin dolaşımda görülebilir. Ek protamin ihtiyacını belirlemek için protamin titrasyon assay'i uygulanmalıdır. Rezidüel heparin haricinde birçok nedenden dolayı ACT ve aPTT uzayabileceği için (örneğin: hipofibrinojenemi, koagülasyon faktör eksikliği, kazanılmış inhibitörlerin varlığı, trombosit disfonksiyonu), protamin titrasyon assay rezidüel heparini belirlemek için tercih edilen yöntemdir. Testi baz alan, hastaya özgü heparin ve protamin dozu, ampirik yöntemlere göre kanama komplikasyonlarını azaltmaktadır (64).

Heparine bağlı trombositopeni (HIT) heparin verilmesini takiben görülen nadir ancak ağır bir komplikasyondur. Genelde altı günden daha uzun heparin verilen olgularda %2-5 oranında görülmekte ve yaklaşık %0.4 oranında arteriyel tromboz, inme, miyokardiyal enfarktüs ve ayak iskemisi gelişmektedir (69,70). HIT IgG ilişkili trombosit antikorlarının yol açtığı trombosit tahribinin sonucudur. Hasta preoperatif olarak heparinle antikoagüle edildiyse önemli bir perioperatif kanama riski olabilir.

Protamin

Protaminin fazla verilmesi post-CPB kanama için öne sürülen mekanizmalardan biridir. İnvitro çalışmalar protaminin yüksek dozlarının antikoagülan ve antitrombosit aktivitesi olduğunu göstermiştir (64).

İleri çalışmaların (invitro) kanıtladığına göre trombositleri inhibe eden protamin değil, protamin-heparin kompleksidir. İnvivo çalışmalarla protaminin antikoagülan etkisi gösterilememiştir. Tek defalık protamin ek dozunun güvenli olduğu düşünülmektedir ve devam eden postoperatif kanamaya katkısı olmamaktadır. Heparin ve protaminin en isabetli dozu invitro, hastaya özgü test ile belirlenir. Bu sayede postopeatif kanama azalır ve her iki ilacın da istenmeyen fazla dozda verilmesini engellenir (64).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Abant İzzet Baysal Üniversitesi İzzet Baysal Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda 01.04.2010-17.10.2010 tarihleri arasında elektif olarak Kardiyopulmoner bypass (ekstrakorporeal dolaşım) ile açık kalp cerrahisi (koroner arter bypass greft (CABG), aort, mitral kapak replasmanı – tamiri, asendan aort replasmanı) uygulanan 24 hasta üzerinde yapılmıştır.

Tüm hastaların çalışma başlangıcında koagülasyon-hemostaz parametreleri (PTZ, APTZ, INR ve Platelet) ve renal fonksiyonları (BUN, kreatinin) normaldi.

Hastalardan operasyon başlangıcında yerleştirilen radial arter hattından yavaş bir şekilde kanın hemolize olmamasına dikkat edilerek 10 ml kan örneği jelli vakumlu tüpe alındı. Alınan kan örnekleri 15 dakika 3000 devirde santrifüj edildikten sonra elde edilen serum örnekleri 1,5 cc'lik şeffaf kapaklı serum saklama tüplerine ayrılarak çalışılma gününe kadar -70 °C'de saklandı. Eş zamanlı alınan kan örneklerinde tam kan sayımı yapıldı. Hemogram tayini (WBC) antikoagulan olarak K3EDTA içeren tüp içerisinde, Abbott CELL-DYN 3700 analizöründe elektriksel impedans metodu kullanılarak yapıldı. Tüm testler AİBÜ Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi Merkez Laboratuvarında çalışıldı. Tüm hastaların ve kontrollerin serum C3, C4 düzeyleri Abbott kiti kullanılarak immünotürbidimetrik yöntemle Abbott C8000 (Chicago, IL, USA) otoanalizöründe çalışıldı. C-Reaktif Protein (CRP) düzeyleri nefelometrik yöntemle (BN prospec, DadeBehring Marburg, Germany) tayin edildi.

Serum TNF alfa Düzeyi Ölçümü

Serum TNF alfa düzeyi Assay Max Human Tümör Nekrosis Faktör alfa (TNF alfa) kiti kullanılarak ELISA metodu ile çalışıldı (Katalog Numarası: ET2010–1, ASSAYPRO South Drive Saint Charles, MO USA). Test sonuçları 0.0, 0.0156, 0.0313, 0.0625, 0.125, 0.250, 0.500, 1.000 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm'de yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0 ile 1 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği % 4.7, günler arası tekrarlanabilirliği % 7,0, analitik duyarlılığı 10 pg/ml'nin altındadır.

Serum IL–6 Düzeyi Ölçümü

Serum IL–6 düzeyi Assay Max Human Interleukin–6 (IL–6) kiti kullanılarak ELISA metodu ile çalışıldı (Katalog Numarası: EI1006–1, ASSAYPRO South Drive Saint Charles, MO USA). Test sonuçları 0.0, 0.008, 0.016, 0.031, 0.063, 0.125, 0.250, 0.500 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm’de yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0 ile 0.5 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği % 4.7, günler arası tekrarlanabilirliği % 7.3, analitik duyarlılığı 10 pg/ml’nin altındadır.

Serum IL–8 Düzeyi Ölçümü

Serum IL–8 düzeyi Assay Max Human Interleukin–8 (IL–8) kiti kullanılarak ELISA metodu ile çalışıldı (Katalog Numarası: EI1008–1, ASSAYPRO South Drive Saint Charles, MO USA). Test sonuçları 0.000, 0.016, 0.031, 0.063, 0.125, 0.250, 0.500, 1.000 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm’de yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0 ile 1 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği % 4.9, günler arası tekrarlanabilirliği % 7.3, analitik duyarlılığı 1 pg/ml’nin altındadır.

Serum IL–10 Düzeyi Ölçümü

Serum IL–10 düzeyi Assay Max Human Interleukin–10 (IL–10) kiti kullanılarak ELISA metodu ile çalışıldı (Katalog Numarası: EI3010–1, ASSAYPRO South Drive Saint Charles, MO USA). Test sonuçları 0.0, 0.125, 0.250, 0.500, 1.000, 2.000, 4.000, 8.000 ng/ml standartlar kullanılarak oluşturulan kalibrasyon eğrisi ile hesaplandı. Ölçümler 450 nm’de yapıldı. Testin ölçüm aralığı 0 ile 8 ng/ml, gün içi tekrarlanabilirliği % 5.1, günler arası tekrarlanabilirliği % 7.4, analitik duyarlılığı 100 pg/ml’nin altındadır.

Çalışma AİBÜ BAP tarafından desteklenmiştir. Düzce Üniversitesi Etik Kurul izni ile Helsinki Deklerasyonu kurallarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.1. Kontrol Grubu

Hastalar 12’şer kişilik iki eşit gruba ayrılarak tek rezervuarlı oksijenatör kullanılanlar çalışma grubu, çift rezervuarlı oksijenatör kullanılanlar kontrol grubu olarak belirlenmiştir.

3.2. Dışlama Kriterleri

Acil cerrahi uygulanan, preoperatif kreatinin>1.3mg%, Htc<%30 olan, hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. İstatiksel Analiz

Çalışmada tüm istatistiksel analizlerde SPSS 16 ® Windows istatistiksel yazılım programı kullanıldı. İhtimal değeri (p) 0.05 ve altında ise anlamlı kabul edildi. Hastalara ait veriler ortalama±standart sapma olarak verildi. İki grup arası kıyaslamalar, grupların eşdeğerliğinin değerlendirilmesinde kullanılan student's t testi ile yapıldı. Tüm gruplarda komorbidite dağılımının değerlendirilmesi için ki kare testi kullanıldı. Değerler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını belirlemek için ilişkili örneklem için iki yönlü varyans analizi yapılmıştır.

4.BULGULAR

Tablo 4.1: Grupların eşdeğerliğinin değerlendirilmesinde kullanılan student's t testi'nin sonuçları

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup n=12	
	Mean	Mean	t Değeri
Yaş (yıl)	61.75	61.17	0.100
Boy (m)	1.61	1.57	0.893
Kilo (kg)	68.08	64.83	0.847

Çalışma ve kontrol grubunun yaş, boy ve kiloları karşılaştırıldığında gruplar arasında bu değişkenler açısından anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$). Buradan yola çıkarak da grupların yaş, boy ve kilo değişkenleri açısından eşdeğer oldukları söylenebilir.

Tablo 4.2: Grupların eşdeğerliğinin değerlendirilmesinde kullanılan DM ve HT test edildiği ki kare testi'nin sonuçları

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup n=12	ÇİFT rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup n=12	ki Kare Değeri
DM	0	2	2,958
HT	4	2	
DM + HT	2	3	
Yok	6	5	

Üç serbestlik dereceli ki kare dağılımında $\chi^2=2.958$ için $p>0.05$ bulunmuştur. Buradan yola çıkarak da çalışma ve kontrol grubundaki hastaların DM ve HT test

sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği ve grupların bu testler açısından eşdeğer olduğu söylenebilir.

Tablo 4.3: Grupların eşdeğerliğinin değerlendirilmesinde kullanılan tanı testleri ve buna ait ki kare testi'nin sonuçları

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup n=12	ÇİFT rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup n=12	ki Kare Değeri
KAH	10	9	2.386
Kapak	1	2	
ASD	1	0	
AA+KAH	0	1	

Üç serbestlik dereceli ki kare dağılımında $\chi^2=2.386$ için $p>0.05$ bulunmuştur. Buradan yola çıkarak da çalışma ve kontrol grubundaki hastaların tanı test sonuçlarının istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği ve grupların tanı testleri açısından eşdeğer olduğu söylenebilir.

Tablo 4.4:Grupların eşdeğerliğinin değerlendirilmesinde kullanılan, cinsiyetin test edildiği ki kare testi'nin sonuçları

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup n=12	ÇİFT rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup n=12	ki Kare Değeri
Kadın	4	7	1.510
Erkek	8	5	

Bir serbestlik dereceli ki kare dağılımında $\chi^2=1.510$ için $p>0.05$ bulunmuştur. Buradan yola çıkarak da çalışma ve kontrol grubundaki hastaların cinsiyetleri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermediği söylenebilir.

Tablo 4.5: C3, C4, CRP, WBC, İL6, İL8, İL10, TNF α değerleri için ortalama, standart sapma, t ve p değerleri

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X$\pm$SS n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X$\pm$SS n=12	t	p
C3 pre	123,3750 $\pm$ 17,30361	122,5000 $\pm$ 28,54184	0.091	0.928
C4 pre	30,2583 $\pm$ 10,83173	29,7750 $\pm$ 13,89147	0.095	0.925
CRP pre	10,2642 $\pm$ 22,52290	12,2292 $\pm$ 20,85299	-0.222	0.827
WBC pre	7,1508 $\pm$ 2,89269	7,1133 $\pm$ 3,00865	0.031	0.975
İL6 pre	0,08183 $\pm$ 0,151089	0,00992 $\pm$ 0,004502	1.648	0.114
İL8 pre	0,05142 $\pm$ 0,030932	0,04275 $\pm$ 0,007175	0.945	0.355
İL10 pre	0,30042 $\pm$ 0,624698	1,00817 $\pm$ 1,925624	-1.211	0.239
TNFα pre	0,04758 $\pm$ 0,022097	0,06700 $\pm$ 0,038038	-1.529	0.141

Tablodaki t ve p değerleri incelendiğinde tüm değerler için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı ($p>0.05$) görülmüştür. Buradan yola çıkarak da bu değerler açısından kontrol ve çalışma grubumuzun denk olduğunu söyleyebiliriz.

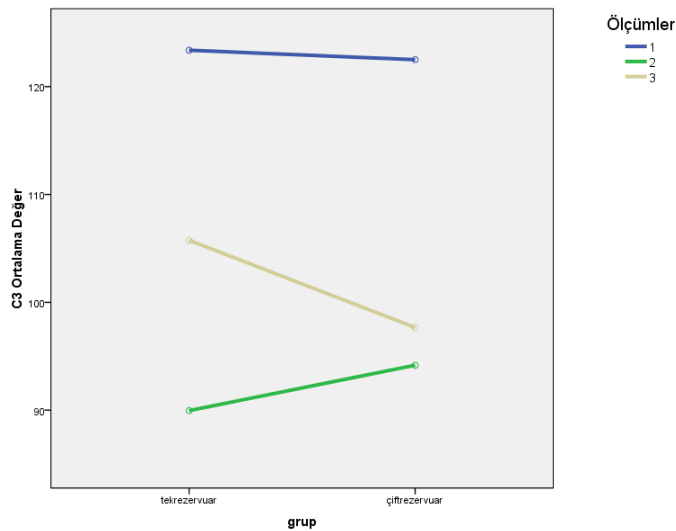
Pre, post ve post24 C3 değerleri arasında çift rezervuarlı ve tek rezervuarlı oksijenatör kullanımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek için veriler analiz edilmiştir. Tek rezervuarlı ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan iki gruptaki hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat C3 değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6: Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat C3 ortalama ve standart sapma değerleri

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12
C3pre	123,3750±17,30361	122,5000±28,54184
C3post	89,9583±15,10722	94,1667±16,58495
C3post24	105,7500±24,44335	97,6667±13,84547

Tablo 4.6 incelendiğinde tek rezervuar kullanılan grubun C3 pre ortalama değerinin (123,375) çift rezervuar kullanılan grubun C3 pre ortalama değerinden (122,500) yüksek olduğu görülmektedir. C3 post değerinde ise çift rezervuar kullanılan grubun ortalama puanının daha yüksek olduğu görülmektedir. C3 post24 değerinde ise tek rezervuar kullanılan grubun ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir. Grupların ortalama puanları arasındaki değişim Grafik 1’de görülmektedir.

Grafik 1



Bu değerler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını anlamak için ilişkili örneklemeler için iki yönlü varyans analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7: Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat C3 ölçüm değerlerinin iki yönlü varyans analiz tablosu

Varyansın kaynağı	KT	sd	KO	F	P
Deneklerarası	5978.460	23			
Grup	15.042	1	15.042	0.055	0.000
Hata	5963.418	22	271.064		
Denekleriçi	21315.050	48			
Ölçüm	11975.882	2	5987.941	30.70	0.319
Grup*Ölçüm	457.771	2	228.885	1.174	
Hata	8581.401	44	195.032		
Toplam	27293.510	71			

Tablo 4.7 incelendiğinde C3 için pre, post ve post24 değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0.000$, $p<0.05$). Ancak C3 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanan gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0.319$, $p>0.05$). Buradan yola çıkarak C3 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ya da çift rezervuarlı oksijenatör kullanımına göre anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

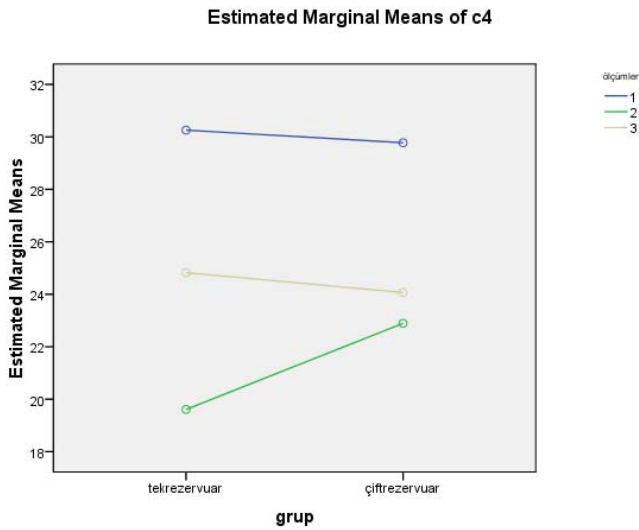
Pre, post ve post24 C4 değerleri arasında çift rezervuarlı ve tek rezervuarlı oksijenatör kullanımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığını belirlemek için veriler analiz edilmiştir. Tek rezervuarlı ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan iki gruptaki hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat C4 değerleri Tablo 4.8 de verilmiştir.

Tablo 4.8: Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat C4 ortalama ve standart sapma değerleri

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12
C4pre	30,2583±10,83173	29,7750±13,89147
C4post	19,6083±7,00071	22,8917±12,46949
C4post24	24,8250±8,31714	24,0667±11,98046

Tablo 4.8 incelendiğinde tek rezervuar kullanılan grubun C4 pre ortalama değerinin (30,2583) çift rezervuar kullanılan grubun C4 pre ortalama değerinden (29,7750) yüksek olduğu görülmektedir. C4 post değerinde ise çift rezervuar kullanılan grubun ortalama puanının daha yüksek olduğu görülmektedir. C4 post24 değerinde ise tek rezervuar kullanılan grubun ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir. Grupların ortalama puanları arasındaki değişim Grafik 2’de görülmektedir.

Grafik2



Bu değerler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını anlamak için ilişkili örneklemeler için iki yönlü varyans analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.9'da verilmiştir.

Tablo 4.9: Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat C4 ölçüm değerlerinin iki yönlü varyans analiz tablosu

Varyansın kaynağı	KT	sd	KO	F	P
Deneklerarası	2475.365	23			
Grup	2.779	1	2.779	0.025	0.000
Hata	2472.586	22	112.390		
Denekleriçi	1590.794	48			
Ölçüm	944.816	2	472.408	35.545	0.112
Grup*Ölçüm	61.197	2	30.598	2.302	
Hata	584.781	44	13.290		
Toplam	4066,159	71			

Tablo 4.9 incelendiğinde C4 için pre, post ve post24 değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0.000$, $p<0.05$). C4 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanan gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0.112$, $p>0.05$). C4 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ya da çift rezervuarlı oksijenatör kullanımına göre anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

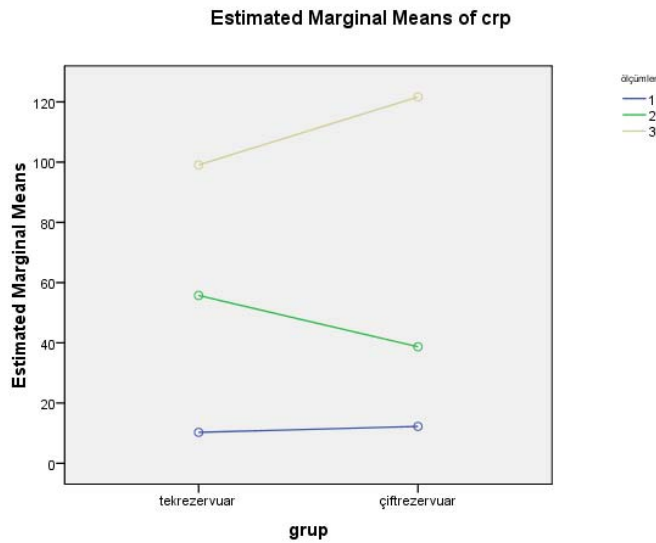
Pre, post ve post24 CRP değerleri arasında çift rezervuarlı ve tek rezervuarlı oksijenatör kullanımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığını saptamak için veriler analiz edilmiştir. Tek rezervuarlı ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan iki gruptaki hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat CRP değerleri Tablo 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.10 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat CRP ortalama ve standart sapma değerleri

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12
CRPpre	10,2642±22,52290	12,2292±20,85299
CRPpost	55,7192±97,65104	38,6933±51,01123
CRPpost24	99,0833±86,08920	121,64±43,36755

Tablo 4.10 incelendiğinde tek rezervuar kullanılan grubun CRP pre ortalama değerinin (10,2642) çift rezervuar kullanılan grubun CRP pre ortalama değerinden (12,2292) düşük olduğu görülmektedir. CRP post değerinde ise tek rezervuar kullanılan grubun ortalama puanının daha yüksek olduğu görülmektedir. CRP post24 değerinde ise çift rezervuar kullanılan grubun ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir. Grupların ortalama puanları arasındaki değişim Grafik 3’de görülmektedir.

Grafik 3



Bu değerler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını anlamak için ilişkili örneklemeler için iki yönlü varyans analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.11’de verilmiştir.

4.11: Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat CRP ölçüm değerlerinin iki yönlü varyans analiz tablosu

Varyansın kaynağı	KT	sd	KO	F	P
Deneklerarası	39837.622	23			
Grup	37.475	1	37.475	0.021	0.000
Hata	39800.147	22	1809.098		
Denekleriçi	1590.794	48			
Ölçüm	120846.016	2	60423.008	20.985	0.448
Grup*Ölçüm	4703.287	2	2351.643	0.817	
Hata	126692.603	44	2879.377		
Toplam	41428.416	71			

Tablo 4.12 incelendiğinde CRP için pre, post ve post24 değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0.000$, $p<0.05$). Ancak CRP için pre, post ve post24 değerlerinin tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanan gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0.448$, $p>0.05$). Buradan yola çıkarak CRP için pre, post ve post24 değerlerinin tek ya da çift rezervuarlı oksijenatör kullanımına göre anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

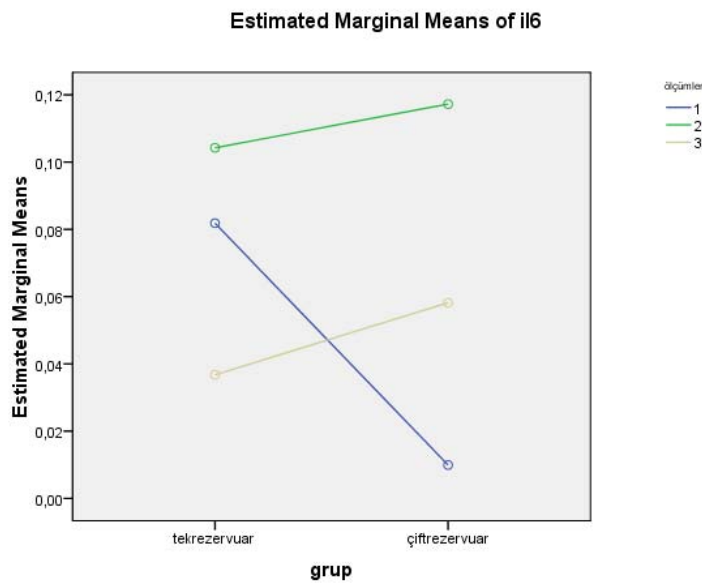
Pre, post ve post24 İnterlökin 6 (İL6) değerleri arasında çift rezervuarlı ve tek rezervuarlı oksijenatör kullanımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığını saptamak için veriler analiz edilmiştir. Tek rezervuarlı ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan iki gruptaki hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat İL6 değerleri Tablo 4.12’de verilmiştir.

Tablo 4.12 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat İL6 ortalama ve standart sapma değerleri

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12
İL6pre	0,08183±0,151089	0,00992±0,004502
İL6post	0,10425±0,066318	0,11725±0,132311
İL6post24	0,03675±0,034275	0,05817±0,050297

Tablo 4.12 incelendiğinde tek rezervuar kullanılan grubun İL6 pre ortalama değerinin (0,08183) çift rezervuar kullanılan grubun İL6 pre ortalama değerinden (0,00992) yüksek olduğu görülmektedir. İL6 post değerinde ise tek rezervuar kullanılan grubun ortalama puanının daha düşük olduğu görülmektedir. İL6 post24 değerinde ise çift rezervuar kullanılan grubun ortalamasının daha yüksek olduğu görülmektedir. Grupların ortalama puanları arasındaki değişim Grafik 4’de görülmektedir.

Grafik4



Bu değerler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını anlamak için ilişkili örneklemeler için iki yönlü varyans analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.13’da verilmiştir.

4.13 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat İL6 ölçüm değerlerinin iki yönlü varyans analiz tablosu

Varyansın kaynağı	KT	sd	KO	F	P
Deneklerarası	0.051	23			
Grup	0.001	1	0.001	0.413	0.031
Hata	0.050	22	0.002		
Denekleriçi	0.481	48			
Ölçüm	0.066	2	0.033	3.775	0.171
Grup*Ölçüm	0.032	2	0.016	1.837	
Hata	0.383	44	0.009		
Toplam	0.532	71			

Tablo 4.13 incelendiğinde İL6 için pre, post ve post24 değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur ($p=0.031$, $p<0.05$). İL6 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanan gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0.171$, $p>0.05$). Buradan yola çıkarak İL6 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ya da çift rezervuarlı oksijenatör kullanımına göre anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

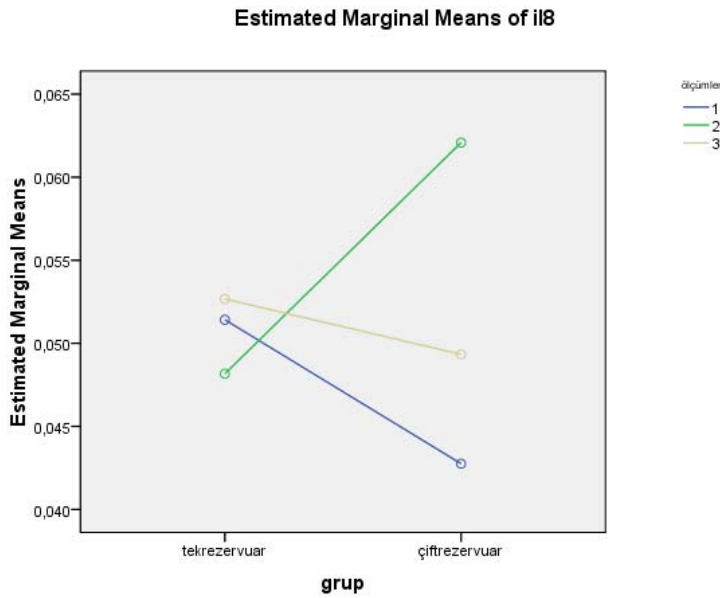
Pre, post ve post24 İnterlöklin 8 (İL8) değerleri arasında çift rezervuarlı ve tek rezervuarlı oksijenatör kullanımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığını saptamak için veriler analiz edilmiştir. Tek rezervuarlı ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan iki gruptaki hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat İL8 değerleri Tablo 4.14’de verilmiştir.

Tablo 4.14 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat İL8 ortalama ve standart sapma değerleri

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12
İL8pre	0,05142±0,030932	0,04275±0,007175
İL8post	0,04817±0,005906	0,06208±0,023310
İL8post24	0,05267±0,013459	0,04933±0,008161

Tablo 4.14 incelendiğinde tek rezervuar kullanılan grubun İL8 pre ortalama değerinin (0,05142) çift rezervuar kullanılan grubun İL8 pre ortalama değerinden (0,04275) yüksek olduğu görülmektedir. İL8 post değerinde ise tek rezervuar kullanılan grubun ortalama puanının daha düşük olduğu görülmektedir. İL8 post24 değerinde ise çift rezervuar kullanılan grubun ortalamasının daha düşük olduğu görülmektedir. Grupların ortalama puanları arasındaki değişim Grafik 5’de görülmektedir.

Grafik 5



Bu değerler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını anlamak için ilişkili örneklemeler için iki yönlü varyans analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.15’de verilmiştir.

Tablo 4.15 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat İL8 ölçüm değerlerinin iki yönlü varyans analiz tablosu

Varyansın kaynağı	KT	sd	KO	F	P
Deneklerarası	0.002	23			
Grup	0.000	1	0.000	0.027	0.052
Hata	0.002	22	0.000		
Denekleriçi	0.017	48			
Ölçüm	0.001	2	0.000	1.200	0.105
Grup*Ölçüm	0.002	2	0.001	2.585	
Hata	0.014	44	0.000		
Toplam	0.019	71			

Tablo 4.15 incelendiğinde İL8 için pre, post ve post24 değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0.052$, $p>0.05$). İL8 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanan gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0.105$, $p>0.05$). Buradan yola çıkarak İL8 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ya da çift rezervuarlı oksijenatör kullanımına göre anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

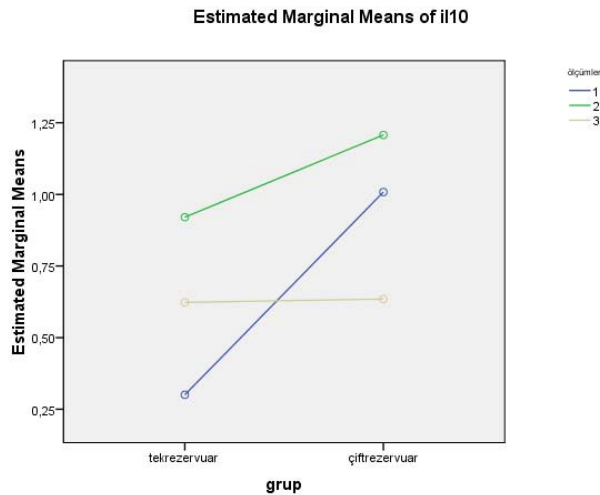
Pre, post ve post24 İnterlökin 10 (İL10) değerleri arasında çift rezervuarlı ve tek rezervuarlı oksijenatör kullanımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığını saptamak için veriler analiz edilmiştir. Tek rezervuarlı ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan iki gruptaki hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat İL10 değerleri Tablo 4.16’da verilmiştir.

Tablo 4.16 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat İL10 ortalama ve standart sapma değerleri

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12
İL10pre	0,30042±0,624698	1,00817±1,925624
İL10post	0,92033±1,386598	1,20758±2,354220
İL10post24	0,62300±1,150396	0,63483±0,736427

Tablo 4.16 incelendiğinde tek rezervuar kullanılan grubun İL10 pre ortalama değerinin (0,30042) çift rezervuar kullanılan grubun İL10 pre ortalama değerinden (1,00817) düşük olduğu görülmektedir. İL10 post değerinde tek rezervuar kullanılan grubun ortalama puanının daha düşük olduğu görülmektedir. İL10 post24 değerinde ise tek rezervuar kullanılan grubun ortalamasının daha düşük olduğu görülmektedir. Grupların ortalama puanları arasındaki değişim Grafik 6’de görülmektedir.

Grafik 6



Bu değerler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını anlamak için ilişkili örneklemeler için iki yönlü varyans analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.17’de verilmiştir.

Tablo 4.17 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat İL10 ölçüm değerlerinin iki yönlü varyans analiz tablosu

Varyansın kaynağı	KT	sd	KO	F	P
Deneklerarası	28.887	23			
Grup	0.676	1	0.676	0.527	0.377
Hata	28.211	22	1.282		
Denekleriçi	67.421	48			
Ölçüm	2.862	2	1.431	0.998	0.602
Grup*Ölçüm	1.474	2	0.737	0.514	
Hata	63.085	44	1.434		
Toplam	96.308	71			

Tablo 4.17 incelendiğinde İL10 için pre, post ve post24 değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0.377$, $p>0.05$). İL10 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanan gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0.602$, $p>0.05$). Buradan yola çıkarak İL10 için pre, post ve post24 değerlerinin tek ya da çift rezervuarlı oksijenatör kullanımına göre anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

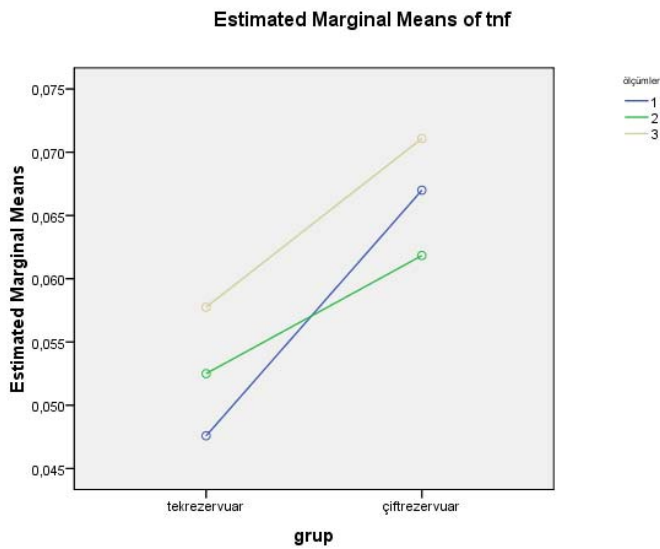
Pre, post ve post24 Tümör Nekroz Faktor Alfa (TNF α) değerleri arasında çift rezervuarlı ve tek rezervuarlı oksijenatör kullanımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığını saptamak için veriler analiz edilmiştir. Tek rezervuarlı ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan iki gruptaki hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat TNF α değerleri Tablo 4.18’de verilmiştir.

Tablo 4.18 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat TNF α ortalama ve standart sapma değerleri

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X$\pm$SS n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X$\pm$SS n=12
TNFα pre	0,04758 $\pm$ 0,022097	0,06700 $\pm$ 0,038038
TNFα post	0,05250 $\pm$ 0,024737	0,06183 $\pm$ 0,025623
TNFα post24	0,05775 $\pm$ 0,030344	0,07108 $\pm$ 0,050846

Tablo 4.18 incelendiğinde tek rezervuar kullanılan grubun TNF α pre ortalama değerinin (0,04758) çift rezervuar kullanılan grubun TNF α pre ortalama değerinden (0,06700) düşük olduğu görülmektedir. TNF α post değerinde tek rezervuar kullanılan grubun ortalama puanının daha düşük olduğu görülmektedir. TNF α post24 değerinde ise tek rezervuar kullanılan grubun ortalamasının daha düşük olduğu görülmektedir. Grupların ortalama puanları arasındaki değişim Grafik 7’de görülmektedir.

Grafik 7



Bu değerler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını anlamak için ilişkili örneklemeler için iki yönlü varyans analizi yapılmış ve sonuçlar Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.19 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat TNF α ölçüm değerlerinin iki yönlü varyans analiz tablosu

Varyansın kaynağı	KT	sd	KO	F	P
Deneklerarası	0.007	23			
Grup	0.001	1	0.001	4.071	0.377
Hata	0.006	22	0.000		
Denekleriçi	0.056	48			
Ölçüm	0.001	2	0.000	0.333	0.883
Grup*Ölçüm	0.000	2	0.000	0.125	
Hata	0.055	44	0.001		
Toplam	0.063	71			

Tablo 4.19 incelendiğinde TNF α için pre, post ve post24 değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur ($p=0.377$, $p>0.05$). TNF α için pre, post ve post24 değerlerinin tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanan gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0.883$, $p>0.05$). Buradan yola çıkarak TNF α için pre, post ve post24 değerlerinin tek ya da çift rezervuarlı oksijenatör kullanımına göre anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

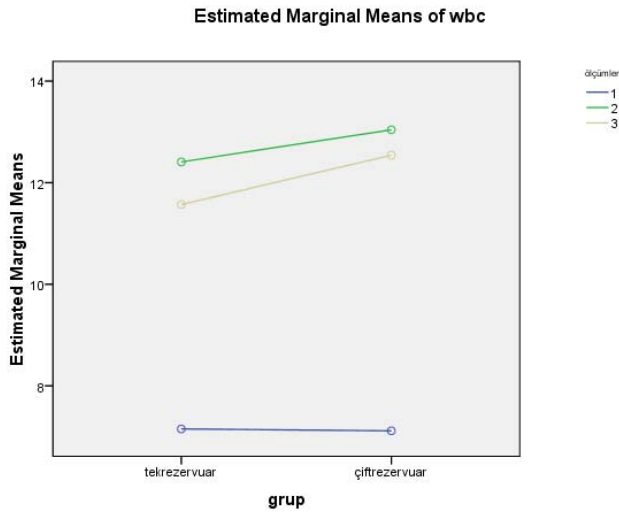
Pre, post ve post24 White Blood Cell (WBC) değerleri arasında çift rezervuarlı ve tek rezervuarlı oksijenatör kullanımı açısından anlamlı bir farklılık olup olmadığını saptamak için veriler analiz edilmiştir. Tek rezervuarlı ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan iki gruptaki hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat TNF α değerleri Tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.20 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat WBC ortalama ve standart sapma değerleri

	Tek rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12	Çift rezervuarlı oksijenatör Uygulanan Grup X±SS n=12
WBC pre	7,1508±2,89269	7,1133±3,00865
WBC post	12,4083±4,41865	13,0417±5,35562
WBC post24	11,5700±3,22308	12,5417±2,78876

Tablo 4.20 incelendiğinde tek rezervuar kullanılan grubun WBC pre ortalama değerinin (7,1508) çift rezervuar kullanılan grubun WBC pre ortalama değerinden (7,1133) yüksek olduğu görülmektedir. WBC post değerinde tek rezervuar kullanılan grubun ortalama puanının daha düşük olduğu görülmektedir. WBC post24 değerinde ise tek rezervuar kullanılan grubun ortalamasının daha düşük olduğu görülmektedir. grupların ortalama puanları arasındaki değişim Grafik 8’de görülmektedir.

Grafik 8



Bu değerler arasındaki farklılıkların anlamlı olup olmadığını anlamak için ilişkili örneklemeler için iki yönlü varyans analizi yapılmış ve sonuçlar tablo 4.21’de verilmiştir.

Tablo 4.21 Hastaların heparinizasyon sonrası, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat WBC ölçüm değerlerinin iki yönlü varyans analiz tablosu

Varyansın kaynağı	KT	sd	KO	F	P
Deneklerarası	194.475	23			
Grup	1.638	1	1.638	0.187	0.000
Hata	192.837	22	8.765		
Denekleriçi	794.145	48			
Ölçüm	447.775	2	223.887	28.703	0.817
Grup*Ölçüm	3.166	2	1.583	0.203	
Hata	343.204	44	7.800		
Toplam	988.620	71			

Tablo 4.21 incelendiğinde WBC için pre, post ve post24 değerleri arasındaki farklılıkların istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmektedir ($p=0.000$, $p<0.05$). WBC için pre, post ve post24 değerlerinin tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanan gruplar arasındaki farklılıkların anlamlı olmadığı görülmektedir ($p=0.817$, $p>0.05$). WBC için pre, post ve post24 değerlerinin tek ya da çift rezervuarlı oksijenatör kullanımına göre anlamlı farklılık göstermediği sonucuna varılmıştır.

5.TARTIŞMA

Ekstrakorporeal dolaşımda kan ve kanın içinde bulundurduğu elemanlar yabancı madde ve yüzeylerle temas halindedir. Kardiyopulmoner bypass'ta (CPB) enflamatuar yanıt heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere temasıyla başlar (23, 24). Heparinize kanın endotelial olmayan yüzeylere devamlı teması ve reinfüzyon ve vücut içi dolaşımı, CPB kullanılan operasyonlarda görülen yanıtı iyice artırır. Tüm cerrahi işlemlerde travmatik kazalar gibi, akut enflamatuar bir yanıt tetiklenir. CPB'nin enflamatuar yanıtı stimüle ettiği ve postoperatif morbiditeyi arttırdığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (71,72). CPB'a ikincil oluşan sistemik enflamatuar cevap koagulasyon, fibrinolitik, kallikrein ve kompleman kaskadlarının aktivasyonu ve ilgili artmış morbidite ve mortalite ile ilişkilidir (62).

Enflamatuar cevabı azaltmak için en iyi yöntem CPB'a girmeden CABG operasyonunun yapılmasıdır. Off-pump CABG ile on-pump CABG kıyaslandığında on-pump CABG'de enflamatuar yanıt anlamlı olarak daha fazladır (73).

Bu yüzden CPB'ta enflamatuar yanıtı azaltmak için heparin kaplı hatlar, CPB süresinin kısaltılması, prime solüsyonu içeriği, farklı ısıda çalışılması, immunsupresifler vb. gibi birçok yöntem denenmiştir ve denenmektedir.

Hahn-Pederson ve arkadaşları off-pump cerrahi hastalarında C3a seviyelerinde hafif yükselme saptamış ve bunu da cerrahi manüpilasyona bağlamışlardır (74).

Heparin kaplı hatların açık kalp cerrahisi sırasında enflamatuar cevabı azaltıcı klinik faydaları ve miyokardiyal hasarı azalttığı gösterilmiştir(62). Priming solüsyonunun içeriğinde kompleman sistemi üzerinde etkisinin olduğu bilinmektedir. CPB sıvısının ısının CPB'ı takiben enflamatuar yanıt üzerine etkisi olmamaktadır (1).

Literatürlerin incelenmesinde ekstrakorporeal dolaşım sırasında meydana gelen kompleman sistemindeki aktivasyonun postoperatif dönemdeki birçok etkiden sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (2). CPB sonrası CRP'nin postoperatif 24 saat içinde anlamlı olarak yükseldiğini bilmekteyiz (3). Kompleman aktivasyonunun biyolojik olarak aktif ürünleri post perfüzyon sendromu ile birlikte birçok etkiden sorumlu olmakla beraber enflamatuvar yanıtta tek etken değildir, diğer birçok mediatör de önemli rol oynamaktadır(78).

CPB ve kardiyak cerrahi sırasında kompleman sisteminin aktive edildiği üç farklı zaman vardır: Endotel olmayan yüzeyler ile kan teması, protamin verildikten ve protamin-heparin kompleksi oluşuktan sonra ve iskemik, arrest edilmiş kalbin reperfüzyonu sonrasında (24,32).

CPB esnasında kompleman büyük oranda alternatif yol aracılığıyla aktive edilir. CPB ve miyokardiyal reperfüzyon klasik ve alternatif kompleman yollarını aktive ederken heparin-protamin kompleksi komplemanı klasik yoldan aktive eder. CPB esnasında klasik yolu aktive eden diğer agonistler arasında endotoksin, apoptotik hücreler ve C-reaktif protein salgılayabilir (31,32).

Kompleman sisteminin aktivasyonu CPB'de alternatif ve klasik olmak üzere iki farklı yoldan olmaktadır. Bu iki yol C3'ün C3a ve C3b'ye ayrılması basamağında birleşmektedir.

Aktivasyon sonrası C3'te düşüş olurken C3a'da hızlı bir yükselme olur. Ancak C3a çok hızlı yıkıldığı için vücuttaki miktarlarını belirlemek zordur. C3a seviyeleri operasyon sonrası 24-48 saat içinde CPB öncesi seviyelere geriler (71).

Ekstrakorporeal dolaşım sonrası C3 ve C4 seviyelerinde düşme görülmektedir. Bu da kompleman sistemindeki aktivasyonu göstermektedir.

Postoperatif ventilasyon süresi plazma C3a konsantrasyonları ile pozitif korelasyon gösterir (35).

C3a ve C5a iskemi/reperfüzyon yaralanmalarının önemli bir aracısıdır. CPB esnasında bu üç anafilatoksin de üretilir. Ancak C4a seviyesi protamin verilene dek düşüktür ve yaklaşık tüm C5a nötrofillere bağlı haldedir (9). C3a dolaşımda bulunan ana anafilatoksinidir (61,62).

Sistemik enflamatuvar reaksiyon komplekstir ve çoğunlukla mikrovasküler yapıya lökosit stimülasyonu ve adhezyonuna yol açar. Plateletlerin lökositlere olan artmış adhezyonu sistemik cevabın bir parçası olarak tanımlanır. Bu tür adhezyon kompleman ve koagulasyon kaskadlarının aktivasyonunu regüle eden protein komplekslerini üretir. C3a ve C5a anafilotoksinleri ve C5b-9 terminal kompleksinin CPB sırasında kanda seviyelerinin yükseldiği gösterilmiştir. Kompleman C3a ve elastaz seviyelerindeki yükselmeyi IL-8, TNF- α ve sE-selektin artışları izler. Buna karşın CPB'a girmeyen hastalarda bu faktörlerin yükselmesi engellenmiş olur (75).

Kompleman ürünleri nötrofil adhezyonu ve degranülasyonunu artırır ve ayrıca IL-1, TNF- α ve IL-6'nın üretiminin artışıyla ilişkilidir (71).

CPB sırasında aktive edildiğinde esas kan elemanları vazoaktif ve sitotoksik maddeler salgılar; enflamatuvar ve inhibitör sitokinler ile hücre sinyalizasyonu yapar, komplementer bazı özgül hücre sinyal maddeleri ve diğer hücrelerle iletişime giren hücresel reseptörlerin ekspresyonu olur ve dolaşıma giren konak vazoaktif ve sitotoksik maddeler oluşturur (27).

Nötrofil aktivasyonu ayrıca serbest oksijen radikalleri yapımına ve özellikle elastaz, kollejenaz ve jelatinaz gibi kapiller yatak endoteline belirgin hasar veren kuvvetli serine proteazlarının salınımına yol açar (62).

Çalışmamızda incelediğimiz enflamasyon parametrelerinden C3 ve C4'ün her iki tip oksijenatör grubunda CPB öncesi düzeylerine göre CPB çıkışı 6. saat düzeylerinde azalma görülmüş, CPB çıkışı 24. saat değerleri ise CPB sonrası 6. saat değerlerine göre yüksek tesbit edildi. CRP, İl6, İl8, İl10 ve WBC değerleri ortalama olarak her iki tip oksijenatör grubunda CPB öncesi değerlere göre CPB çıkışı 6. saatte yükselme ve CPB sonrası 24. saat değerleri ise CPB çıkışı 6. saat değerlerine göre düşük tesbit edildi. Bulgularımızın literatür bilgileri ile uyumlu olduğunu gördük. Her iki oksijenatör grupları arasında parametrelerin değerlerindeki değişime paralel ve istatistiksel olarak farksız olduğu sonucuna varıldı.

Literatürlerdeki araştırmalarda ise biyolojik membranları taklit eden

fosforilkolin ile kaplanmış çift rezervuarlı oksijenatör kullanımının haptoglobulin, hemolize sekonder düzeyleri yükselen serbest plazma hemoglobini, trombin-antitrombin kompleksi (TAT) oluşumu, arteriyel kan basıncının plevral ve perikardiyal kavitelerden aspire edilen kanın resirkülasyona verilmesi sonucu etkilenmesi gibi parametreler üzerinde yapılan analizlerinde daha çok hemolizin gerilme etkisi, vakum etkisi, hava-kan etkileşimi ile olduğu, aktive trombositlerin koagülasyon kaskadı üzerine yalnız doğrudan etkisi ile değil, WBC ve kompleman üzerinden de etkilediği sonucuna varılmıştır. Pompa süresinin kısa tutulmasının tüm gruplarda düşük serbest hemoglobin düzeyi ile ilgili olduğu sonucuna ulaşılmıştır (79). Keza bir başka Fosforilkolin kaplı çift rezervuarlı oksijenatör çalışmasında protein adsorbsiyonunu azalttığı ve böylece dolaşımdaki C3d-protein adsorbsiyonuna olumlu etkileri olduğunu göstermiştir (80).

Çalışmamızda literatür bilgilerine ilave fayda sağlanabilmesi için tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanımının enflamasyon belirteçleri üzerine etkisi araştırıldı. Çalışmamız sırasında ekstrakorporeal dolaşım uygulanan hastalarda farklı tip oksijenatör kullanımının kompleman sistemini aktive olduğu aşamaları inceledik. Bu süreçler protamin-heparin kompleksi oluşumu, iskemik, arrest edilmiş kalbin reperfüzyonu ve kanın endotel olmayan yüzeyler ile temasıdır. Fosforilkolin kaplı çift rezervuarlı oksijenatörlerde ki amaç; kanın negatif yüklü yüzey temasına bağlı gelişen reaksiyonların tetiklenmesini azaltması ve kompleman aktivasyonu ve enflamatuvar sürecin bloke edilmesi veya yavaşlatılmasıdır. Fakat kanülasyon öncesi heparinizasyon başlangıcında, pompa çıkışı 6. saat ve pompa çıkışı 24. saat ölçüm sonuçlarında enflamatuvar süreci beklendiği gibi etkilemediği görüldü. Bu sonucun ortaya çıkmasında protamin-heparin kompleksi oluşumu ve iskemik, arrest edilmiş kalbin reperfüzyonu ile tetiklenen kompleman aktivasyonu süreçlerinin bloke edilememesi olduğu düşündürmektedir.

6. SONUÇ

Çalışmamızda tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanılan hasta grupları arasında yaş, cinsiyet, boy, vücut ağırlığı, DM ve HT açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı; Gruplar arası eşdeğerlilik istatistiksel olarak doğrulanmıştır.

C3, C4, CRP, İl6, İl8, İl10, TNF alfa, WBC: Pre, post 6. saat ve post 24. saat değerlerinin her iki tip oksijenatör kullanımına göre anlamlı fark bulunmamıştır.

Çalışmamızda tek ve çift rezervuarlı oksijenatör kullanımının gruplar arasında enflamasyon belirteçleri açısından anlamlı fark yaratmadığı tespit edilmiş, YBÜ'de ve toplam hastanede yatış süresi gibi parametreler üzerinde dikkate değer değişiklik yaratmadığı gözlenmiştir.

Oksijenatör seçimi günümüzde cerrahların tercihleriyle belirlenmektedir. Bu konuda hangisinin daha üstünlük sağladığına dair net bilgiler bulunmamaktadır. Bu konunun daha iyi aydınlatılabilmesi için enflamatuvar sürecin ve tetiklenmenin engellenebilmesinin, ekstrakorporeal sirkülasyon hatları, tek ve çift rezervuarlı oksijenatör seçimi, protamin-heparin kompleksi oluşumu ve reperfüzyon hasarı oluşum mekanizmalarının da modifikasyonunu içeren geniş randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) Haddad R, El-Hassan D, Araj A ve ark Some inflammation-related parameters in patients following normo- and hypothermic cardio-pulmonary bypass. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2001 May;23(2):291-302.
- 2) Khilji SA, Khan AH. Acute renal failure after cardiopulmonary bypass surgery. *J Ayub Med Coll Abbottabad.* 2004 Jul-Sep;16(3):25-28.
- 3) Tulunay M, Demiralp S, Tastan S, Akalin H, Ozyurda U, Corapcioglu T, Akarsu ES. Complement (C3, C4) and C-reactive protein responses to cardiopulmonary bypass and protamine administration. *Anaesth Intensive Care.* 1993 Feb;21(1):50-55.
- 4) Knut Tore Lappegård, Michael Fung , Grethe Bergseth BS ve ark Effect of complement inhibition and heparin coating on artificial surface–induced leukocyte and platelet activation *The Annals of Thoracic Surgery* Volume 77, Issue 3 , March 2004, Pages 932- 941.
- 5) Shiro Hazama, MD, Kiyoyuki Eishi, PhD, Shiro Yamachika ve ark Inflammatory Response after Coronary Revascularization:Off-pump versus On-pump (Heparin-coated Circuits and Poly2methoxyethylacrylate-coated Circuits) *Ann Thorac Cardiovasc Surg* Vol. 2004;10, No.2
- 6) Eising GP, Niemeyer M., Th. Günter, P ve Ark Does a hyperoncotic cardiopulmonary bypass prime affect extrvascular lung water and funtion in patients undergoing coronary artery bypass surgery? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;20:282-289
- 7). London MJ,Franks M, Verrier ED The safety and efficiacy of ten percent pentastarch as a cardiopulmonary bypass priming solution.*J Thorac Cardiovasc Surg* 1992 Aug;104 (2):284-296.
- 8) Doç Dr. Ahmet R. Akar, Prof.Dr. Kemalettin Uçanok Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Kalp Merkezi Web yayınları 2010
- 9) Erdoğan HB, Eren E, Yakut C. Kardiyopulmoner Bypass Ve İdamesi. *Türkiye Klinikleri J Cardiovascular Surgery* 2004;5:155-165.
- 10) Messmer K. Hemodilution. *Surg. Clin. North. Am.* 1975;55:679-78.
- 11) Gordon RJ, Ravin M, Rawitscher RE, Daicoff GR. Changes in arterial pressure, viscosity and resistance during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1975; 69:552-561.
- 12) Cooley DA, Beall AC, Grondin P. Open-heart operations with disposable oxygenators, 5 percent dextrose prime and normothermia. *Surgery* 1962;52:713-719.
- 13) Clarkson PM, MacArthur BA, Barrat-Boyes BG, Whitlock RM, Neutze JM.

Developmental progress following cardiac surgery in infancy using profound hypothermia and circulatory arrest. *Circulation* 1980;62:855.

14) LeVeen HH, Ip M, Ahmed N, Mascardo T, Guinto RB, Falk G, D'Ovidio N. Lowering blood viscosity to overcome vascular resistance. *Sur. Gynecol. Obstet.* 1980;150:139-149.

15) Race D, dedichen H. Schenk WG. Regional blood flow during dextran-induced normovolemic hemodilution in the dog. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1967;53:578-585.

16) Jonas RA. Optimal hematocrit for adult cardiopulmonary bypass. *J. Cardiothorac. Vasc. Anaesth.* 2001;15:672.

17) Levy JH, Hug. CC. Use of cardiopulmonary bypass in studies of circulation. *Br. J. Anaesth.* 1988;60:35-37.

18) Metz S, Keats AS. Benefits of glucose-containing priming solution for cardiopulmonary bypass. *Anaesth. Analg.* 1991;72:428-434.

19) Lanier WL, Stangland KJ, Scheithauer BW, Milde JH, Michenfelder JD. The effects of dextrose infusion and head position on neurological outcome after complete cerebral ischemia in primates: examination of a model. *Anaesthesiology* 1987;66:39-48.

20) Marelli D, Paul A, Samson R, Edgell D, Angood P, Chiu RC. Dose the addition of albumin to prime solution in cardiopulmonary bypass affect clinical outcome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1989;98:751-756.

21) Adrian K, Mellgren K, Skogby M, Friberg LG, Mellgren G, Wandenvik H. The effect of albumin priming solution on platelet activation during experimental long-term perfusion. *Perfusion* 1998;13:187-191.

22) Tonz M, Mihaljevic T, von Segesser LK, Schmid ER, Joller-Jemelka HI, Pei P, Turina MI. Normothermia versus hypothermia during cardiopulmonary bypass: A randomized controlled trial. *Ann. Thorac. Surg.* 1995;59:137.

23) Lee WH Jr, Krumhaar D, Fonkalsrud EW, et al. Denaturation of plasma proteins as a cause of morbidity and death after intracardiac operations. *Surgery* 1961; 50:29-39.

24) Wachtfogel YT, Kucich U, Greenplate J, et al. Human neutrophil degranulation during extracorporeal circulation. *Blood* 1987; 69: 324-30

25) Mansuroğlu D, Kirali K, Yakut C. Kardiyopulmoner Bypass Sirasındaki Enflamatuar Yanıt. *Türkiye Klinikleri J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004;5:183-196.

26) Roth J, Golub S, Cukingnon R, et al. Cell-mediated immunity is depressed following cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1981;31:350-56.

27) Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1236-243.

- 28) Warren JS, Ward PA. The inflammatory response in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al. Williams Hematology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.p 67.
- 29) Fontane JC. Cytokines and neutrophils: neutrophil-derived cytokines and the inflammatory response, in Remick DG, Friedland JS (eds): Cytokines in Health and Disease, 2d ed. New York, Marcel Dekker, 1997.p.373.
- 30) Weisman HF, Bartow T, Leppo MK, et al. Recombinant soluble CRI usppressed complement activation, inflammation, and necrosis associated with reperfusion of ischemic myocardium. Trans Assoc Am Physicians 1990;103:64-72.
- 31) Walport MJ. Complement. N Engl J Med 2001; 344:1058.
- 32) Fung M, Loubser PG, Ündar A, et al. Inhibition of complement, neutrophil, and platelet activation by an anti-factor D monoclonal antibody in simulated cardiopulmonary bypass circuits. J Thorac Cardiovasc Surg 2001; 122:113-22.
- 33) Moat NE, Shore DF, Evans TW. Organ dysfunction and cardiopulmonary bypass: the role of complement and complement regulatory proteins. Eur J Cardiothorac Surg 1993; 7:563-73.
- 34) Rinder CS, Rinder HM, Smith MJ, et al. Selective blockade of membrane attack complex formation during simulated extracorporeal circulation inhibits platelet but not leucocyte activation. J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118:460-66.
- 35) Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, et al. Complement and damaging effects of cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1983; 86:845-57.
- 36) Sahu A, Lambris JD. Complement inhibitors: a resurgent concept in anti-inflammatory therapeutics. Immunopharmacology 200; 49:133-44.
- 37) Lambris JD, Sahu A, Westel RA. The chemistry and biology of C3, C4 and C5, in Volankis JE, Frank MM (eds): The Human Complement System in Health and Disease. New York, Marcel Dekker, 1998.p.83.
- 38) Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM,et al. Cardiopulmonary bypass induces leucocyteplatelet adhesion. Blood 1992; 79:1201-205
- 39) Scaphira M, Despland E, Scott CF, et al. Purified human plasma kallikrein aggregates human blood neutrophils. J Clin Invest 1982; 69:462-68.
- 40) Chenoweth DE, Hugli TE. Demonstration of specific C5a receptor on intact human polymorphonuclear leukocytes. Proc Natl Acad Sci USA 1978; 75:3943-947.
- 41) Smolen JE, Boxer LA. Functions of neutrophils, in Beutler E, Collier BS, Lichtman MA, et al. Williams Hematology, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001.p.761.
- 42) Klempner MS, Dinarello CA, Galin JI. Human leukocyte pyrogen induces release of specific granule contents from human neutrophils. J Clin Invest 1978; 61:1330-336

- 43) Chello M, Mastroberto P, Quirino A, et al. Inhibition of neutrophil apoptosis after coronary bypass operation with cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 2002; 73:123-29.
- 44) Yang J, Furie BC, Furie B. The biology of P-selectin glycoprotein ligand-1: its role as a selectin counterreceptor in leukocyte-endothelial and leukocyte-platelet interaction. *Thromb Haemost* 1999; 81:1-9.
- 45) Asimakopoulos G, Taylor KM. Effects of cardiopulmonary bypass on leukocyte and endothelial adhesion molecules. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:2135-144.
- 46) Babior BM, Golde DW. Production, distribution and fate of neutrophils, in Beutler E, Coller BS, Lichtman MA, et al. *Williams Hematology*, 6th ed. New York, McGraw-Hill, 2001. p.755.
- 47) Kappelmeyer J, Bernabei A, Gikakis N, et al. Upregulation of Mac-1 surface expression on neutrophils during simulated extracorporeal circulation. *J Lab Clin Med* 1993; 121:118-26.
- 48) Asghar SS, Pasch MC. Complement as a promiscuous signal transduction device. *Lab Invest* 1998; 78:1203-225.
- 49) Gadaleta D, Fahey AL, Verma M, et al. Neutrophil leukotriene generation increases after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:462-67.
- 50) Hayashi Y, Sawa Y, Ohtake S, et al. Peroxynitrite formation from human myocardium after ischemia-reperfusion during open heart operation. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:571-76.
- 51) Ilton MK, Langton PE, Taylor ML, et al. differential expression of neutrophil adhesion molecules during coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1999; 118:930-37.
- 52) Matata BM, Galinanes M. Cardiopulmonary bypass exacerbates oxidative stress but does not increase proinflammatory cytokine release in patients with diabetes compared with patients without diabetes: regulatory effects of exogenous nitric oxide. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 120:1-11.
- 53) Mair P, Mair J, Seibt I, et al. Plasma elastase concentrations and pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:184-85.
- 54) Blackstone EH, Kirklin JW, Stewart RW, et al. The damaging effects of cardiopulmonary bypass, in Wu KK, Roxy EC (eds): *Prostaglandins in Clinical Medicine: Cardiovascular and thrombotic disorders*. Chicago, Yearbook Medical Publishers, 1982. p.355.
- 55) Abrams CS, Brass LF. Platelet signal transduction, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p 541.
- 56) Selak MA, Chignard M, Smith JB. Cathepsin G is a strong platelet agonist released by neutrophils. *Biochem. J.* 1988; 251:293-99.

- 57) Funk CD. Platelet eicosanoids, in Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.p.533.
- 58) Hawrylowicz CM, Santoro AS, Platt FM, Unanue ER: Activated platelets Express IL-1 activity. J. Immunol. 1989;143:4015-018.
- 59) Fumaki MH, Holmsen H, Kowalska A, Niewiarowski S: Platelet secretion, Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, et al. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Practice. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.p.559.
- 60) Ember JA, Jagel MA, Hugli TE. Characterization of complement anaphylatoxins and their biological responses, in Volankis JE, Frank MM: The Human Complement System in Health and Disease. New york, Marcel Dekker, 1998.p.241.
- 61) Tamiya T, Yamasaki M, Maleo Y, et al. Complement activation in cardiopulmonary bypass with special reference to anaphylatoxin production in membrane and bubble oxygenators. Ann. Thorac. Surg. 1988;46:47-57.
- 62) Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM: Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.1993;106:1008-016.
- 63) Karabay Ö, Açikel Ü. Kanama ve tromboz eğilimi: “Pıhtılaşma Mekanizması, Pıhtılaşma Faktörleri Eksikliği, Kan Hücreleri Eksikliği, Ekstrakorporeal Dolaşımın Neden Olduğu Koagülopati, Medikal Tedavi, Kan ve Kan Ürünleri Verilmesi”. Türkiye Klinikleri J. Cardiovasc. Surg. 2004;5:207-218.
- 64) Bonnie L. Milas, David R. Jobes and Robert C. Gorman. Management of Bleeding and Coagulopathy After Heart surgery. Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery, Vol12,No:4,2000.p.326-36.
- 65) Dacey LJ, Munoz J, Buribeau YR, et al. Re-exploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: Incidence and risk factors. Arch. Surg. 1998;133:442-47.
- 66) Morris N.Kotler, Anthony Alfieri. Cardiac and noncardiac complications of open heart surgery: prevention, diagnosis and treatment. Philadelphia: Futura Publishing Company;1992:219-37.
- 67) Woodman RC, Harker LA. Bleeding complication associated with cardiopulmonary bypass. Blood 1990;76:1680.
- 68) Kuniyoshi Tanaka K, et al. Alteration in coagulation and fibrinolysis associated with cardiopulmonary bypass during open heart surgery. Cardiothoracic Anesth. 1989;3:181.
- 69) King DJ, Kelton JG. Heparin- associated thrombocytopenia. Ann. Int. Med 1984;100:816- 22.
- 70) Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. Ann. U. Rev. Med. 1989;40:31-44.

- 71) Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55:552-59.
- 72) Khabar KS, elBarbary MA, Khouqeer F, et al. Circulating endotoxin and cytokines after cardiopulmonary bypass: differential correlation with duration of bypass and systemic inflammatory response/ multiple organ dysfunction syndromes. *Clin Immunol Immunopathol* 1997; 85:97-103.
- 73) Hazama S, Eishi K, Yamachika S, et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2 methoxyethylacrylate-coated circuits) *Ann Thorac Surg* 2004; 10(2):90-96.
- 74) Hahn-Pederson J, Sorenson H, Kehlet H. Complement activation during surgical procedure. *Surg Gynecol Obstet* 1978; 146:66-8.
- 75) Matata BM, Sosnowski AW, Galinanes M. Off-pump bypass graft operation significantly reduces oxidative stress and inflammation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69:785-91.
- 76) Boldt J. Volume therapy in cardiac surgery: does the kind of fluid matter? *J Cardiovasc Anesth* 1999; 13:752-763.
- 77) Hoeft A, Korb H, Mehlhorn U, et al. Priming of cardiopulmonary bypass with human albumin or Ringer's lactate: effect on colloid osmotic pressure and extravascular lung water. *Br J Anaesth* 1991; 66:73-80.
- 78) Phosphorylcholine coating offers natural platelet preservation during cardiopulmonary bypass,
F De Somer¹, Y Van Belleghem¹, F Caes *ve ark. Perfusion* 2002; **17**: 39–44
- 79) Tissue factor as the main activator of the coagulation system during cardiopulmonary bypass,
F. De Somer, ECCPa, Y. Van Belleghem, MDa, F. Caes, MDa *ve ark. J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:951-58
- 80). Phosphorylcholine coating of extracorporeal circuits provides natural protection against blood activation by the material surface.
De Somer F, Francois K, van Oeveren W. *ve ark Eur J Cardiothoracic Surg* 2000; **18**: 602–606.