



T.C.

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KARDİYAK CERRAHİ SONRASINDA MEKANİK DOLAŞIM İHTİYACI
DUYULAN PEDİYATRİK VAKALARDA EKSTRAKORPOREAL MEMBRAN
OKSİJENASYONU (EKMO) KULLANIMININ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

FIRAT ŞAHİN

PERFÜZYON ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Arda Özyüksel

İSTANBUL-2015



T.C.

**İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**KARDİYAK CERRAHİ SONRASINDA MEKANİK DOLAŞIM İHTİYACI
DUYULAN PEDİYATRİK VAKALARDA EKSTRAKORPOREAL MEMBRAN
OKSİJENASYONU (EKMO) KULLANIMININ SONUÇLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**FIRAT ŞAHİN
PERFÜZYON ANABİLİM DALI**

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr. Arda Özyüksel

İSTANBUL-2015

TEZ ONAYI FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi

Program Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()

Anabilim Dalı : Perfüzyon

Tez Sahibi : Fırat ŞAHİN

Tez Başlığı : Kardiyak cerrahi sonrasında mekanik dolaşım ihtiyacı duyulan pediatrik vakalarda ekstrakorporeal (EKMO) kullanımının sonuçlarının değerlendirilmesi.

Sınav Yeri : Medipol Mega Hastanesi

Sınav Tarihi : 23.06.2015

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi Olarak kabul edilmiştir.

Danışman

Yrd. Doç. Dr. Arda ÖZYÜKSEL İstanbul Medipol Üniversitesi

Kurum

İmza

Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Halil TÜRKOĞLU İstanbul Medipol Üniversitesi

Prof. Dr. Işıl ALBENİZ İstanbul Üniversitesi

Yukradaki jüri kararı Enstitü Yönetmeliği Kurulu'nun 09/07/2015 tarih ve 2015/25-02 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Nesrin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü V.

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içerisinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Fırat ŞAHİN

İMZA

TEŞEKKÜR

Bu araştırmanın planlanmasından yayınlanmasına kadar geçen tüm aşamalarında desteğini ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, her türlü kolaylığı ve anlayışı gösteren tez danışmanım sayın Yrd. Doç. Dr. Arda Özyüksel'e,

Yüksek Lisans öğrenimim boyunca bana yol gösteren, bilgi birikimi ve görüşleriyle bilimsel bakış açım katkıda bulunan, her konuda daima destek veren değerli hocalarım Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi öğretim üyeleri sayın Prof. Dr. Halil Türkoğlu ve sayın Prof. Dr. Atıf Akçevin'e

Tez çalışmalarımın yapılması esnasında katkı ve desteklerini esirgemeyen Medipol Üniversitesi'nde çalışan, çalışmamda katkıda bulunan ve emeği geçen tüm perfüzyonist arkadaşlarıma ve anestezi ekibine teşekkürü bir borç bilirim.

Yüksek Lisans Eğitimine başlamamda ve eğitim sürecinde verdikleri desteklerden dolayı değerli hocalarım Amerikan Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Yrd. Doç. Dr. Tijen Alkan Bozkaya ve Uzm. Dr. Eray Aksoy'a, Perfüzyonistleri Çağdaş Güleç ve Serkan Gültekin'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda ve destek olan Nesrin Babataşı'na, çalışmamda ve eğitim hayatımdaki maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen Ailem'e sonsuz teşekkür ederim.

Fırat ŞAHİN

Kısaltmalar ve Simgeler

EKMO: Ekstrakorporeal Membran Oksijenasyonu

VA-EKMO: Venö-Arteryal EKMO

VV-EKMO: Venö-Venöz EKMO

PO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

PCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

MUF: Modifiye-Ultrafiltrasyon

ACT: Aktive koagülasyon zamanı

KPB: Kardiyopulmoner Baypas

SIRS: Sistemik İnflamasyon Yanıt Sendromu

TNF: Tümör Nekroz Faktör

IL: İntralökin

EKYD:Ekstrakorporeal Yaşam Desteği

Co₂: Karbonsioksit

BT: Blalock-Taussig Tekniği

ASD: Atriyal Septal Defekt

PDA: Patent Duktus Arteriosuz

AVSD:Atryoventriküler Septal Defekt

Şekiller Listesi

	AÇIKLAMA	SAYFA
Şekil 1	Vucut sıcaklığına göre tüm vucut oksijen tüketim (VO ₂) eğrisi.	9
Şekil 2	Günümüzde kullanılan modern EKMO devresi.	19
Şekil 3	John Gibbon ve 1953 yılında kullandığı ilk kalp akciğer makinesi.	22
Şekil 4	Lillehei ve arkadaşlarının 1954 yılında kullandıkları baba ve oğul arasındaki kontrollü kross-sirkülasyon devresinin şematik çizimi.	22
Şekil 5	Roller pompa örneği	29
Şekil 6	Santrifugal pompa örneği	29
Şekil 7	Farklı markaların EKMO sistemlerinde kullanılan oksijenatör çeşitleri	30
Şekil 8	Heat exchanger (ısı değiştiriciler)	31
Şekil 9	Çeşitli fonksiyonlara sahip EKMO kanülleri	32
Şekil 10	Farklı tip EKMO tübing setleri	33
Şekil 11	Mortalite ve sağkalım grubu arasında günlük pH değerlerinin karşılaştırılması.	45
Şekil 12	Mortalite ve sağkalım grubu arasında günlük PO ₂ değerlerinin karşılaştırılması.	46
Şekil 13	Mortalite ve sağkalım grubu arasında günlük PCO ₂ değerlerinin karşılaştırılması.	47
Şekil 14	Mortalite ve sağkalım grubu arasında günlük laktat değerlerinin karşılaştırılması.	48

Tablolar Listesi

	Açıklama	Sayfa
Tablo 1	Erişkin ve pediatrik kardiyopulmoner baypas arasındaki farklar	7
Tablo 2	Kompleman sisteminin fizyolojik etkileri	15
Tablo 3	VA-EKMO ve VV-EKMO arasındaki farklar	20
Tablo 4	Hastaların tanı, yapılan ameliyat, EKMO süresi ve mortalite bilgileri.	39
Tablo 5	EKMO desteği sonrası sağkalım ve mortalite görülen hastaların temel özelliklerinin karşılaştırılması.	39
Tablo 6	Mortalite ve sağkalım görülen hastalar arasında EKMO süresi ve tedavi parametrelerinin karşılaştırması.	40
Tablo 7	Hastaların EKMO desteği altındayken günlük ortalama pH değerleri.	41
Tablo 8	Hastaların EKMO desteği altındayken günlük ortalama PO ₂ değerleri.	42
Tablo 9	Hastaların EKMO desteği altındayken günlük ortalama PCO ₂ değerleri.	43
Tablo 10	Hastaların EKMO desteği altındayken günlük ortalama Laktat değerleri (mmol/L).	44

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Tez Onayı	i
Beyan	ii
Teşekkür/İthaf	iii
Kısaltmalar	iv
Şekiller Listesi	v
Tablolar Listesi	vi
1.ÖZET	1
2. İNGİLİZCE ÖZET	3
3.GİRİŞ VE AMAÇ	5
4.GENEL BİLGİLER	7
4.1. Pediyatrik Hastalarda Kardiyopulmoner Baypas	7
4.1.1. Pediyatrik Hastalarda Kardiyopulmoner Baypasın Fizyolojisi	8
4.1.1.1. Hipotermi	8
4.1.1.2 Pulsatil ve Nonpulsatil Akım	9
4.1.2. Kardiyopulmoner Baypasın Pulmoner Etkisi	10
4.1.3. Kardiyopulmoner Baypas ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt	11
4.1.4. Kardiyopulmoner Baypasın Organ Sistemleri Üzerine Etkisi	12
4.1.4.1. Santral Sinir Sistemi	12
4.1.4.2. Kardiyovaskuler Sistem	12
4.1.4.3.Boşaltım Sistemi	13
4.1.4.4. Gastrointesnial Sistem	13
4.1.5. İnflamasyonla İlişkili Hasarın Gelişim Mekanizmaları	15
4.1.6. Pediyatrik Hastalarda Kardiyopulmoner Baypasa Bağlı Sistemik İnflamasyon ve Endotel Aktivasyon	16
4.2. EKMO'nun Tanımı ve Genel Bilgiler	18
4.3. EKMO'nun Tarihçesi	20

4.4 EKMO Endikasyonları ve Kontrendikasyonları	24
4.4.1 Tüm Hasta Gruplarında EKMO Endikasyonları	24
4.4.2 Tüm Hasta Gruplarında EKMO Kontrendikasyonları	25
4.4.3. Yenidoğan Solunum Yetmezliğinde EKMO Endikasyonları	25
4.4.4. Pediyatrik Solunum Yetmezliğinde EKMO Endikasyonları	26
4.5. EKMO'nun Komplikasyonları	26
4.5.1. Mekanik Sistemle İlgili EKMO Komplikasyonları	26
4.5.2. Hasta İle İlgili EKMO Komplikasyonları	27
4.5.2.1. Nörolojik Komplikasyonlar	27
4.5.2.2. Psikososyal Kompikasyonlar	27
4.5.2.3. İşitme Kaybı	28
4.6. EKMO'nun Yapısı ve Kullanılan Mekanizmalar	28
4.6.1. Pompalar	28
4.6.2. Oksijenatörler	29
4.6.3. Heat-exchangerlar	30
4.6.4. Kanüller	31
4.6.5 Tübing Setler	32
4.7. EKMO'nun Uygulanması	33
5. GEREÇ VE YÖNTEM	35
5.1. Çalışma Tasarımı ve Hastalar	35
5.2. EKMO Desteğinin Kurulumu	35
5.3 İstatistiksel Analiz	36
6. BULGULAR	37
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
8.KAYNAKLAR	55
9. EKLER	61
10.ÖZGEÇMİŞ	

1. ÖZET

KARDİYAK CERRAHİ SONRASINDA MEKANİK DOLAŞIM İHTİYACI DUYULAN PEDİYATRİK VAKALARDA EKSTRAKORPOREAL MEMBRAN OKSİJENASYONU (EKMO) KULLANIMININ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada konjenital kalp cerrahisi sonrası EKMO desteği uygulanan 2 yaş altı hastalara ait verilerin ve klinik sonuçların retrospektif olarak analiz edilmesi amaçlanmıştır.

Mayıs 2013 – Mayıs 2015 tarihleri arasında konjenital kalp cerrahisi sonrası veya tedaviye dirençli akut solunum yetmezliği tablosu nedeniyle santral arteriovenöz EKMO desteği sağlanmış olan 2 yaş altındaki çocuk hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Toplam 14 hastanın ameliyat öncesine dair radyografik tetkikleri ve laboratuvar sonuçları, ameliyat verileri ve ameliyat sonrası dönemde yoğun bakım izlem dokümanlarını içeren arşiv kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve kaydedilmiştir. Hastalara ait kan gazı sonuçlarının analiz edilebilmesi için EKMO desteği altındayken her bir hastaya ait gün içerisinde eşit aralıklarla alınan 4 adet kan gazı sonucu dikkate alınmıştır. Hastalar mortalite grubu (n=8 hasta, ortalama yaş: 4.34±8.43 ay) ve sağkalım grubu (n=6, ortalama yaş 1.94±2.05 ay) olmak üzere iki gruba ayrılarak temel karakteristik özelliklerin ve EKMO desteği altındaki kan gazı parametrelerinin mortalite üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

Ortalama yaş EKMO desteği sonrası sağkalım sağlanan ve mortalite görülen hastalarda sırasıyla 1.94±2.05 ve 4.34±8.43 aydı (p=0.95). Mortalite 8 hastada (%57.1) görülmüştür. Mortalite görülen hastalarla sağkalım sağlanan hastalar arasında yaş (p=0.95), ağırlık (p=0.75), cinsiyet dağılımı (p=0.99), ameliyat sırasındaki kros klemp süresi (p=0.42) ve kardiyopulmoner bypass süresi (p=0.79) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir. On gün boyunca kaydedilen pH, PO₂ ve PCO₂ düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü. Laktat değerleri 10 gün boyunca mortalite grubunda sağkalım

grubuna kıyasla tüm günlerde daha yüksek seyretmiş olup aradaki fark 2.gün ila 6. günler arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmıştır.

EKMO normal sınırlarda olmayan metabolik ve solunumsal parametrelerde erken dönemde belirgin düzelme sağlasa da hastaların yarısından fazlasında sağkalım sağlanamamaktadır. Total korreksiyon yapılan hastaların büyük kısmında sağkalım sağlanması, altta yatan kardiyak patolojinin ciddiyetinin ve bu patolojinin cerrahi tedaviyle çözüme ulaştırılmasının önemine işaret etmektedir.

Anahtar kelimeler: Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu, konjenital kalp cerrahisi, mekanik dolaşım desteği

2. ABSTRACT

ASSESSMENT OF OUTCOMES OF EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION IN PEDIATRIC CASES REQUIRING MECHANICAL CIRCULATORY SUPPORT FOLLOWING CARDIAC SURGERY

We aimed analyze and present our clinical outcomes in children under 2 years of age who received extracorporeal membrane oxygenation following congenital cardiac surgery.

Patients aged under 2 years of age who received extracorporeal membrane oxygenation for acute intractable respiratory failure or following congenital cardiac surgery between May 2013 and May 2015 were included into the study. Preoperative radiographic and laboratory results, operation data and postoperative intensive care unit charts of a total of 14 patients were retrospectively investigated and recorded. In order to analyze blood gas measurements, we considered 4 different measurements for each patient which was taken in equal intervals. Patients were divided into two groups; mortality group (n=8 patients, mean age: 4.34 ± 8.43 months) and survival group (n=6 patients, mean age 1.94 ± 2.05 months). Two groups were compared in regard to baseline characteristics and blood gas parameters during ECMO support.

Mean age was 1.94 ± 2.05 and 4.34 ± 8.43 months ($p=0.95$) in survival and mortality groups, respectively. Mortality occurred in 8 patients (57.1%). There were no statistically significant difference between patients in mortality and survival groups in terms of age ($p=0.95$), weight ($p=0.75$), gender distribution ($p=0.99$), cross clamping time during operation ($p=0.42$) and time of cardiopulmonary bypass ($p=0.79$). Two groups were also similar in terms of pH, PO_2 ve PCO_2 levels recorded throughout 10 days of ECMO support. Lactate levels were higher in mortality group compared to survival group throughout 10 days whereas the difference between two groups were of statistical significance between 2nd and 6th days.

Although ECMO provides early improvement in metabolic and respiratory parameters, survival is still unachievable in more than half of the patients requiring

ECMO following congenital heart surgery. The extent of the underlying cardiac pathology and whether it was corrected or not is of major importance in success of ECMO support in pediatric patients.

Keywords Extracorporeal membrane oxygenation, congenital cardiac surgery, mechanical circulatory support

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (EKMO), kardiyopulmoner baypas (KBP)'ın ameliyathane dışında da kullanılabilen özel bir formu olup konvansiyonel kardiyopulmoner resusitasyon ölçütlerinin sağlanmasına rağmen yeterli yanıt alınamayan durumlarda “ekstrakorporeal kardiyopulmoner resusitasyon” amacıyla kullanılmaktadır. Son yıllarda EKMO, KPB teknikleri ve cerrahi tekniklerdeki gelişmeler neticesinde konjenital kalp cerrahisi sonrası giderek artan sıklıkta kullanılmaya başlanmıştır (1).

Pediyatrik popülasyonda EKMO desteği hem solunumsal hem de kardiyak destek nedeniyle kullanılmakta olup, prognozun solunumsal endikasyonlarla EKMO desteği ihtiyacı olan hastalarda kardiyak nedenlerle destek sağlanan hastalara kıyasla daha iyi olduğu bildirilmiştir (2). Kardiyak nedenlerle EKMO desteği sağlanan yenidoğanlarda ve pediyatrik hastalarda taburculuğa kadar sağkalım oranlarının sırasıyla %40 ve %49 olduğu bildirilmiştir (3).

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu konjenital kalp cerrahisi sonrası erken dönemde kullanımına dair sonuçlar net değildir. Bunun nedeni yayınlanan çalışmalardaki kısıtlı örneklem büyüklüğü ve farklı serilerdeki konjenital kalp patolojisinin çeşitliliğidir. Boston Children's Hospital tarafından yayınlanan bir çalışmada korrektif ya da palyatif kalp cerrahisi uygulanan çocuk yaş grubu hastaların %2 ila %5'inde EKMO ile mekanik kardiyopulmoner destek uygulandığı bildirilmiştir (4). Aharon ve ark. (5) tarafından 2001 yılında yayınlanan bir seride, yazarlar son 13 yılda konjenital/pediyatrik kalp cerrahisi sonrası toplam 50 hastada EKMO kullanıldığını bildirmişlerdir. Bu çalışmada EKMO kullanımını %50 oranında sağkalımla sonuçlanmış olup yazarlar tek ventrikül fizyolojisi olan hastaların mortalite açısından daha yüksek risk altında olduğunu ve 72 saatten daha uzun EKMO desteğinin kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Ekstrakorporeal yaşam desteği organizasyonu (Extracorporeal Life Support Organization - ELSO) tarafından 2015 yılında bildirilen verilere göre, son 25 yılda 250'den fazla merkezde uygulanan toplam 65.171 EKMO'nun yaklaşık 13.000'inin kardiyak nedenlerle yenidoğan ve pediyatrik hasta grubuna uygulandığı görülmektedir (6). Pediyatrik ventriküler assist device ve total yapay kalp

teknolojilerindeki ilerlemelere rağmen, EKMO desteği medikal tedaviye dirençli kalp yetersizliği olan infantlar ve küçük pediyatrik hastalarda birincil destek modalitesi olmaya devam etmektedir. Aynı organizasyonun 2008 yılı verilerine göre 1985-2007 yılları arasında 16 yaş altı 7558 kardiyak EKMO uygulamasının %72'sinin kalp cerrahisi sonrası uygulandığı ve taburculuğa kadar olan sağkalım oranlarının %36 olduğu bildirilmektedir. Daha güncel raporlarda, konjenital kalp defekti olan 16 yaş altı popülasyonda taburculuğa kadar sağkalım oranları önceki dekadlara oranla bir miktar artmış olmakla birlikte farklı alt gruplar arasında %38 ila %46 arasında değişmektedir (2). Bu popülasyonda sağkalım oranlarında halen belirgin iyileşme olmamasının bir nedeninin, EKMO'nun zamanla daha kompleks kardiyak patolojisi olan hastalarda uygulanmaya başlanmış olduğu ileri sürülmüştür (4). Mevcut veriler EKMO desteğinin konjenital yaş grubunda daha geniş endikasyonlarla kullanımını destekliyor gibi görünse de, yeterli sayıda iyi tasarlanmış kontrollü klinik deneyler mevcut olmadığı için EKMO'nun konjenital kalp cerrahisi sonrası hangi durumlarda daha faydalı olduğunun ortaya konulması için daha fazla bilgiye ihtiyaç vardır (7, 8).

Kliniğimizde 2012-2015 yılları arasında toplam 621 adet konjenital kalp ameliyatı uygulanmıştır. Bu çalışmamızda, belirtilen tarih aralığında konjenital kalp cerrahisi sonrası EKMO desteği uygulanan 2 yaş altı hastalara ait verilerin ve klinik sonuçların analiz edilerek sunulması amaçlanmıştır.

4.GENEL BİLGİLER

4.1. Pediyatrik Hastalarda Kardiyopulmoner Baypass

Pediyatrik hastalarda KBP yönetimi ile erişkin hastalardaki KPB yönetimi arasında belirgin farklılıklar vardır. Bunların en önemlisi total sirkülatuar arreste girilsin veya girilmesin pediyatrik yaş grubunda hemen hemen rutin olarak hipotermi uygulanmasıdır(Tablo1). Buna ilavaten düşük perfüzyon basınçlarının kullanılması ve klinik olarak öneme haiz olan belirgin hemodilüsyon meydana gelmesi pediyatrik KPB'nin temel özelliklerindedir. Böylece KPB sırasında pediyatrik hastaların fizyolojik toleranslarının sınırları zorlanmaktadır. Organ sistemlerinin immatür olması pediyatrik hastaları KPB süresince yüksek risk altında bırakmaktadır. Bunlara ilaveten yönetim stratejisini daha da komplike hale getiren farklı özelliklerde vardır. Pediyatrik hastalarda dolaşımda bulunan kan volümünün daha az olması, oksijen tüketiminin daha fazla olması, pulmoner vasküler yatağın reaktif olması, altta yatan patolojiye bağlı olmak üzere intra ve ekstra kardiyak şantlar olabilmesi, termoregülasyonun immatür olması ve mikroemboliye karşı toleransın zayıf olması bunlar arasında sayılabilir (9).

Parametre	Erişkin	Pediyatrik
Hipotermi	Nadiren 25-32 altındadır	Sıklıkla 15-20°C
Sirkülatuar arrest	Nadiren	Sıklıkla
Pompa prime		
Kan volümü dülisyonu	Erşkinde %25-30	Pediyatrik %200-300
İlaveler	Kan,albümin	-
Perfüzyon basıncı	50-80 mmHg	20-50 mmHg
Glikoz regülasyonu		
Hipoglisemi	Nadiren	Sıklıkla
Hiperlisemi	Sıklıkla	Nadiren

Tablo 1. Erişkin ve pediyatrik kardiyopulmoner baypas arasındaki farklar (9)

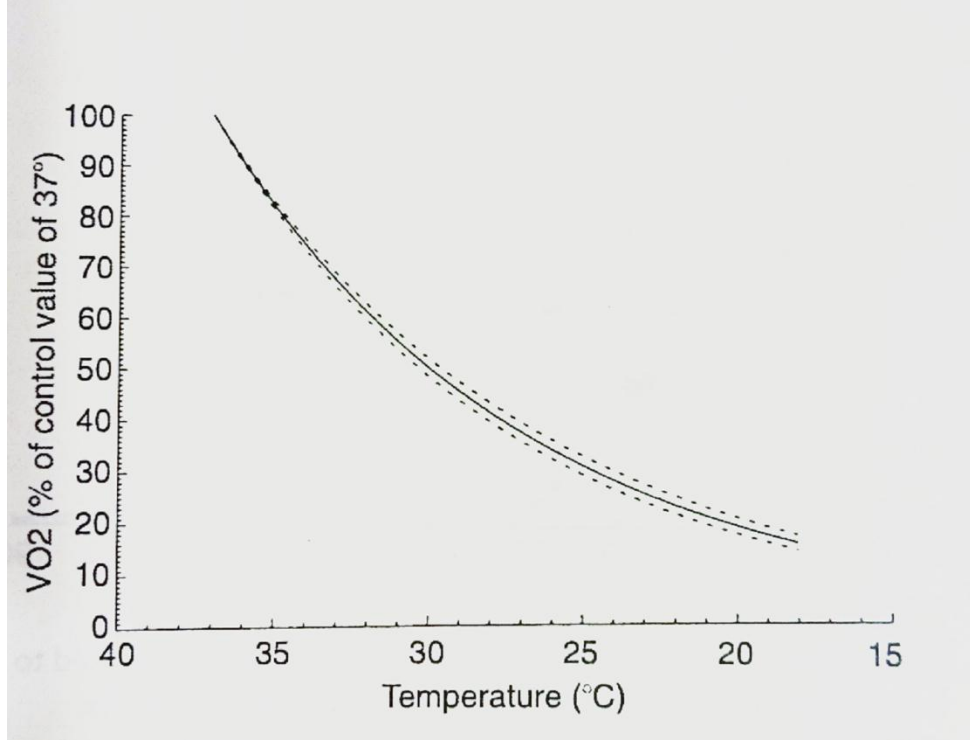
4.1.1 Pedyatrik Hastalarda Kardiyopulmoner Baypasın Fizyolojisi

Yenidoğan ve infantlarda KPB'nin güvenle kullanılabilmesi için meydana gelebilecek fizyolojik değişiklikler hakkında kapsamlı bir bilgi düzeyine sahip olunması gerekmektedir. Bunlar devre tasarımı, hemodilüsyon, kanül seçimi, hipotermimin derecesi, asit- baz stratejileri ve kan akım hızlarıdır. Bu değişkenler KPB yönetiminde özellikle derin hipotermik sirkülatuar arreste girilen durumlarda önem kazanır.

4.1.1.1 Hipotermi

Kardiyopulmoner baypasta hipotermi kullanılmasının nedeni miyokardın ve diğer vital organların korunmasına yardımcı olmaktır. Bu açıdan üç farklı metod kullanılmaktadır; orta derecede hipotermi (25-32°C), derin hipotermi (18-20°C) ve derin hipotermik sirkülatuar arrest (16-18°C'de dolaşım geçici olarak durdurulur). Normotermi ve orta dereceli hipotermi cerrahın her iki vena kavayı güvenle kanüle edebildiği ve kalbin içerisinde manüplasyon yapabildiği vakalarda kullanılmaktadır. Derin hipotermide pompa hızı 25 ila 50 ml/kg/dk'ya kadar düşürülerek ameliyat sahasına minimal düzeyde kan dönüşü olması sağlanır. Derin hipotermik sirkülatuar arrest ise tüm kanüller çekilerek ve dolaşım durdurularak cerrahın tamamen kansız bir ortamda ameliyat yapmasına olanak sağlar.

Hipotermimin en önemli klinik etkisi metabolizma hızını ve moleküler hareketleri Şekil 1'de görüldüğü gibi azaltmasıdır. Sıcaklık düştükçe hem bazal hemde fonksiyonel hücrel metabolizma yavaşlamaktadır ve adenozin trifosfat (ATP) tüketimi azalmaktadır. Dahası tüm vücut oksijen tüketimi sıcaklığın azalması ile birlikte doğrudan azalmaktadır (9). Yenidoğanlarda, infantlarda ve çocuklarda hipotermi arttıkça metabolizma hızında erişkinlere kıyasla daha fazla azalma olur. Klinik anlamda bu, pediyatrik popülasyonda hipotermiyle beyin ve diğer vital organların daha iyi korunduğu anlamına gelmektedir.



Şekil 1. Vücut sıcaklığına göre tüm vucut oksijen tüketim (VO₂) eğrisi (9).

4.1.1.2 Pulsatil ve Nonpulsatil Akım

Pulsatil akımın nonpulsatil akımdan daha iyi sonuçlar sağlayıp sağlamadığı halen tartışmalı bir konudur. Bu çelişkinin nedeni nonpulsatil perfüzyonun mikrodolaşım disfonksiyonuna neden olduğunun ve buna sekonder miyokardiyal ve serebral disfonksiyona neden olabileceğinin düşünülmesidir (10). 1950’lerde ekstrakorporeal dolaşımın kullanıma girmesinden bu yana pulsatil perfüzyonun kullanımı ile ilgili çok sayıda araştırma yapılmıştır.

Pulsatil akım KPB sırasında organ perfüzyonunu ve KPB sonrası süreçte organ fonksiyonlarını düzeltmektedir. Alkan ve arkadaşları tarafından 50 hasta üzerinde yürütülmüş bir pilot çalışmada pulsatil akım uygulanan gruptaki hastalarda daha az inotrop destek ihtiyacı olduğu gözlenmiş ve bu grupta miyokardiyal fonksiyonların daha iyi olduğu bildirilmiştir (11). Aynı araştırmacılar 215 hastalık bir takip çalışmasında bu sonuçlara eş değer bulgular elde etmişlerdir (12).

İki farklı akım tekniği arasında serebral kan akımı paternlerinin farkını araştıran deneysel hayvan modelleri yaratılmıştır. Her iki metotun da KPB sonrası serebral kan akımında azalmayla ilişki olduğu gözlenmiştir. Ancak serebral hemisferik, bazal gangliya, beyin sapı ve serebellar akımların pulsatil grupta daha iyi olduğu bulunmuştur(13).

Kardiyopulmoner baypasın akciğer fonksiyonları üzerindeki etkileri kalp cerrahisi geçiren hastalar için önem taşımaktadır. Alkan ve ark. (12) ekstübasyon ve yoğun bakımda kalış süresinin pulsatil perfüzyon grubunda anlamlı düzeyde daha kısa olduğunu bulmuşlar ve buradan yola çıkarak pulmoner fonksiyonların pulsatil akım kullanılarak daha iyi korunduğu sonucuna varmışlardır.

Endotel hasarı interlokin-8 gibi sitokinlerin yüksek miktarda salınımına neden olur. Pulsatil KPB kullanılmasının interlokin-8 düzeylerini düşürdüğü ve böylece vital organ mikrosirkülasyonunu iyileştirebileceği de öne sürülmüştür (9).

Cesaret verici deneysel ve klinik araştırmalara rağmen pulsatil akımın kullanılması henüz yaygınlaşmamıştır. Çok merkezli çalışmalar yürütülmüş ancak sonuçları henüz rapor edilmemiştir. Nonpulsatil akım pediatrik kalp cerrahisinde halen en sık kullanılan perfüzyon tekniği olmaya devam etmektedir.

4.1.2 Kardiyopulmoner Baypasın Pulmoner Etkileri

Kardiyopulmoner baypasın diğer organ sistemlerine olduğu gibi akciğerlere de potansiyel olarak zararlı etkileri vardır. Bazı pediatrik hastalarda ameliyat öncesinde yoğun medikal tedavi gerektirecek düzeyde pulmoner ödem bulunabilir. Bir diğer grup hastada ise akciğer kan akımının ameliyat öncesi dönemde uzun süre yüksek kalmış olmasına bağlı olarak arteriyal medya tabakası hipertrofiye olarak vasküler reaktivite ve pulmoner hipertansiyon oluşturabilir. Bazı hastalarda söz konusu durum hastanın KPB'dan ayırlanamamasıyla sonuçlanacak düzeyde şiddetli olabilir. Böyle hastalarda akciğer dokusu inflamatuvar yanıtın hem kaynağı hem de hedefi olabilir (14). Bunun sonucu ise kapiller kaçak ve alvoler boşluklara sıvı ekstravazasyonu yoluyla oksijen değişiminin bozulması ve akciğer mekaniklerinin kötü yönde etkilenmesidir.

Kapiller kaçağa yol açan etiyolojik faktörler arasında hemodilüsyon, onkotik basıncın düşmesi, iskemi-reperfüzyon hasarı ve KPB süresince pulmoner vasküler yatakta aktive nötrofillerin, sitokinlerin, kompleman bileşenlerin ve lökotrenlerin sekestre olması sayılabilir.

Kardiyopulmoner baypasın sonlandırılması sırasında modifiye ultrafiltrasyon (MUF) uygulanması konjenital kalp cerrahisi uygulanan hastalarda akciğer fonksiyonlarını önemli ölçüde düzeltmiştir. modifiye ultrafiltrasyon, total vücut su düzeyinde ve akciğer su düzeyinde azalmaya yol açarak akciğer kompliyansını artırır ve hava yolu basıncını düşürür (15).

4.1.3 Kardiyopulmoner Baypas ve Sistemik İnflamatuvar Yanıt

Postoperatif morbidite ile karşılaşma yüzdesi yüksek olan kalp cerrahisinde gastrointestinal disfonksiyon, akut akciğer hasarı, enfeksiyon ve renal bozukluk gibi nonkardiyak komplikasyonlar gözlenebilir (16). Sistemik proinflamatuvar yanıtın cerrahi travmayla beraber gelişmesi ile pek çok postoperatif komplikasyon görülebilir. Karşılaşılabilecek zayıf formdaki proinflamatuvar yanıtlar şiddetli organ disfonksiyonuna neden olmaz ve herhangi bir komplikasyonla sonuçlanmaz. Ancak inflamatuvar yanıt şiddetli ise çoklu organ disfonksiyonuna kadar gidebilen şiddetli bir klinik tabloya neden olabilir ve hastanın hayatını kaybetmesine neden olabilir. Sistemik inflamatuvar yanıt multi-faktöryeldir ve vücutta farklı doku ve organlarda sekonder etkiler ortaya çıkarmaktadır.

İnflamasyon, bir dokuda herhangi bir neden ile hasar oluşumuna yanıt olarak kimyasal ve sitolojik reaksiyonların oluşumu ve buna bağlı lokal reaksiyonlar olarak tanımlanabilir. Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) enfeksiyon gerçekleşmeden önce enfeksiyon olabilme ihtimaline karşılık oluşan bir inflamatuvar yanıttır. Sistemik inflamasyona yanıt sekonder organ hasarı oluşturmayan zayıf formlar oluşturabileceği gibi çoklu organ yetmezliğine ve yaşam kaybına neden olabilir. Konağın savunma mekanizmasını güçlendiren inflamasyon mediatörleri, inflamasyondan etkilenmemiş veya primer hasara neden olan organlarda ayrıca sekonder hasara yol açarak konakta “otodestruksiyona” neden olabilirler.

Doku hasarı ve inflamasyona karşı gelişen akut faz yanıtı, lökositöz, ateş, vasküler geçirgenlikte artış, negatif nitrojen dengesi, plazma steroid ve mineral konsantrasyonlarında değişiklik ve karaciğer akut faz reaktanlarında artış ile karakterizedir. Kardiyak cerrahi hastalarının kültür ortamındaki bakteriyemi insidansının düşük bulunmasına rağmen, intraoperatif endotoksemi insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir (17).

Sistemik inflamatuvar yanıt sendromu terimi ise kardiyovasküler cerrahiye bağlı oluşan inflamasyonun patogenezi tam olarak açıklamamaktadır. Kardiyovasküler cerrahi hastalarında meydana gelen birtakım sistemik inflamatuvar olaylar ve komplikasyonlar da sistemik inflamasyon yanıtı gelişimine zemin hazırlamaktadır. Kardiyovasküler cerrahide sistemik inflamasyon başlatan olayların başında doku hasarı, endotoksemi ve KPB sırasında kanın yabancı yüzeyler ile teması olduğu varsayılmaktadır.

4.1.4 Kardiyopulmoner Baypasın Organlar Üzerine Etkileri

4.1.4.1 Santral Sinir Sistemi: Serebral disfonksiyon ile ileri yaş, preoperatif ventrikül fonksiyon bozukluğu ve KPB süresi arasında doğru orantılı bir ilişki olduğu bilinmektedir. İntraoperatif hipotansiyon nöronal dejenerasyonlara yol açarken, fokal serebral nekrozların gelişiminden daha çok embolik olaylar sorumlu tutulmaktadır. Kardiyopulmoner baypas sırasında beyin kan akımını etkileyen iki ana faktörün, nazofarengeal sıcaklık ve arteriyel karbondioksit basıncı olduğu bildirilmiştir (18). Kardiyopulmoner baypas esnasında serebral hasar oluşması kan ve beyin arasındaki bariyerin bozulması ve kardiyopulmoner baypasa bağlı sistemik reaksiyonların aktifleşmesi gibi faktörlere bağlıdır (19).

4.1.4.2 Kardiyovasküler Sistem: Açık kalp cerrahisinde kullanılan ekstrakorporeal dolaşım miyokard ödemi artırılmaktadır (20). Proinflamatuvar mediatörlerin aktifleşmesi ile miyokardiyal ödem oluşur. Bu medyatörler daha önce bilindiği üzere değişik yollarla aktive olarak nötrofilleri, trombositleri ve damar endotelini etkileyerek miyokard hasarı meydana getirecek enzimler salgırlar.

Gerek hücreler arası bağlantıların yıkılması gerekse KPB esnasında düşüş gösteren intravasküler ozmotik basınç intersitisyel ortama sıvı ekstrevasyona ve doku ödemeine neden olur (20).

4.1.4.3 Boşaltım Sistemi: Kardiyopulmoner baypasın total renal kan akımı üzerinde doğrudan bir etkisi olmasa da, böbrek korteksine sağlanan kan akımı azalmaktadır. Bunun neticesinde, idrar ozmolaritesi, sodyum, kreatinin ve serbest su klirensi azalmaktadır. Kardiyopulmoner baypas ve çeşitli etkileşimler ile oluşan hemoliz sonucu böbrek fonksiyonlarının bozulması, tubuluslarda biriken hemoglobin çökeltileri ile açıklanmaktadır (20).

4.1.4.4 Gastrointestinal Sistem: Sistemik inflamatuvar cevabın artması ile gastrointestinal organlar vazoaktif maddelerin etkisi ve mikroembolizme bağlı olarak etkilenebilir. Ancak bu durumun klinik olarak aşikâr hale gelmesi nadirdir. Yapılan çalışmalarda kardiyopulmoner baypası takiben alanin aminotransferaz, aspartat aminotransferaz, alkalen fosfataz gibi bazı karaciğer enzimlerinin yükseldiği görülmüştür.

Bu yükselmeye paralel olarak hastaların %10-20'sinde hafif bir sarılık görülmektedir (20). Az sayıda hastada kanda amilaz yüksekliği görülmekte olup bunların sadece %1'lik bir kısmında klinik pankreatit gözlenmektedir (21).

4.1.5 İnflamasyonla İlişkili Hasarın Gelişim Mekanizmaları

Nötrofil ve lökosit aktivasyonu inflamasyona bağlı hasarın gelişiminde kilit rol oynamaktadır. İntraselüler proteazların, serbest oksijen radikallerinin ve araşidonik asit metabolitlerinin salınmasında nötrofil aktivasyonu önemli rol oynar. Açığa çıkan bu metabolitlerle birlikte makrofaj ve trombositlerden açığa çıkan diğer maddeler doku hasarına neden olurlar. Aktive olmuş nötrofillerden süperoksit anyonlar, hidrojen peroksit ve toksik etki yapacak düzeyde serbest oksijen radikalleri salınır. Lipid membranda hasarlanmaya sebep olan serbest oksijen radikallerinin sekonder olarak hücre hasarına neden olduğu düşünülmektedir. Doku hasarında rol alan serbest oksijen radikallerinin etkisi malondialdehid gibi lipid peroksidasyon ürünleriyle gösterilebilir. Kardiyovasküler cerrahi geçiren hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda Royson ve ark. lipid peroksidasyon ürünlerinin arttığını bildirmişlerdir

(22). Hastalarda meydana gelen mikrovasküler tıkanıkların sebepleri inflamasyondur. Mikroagregatların birikmesinin en önemli nedeni nötrofillerin aktivasyonu ile salınan kemotaktik ajanların lökositlerin endotel tabakasına tutunmasına neden olmasıdır. Lökositlerin hücre zarlarının daha az deforme olması kapillerden daha rahat geçmelerini sağlar. Kan akımındaki azalmayı takiben oksijen miktarındaki azalma ile birlikte organ disfonksiyonuna neden olabilirler. Tıkanıklığın olduğu dokuda mikroagregatların ve lökositlerin uzaklaşmasından sonra re-perfüzyon hasarı görülebilir. Dolaşımdaki sitokin miktarının fazlalığı sistemik inflamasyonun artmasına ve bununla beraber sekonder doku hasarına sebebiyet verir

Proinflamatuvar yanıtla beraber hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda en erken saptanan sitokinlerden birisi Tümör nekroz faktörü (TNF) salgılayan makrofajlardır. Kalp hızı ve vücut ısısının artması ile doğru orantılı olarak yükseliş gösteren TNF'nin adrenokortikotropik hormon ve epinefrin düzeyi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (23).

Proinflamatuvar yanıtla beraber TNF seviyesinin aniden artıp sonra da aniden azaldığı benzer çalışmalar ile gösterilmiştir. Kardiyovasküler cerrahide görülen proinflamatuvar yanıtla karşılık TNF seviyesindeki artışın diğer cerrahi uygulamalarda her zaman görülmemesi dikkat çekicidir (24, 25).

TNF'nin ortaya çıkması ve artışıyla beraber, kardiyovasküler cerrahi hastalarında, IL-1 düzeyleri artmaktadır. IL-1 düzeyleri cerrahi sonrası birinci günde maksimum düzeyde olmaktadır. Vasküler endotelial hücreleri KPB sonrası IL-1 varlığı ile nitrik oksit sentezini uyararak sistemik vasküler dirençte düşüşe sebebiyet verirler. Bu döngünün başlamasında ve sonlanmasında IL-1'in önemli rol oynamasına rağmen IL-1 düzeylerinin, kardiyovasküler cerrahi sonrası organ disfonksiyonunda belirleyici bir faktör olduğu konusunda kesin bir bilgi yoktur. Kardiyopulmoner baypasa giren hastalarda plazma sitokin seviyeleri ölçülmüş ve IL-6 düzeyinin KPB sonlandıktan üç saat sonra pik yaptığı ve postoperatif dönemde 24 saat boyunca aynı düzeyde kaldığı, IL-6 düzeyleri ile hemodinamik parametreler veya postoperatif pulmoner fonksiyonlar arasında bir bağlantı bulunamadığı gösterilmiştir (26). Kardiyovasküler cerrahi hastalarından peroperatif dönemde alınan kan örneklerinde KPB öncesinde ve sırasında, TNF, IL-1 ve IL-8 gibi

proinflamatuvar belirteçlerinin seviyesinde artış olduğu gösterilmiştir (27). Proinflamatuvar sitokin seviyesinde azalmanın başlaması ile eş zamanlı olarak, anti-inflamatuvar sitokinlerden IL-10 ve IL-1 reseptör antagonistinde (IL-1ra) de artış olduğu gözlenmiştir. Bu iki tip sitokin arasındaki etkileşimin, hastanın sistemik inflamasyona bağlı ciddi etkilerden (postoperatif organ disfonksiyonu) veya immün sistemin yetersiz etkilerinden (postoperatif infeksiyon ve kötü yara iyileşmesi) etkilenip etkilenmediği tam olarak aydınlatılabilmemiş değildir.

Kompleman sistemi; aktivasyon, kemotraksiyon, opsonizasyon ve hücre lizisine katkıda bulunur. Ayrıca kanın pıhtılaşmasını, fibrine olmasını ve kinin formasyonunu sağlar. Bu proteinler, intraselüler alanda bulunduğu gibi plazmada enzim prekürsörü olarak bulunurlar.

Biyolojik etki	Kompleman bölünme ürünleri
Mast hücre degranülasyonu, düz kas kontraksiyonu, damar geçirgenliğinde artış	C3a, C5a
Nötrofillerin kemotaksisi	C5a, C5a des Arg
Nötrofil agregasyonu	C5a, C5a des Arg
Lizozomal enzim salınması	C5a, C3b
Lökositoz	C3e
İmmün adezyon/opsonizasyon	C3b, C4b
Membran lizisi	C5b-9 (membran akım kompleksi)

Tablo 2. Kompleman sisteminin fizyolojik etkileri özetlenmektedir

Kardiyopulmoner baypas sırasındaki kompleman artışının postoperatif morbidite ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Kardiyopulmoner baypasa girmeden cerrahi geçirenlerde ise kompleman artışına rastlanmamıştır (28). Son yıllarda; TNF- α reseptörleri çözünebilir nitrik oksit ve bunlara karşı kullanılan antikörler, adezyon molekülleri (ICAM-1, E-selektin, P-selektin, VCAM-1), ısı şok proteinleri (HSP 70), peroksinitrit, sfingomiyelin-seramid yolağı, tirozin kinaz, nükleer faktör kappa B (NF- κ B), poli ADP-riboz sentaz (PARS) enzimi ile ilgili sistemik inflamatuvar yanıt sendromu patofizyolojisine yönelik çok sayıda veri bulunmaktadır.

Kompleman ve sitokinlerin potent aktivatörü endotoksinlerdir. Sistemik inflamasyonun aktifleşmesinde de endotoksinlerin görevi olabilir.

4.1.6 Pediyatrik Hastalarda Kardiyopulmoner Baypasa Bağlı Sistemik İnflamasyon ve Endotelyal Aktivasyon

Anestezi, cerrahi stres ve KPB'nin bağıışıklığı stimüle edici etkileri hep birlikte sistemik inflamatuvar bir yanıt oluşmasına neden olarak peroperatif dönemin hasta açısından potansiyel olarak komplikasyonlara açık hale gelmesine neden olur. Aslında tek ventrikül fizyolojisine sahip hastalar gibi bazı özellikli hastaların KPB'nin başlamasından çok daha önce aktive olmuş bir inflamatuvar yanıtı sahip olabileceği gösterilmiştir (29). Bu durumdan sorumlu olası etiyolojik faktörler şunlardır; 1) kan ürünlerinin KPB devresinin yüzeyiyle temasıyla ortaya çıkan hücrel aktivasyon; 2) kanın aspirasyon sistemleri ve filtrelerden geçerken oluşturduğu mekanik shear stres; 3) doku iskemisi ve re-perfüzyon; 4) hipotansiyon ve hemodilüsyon; 5) kan ürünlerinin verilmesi; 6) hipotermi. Bu faktörler hem humoral hem de hücrel immün yanıtların aktivasyonu ile sonuçlanmakta olup bu da kompleman, koagülasyon ve fibrinolitik yolların harekete geçmesine neden olmaktadır. Bu yollar topyekûn olarak endotelyal hasar, kapiller kaçak ve organ disfonksiyonuna neden olmaktadır. Literatüre göre çocukların %50'sinde KPB sonrası süreçte ortaya çıkan bu proinflamatuvar yanıtı atfedilen pulmoner ve kardiyovasküler disfonksiyon mevcuttur (30). Pediyatrik yaş grubunda vücut yüzey alanının devre boyutuna oranı erişkinlere kıyasla daha büyük olduğu için bu hastalar daha yüksek risk altındadırlar.

Kompleman aktivasyonu hem alternatif hemde klasik yolların aktivasyonu yoluyla olmaktadır. Alternatif yolak kanın baypas devresi gibi yabancı cisimlerle teması yoluyla aktive olmaktadır. Klasik yolak ise protaminle ilişkili olarak aktive olmaktadır. Bu iki yolak C3a ve C5a düzeylerinin yükselmesine neden olur. Ayrıca C4a yükselmesi ilave bir C3a yükselmesiyle sonuçlanır. C3a'nın ve C5a'nın yükselmesi nötrofillerin aktivasyonuna ve degranülasyonuna, mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin salınmasına ve platelet agregasyonuna yol açar. Bu yükselmeler şiddetli organ disfonksiyonuyla, uzamış mekanik ventilasyonla ve kötü prognozla ilişkilidir (14, 31). Pıhtılaşma faktörü XII'nin temas aktivasyonu kallikrein ve bradikinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Artmış kallikrein düzeyinin etkisi daha

fazla miktarda faktör XII'nin aktivasyonuyken artmış bradikinin düzeyi B1 ve B2 reseptörlerinin stimülasyonu ile sonuçlanır. Bunların stimülasyonu ise nitrik oksit, serbest radikaller, eikosanoidler ve sitokinlerin üretilmesine yol açar. Bu vazodilatasyon ve artmış kapiller geçirgenliğe yol açarak organ disfonksiyonuna sebep olur (29, 32). B2 reseptörleri bununla birlikte beyinde de bulunmaktadır ve buda iskemi-reperfüzyon hasarının gelişiminde bir rol oynuyor olabilir. Sitokinler, birçok hücre tarafından üretilmekte olup bunlar arasında monositler, makrofajlar, lenfositler ve endotelial hücreler bulunmaktadır. Bu faktörler IL-6, IL-8 ve TNF-alfa formunda proinflatuvar karakterde olabileceği gibi IL-10 ve IL-1 reseptör antagonisti formunda anti-inflatuvar karakterde de olabilir. TNF-alfa düzeylerindeki yükselmenin artmış kapiller kaçakla ilişkili olduğu gösterilmiştir (32). Ancak başka çalışmalarda anlamlı bir yükselme olmadığı da bildirilmiştir (30-33). IL-6 ve IL-8 düzeyindeki yükselmelerin artmış inotrop gereksinimi, şiddetli kapiller kaçak sendromu ve mortaliteyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu yüzden proinflatuvar ve anti-inflatuvar yanıtlar arasındaki devrenin agresif bir sistemik inflamatuvar yanıt sergileyen hastalarda bozulmuş olduğu düşünülmektedir (30).

Bu yüzden yanıtlanması gereken soru bu inflamatuvar sürecinin başlamasını önlemek için ne yapılması gerektiğidir. Pompanın prime solüsyonu içerisine steroid eklenmesi, indometazin kullanılması, aprotinin, heparin kaplı kardiyopulmoner baypas devresi kullanılması ve ultrafiltrasyon uygulanması gibi birçok terapötik manevra öne sürülmüştür (34). Steroidlerin pompa prime solüsyonlarına eklenmesi akılcı bir terapötik ölçüt gibi gözükmemektedir. Ancak bunu destekleyen veriler koroner arter baypas cerrahisi geçirmiş olan erişkin hastalardan türetilmiştir. Pediyatrik popülasyon üzerinde yapılan çalışmalar değişik sonuçlar ortaya koymuş olup aslında steroidlerin zamanlaması ve doz miktarı hakkında kesin bir bilgi bulunmamaktadır.

Kardiyopulmoner baypas devresinin inflamatuvar kaskadın tetiklenmesindeki başlıca faktör olduğu iyi bilinmektedir. Burdan yola çıkarak iki ayrı strateji takip edilmiştir: baypas devrelerinin minyatürizasyonu ve devrenin kaplanarak daha biyo uyumlu hale getirilmesi.

Aprotinin kullanımı (piyasadan kaldırılmıştır), ultrafiltrasyon, biyouyumlu devreler ve daha küçük sistemlerin kullanılması gibi başka stratejiler de gündeme gelmiştir. Sonuç itibari ile kardiyopulmoner baypas sırasında ortaya çıkan çok sistemli inflamatuvar kaskadın zararlı etkilerinin azaltılması için multimodal bir stratejinin tesis edilmesi esastır.

4.2 EKMO'nun Tanımı ve Genel Bilgiler

Ekstrakorporeal yaşam desteğinin (EKYD) asıl amacı yeterli oksijen teminini ve CO₂ eliminasyonunu idame ettirmek, kardiyopulmoner sistemi kısmen veya tamamen boşaltmak ve altta yatan hastalıktan kurtulmayı sağlamaktır (35). EKYD sırasında, pompa kanı oksijenatör (içi boş lifli polimetilpentene) içeren ekstrakorporeal devreye yönlendirir. Kan içi boş lifler boyunca gaz değişimini sağlayan sabit bir oksijen akımı (süpürme-gaz akımı) ile etkileşime girer (36, 37). Ekstrakorporeal oksijenasyon ve CO₂ eliminasyonu üç özellik tarafından kontrol edilir; birçok farklı faktöre bağlı olan ancak esas olarak sentrifugal pompa hızı tarafından kontrol edilen ekstrakorporeal kan debisi; bir akım-metre tarafından kontrol edilen süpürme-gaz akım hızı ve bir gaz karıştırıcı tarafından kontrol edilen süpürme gazı içerisinde temin edilen oksijenin fraksiyonu (38,39).

Şiddetli akut respiratuvar distress sendromu (ARDS) olan hastalarda en sık uygulanan EKYD stratejisi venö-venöz (VV) EKMO'dur (41). Bu yaklaşımda venöz kan sağ atriyumdan geniş bir ven (internal juguler ya da femoral ven) yardımıyla tahliye edilir, oksijenatöre pompalanır ve sağ atriyuma geri döner. Venoarterial (VA) EKMO'da venöz kan sağ atriyumdan tahliye edilir, oksijenatöre pompalanır ve arteriyel dolaşımın içine verilir. Bu ikinci konfigürasyonda, EKYD sistemi akciğer ve kalp fonksiyonlarının yerine geçebilir ve böylece şiddetli kardiyak işlev bozukluğuyla birlikte şiddetli akut respiratuvar distress sendromu olan hastalar veya VV EKMO kullanılmasına rağmen refrakter hipoksemisi olan hastalar için yararlı olabilir (40).

Akut respiratuvar distress sendromu ile ilişkili izole sağ ventrikül disfonksiyonu venö-venöz EKMO için mutlak bir kontrendikasyon değildir çünkü akciğerin oksijenli kan ile perfüzyonu akciğer dolaşımında vazodilatasyona yol açabilir ve bu da sağ ventrikül artyükünün azalmasını ve fonksiyonlarının düzelmesini sağlayabilir.

Ekstrakorporeal CO2 eliminasyonu vücut tarafından metabolize edilen tüm CO2 hacmini temizlemek için düşük perfüzyonu debisi (örneğin, 1-2 L / dk) gerektirir. Bunun için daha az antikoagülasyon gerektiren ve özellikle büyük sistemlere göre yönetmesi daha kolay olan küçük kanüller ve kompakt sistemler geliştirilmiştir (41).

Kan femoral veya internal juguler ven içine yerleştirilmiş çift lümenli bir kataterden tahliye edilir, oksijenatöre pompalanır ve venöz sisteme geri döndürülür. Bu sistemde kan debisinin düşük olması nedeniyle önemli ölçüde oksijenasyon sağlanması mümkün değildir ve oksijen dokulara doğal akciğer dolaşımı sayesinde ulaşır. Ekstrakorporeal CO2 eliminasyonunun başka bir konfigürasyonu pompasız bir arteriovenöz ekstrakorporeal devre kullanmaktadır (42).



Şekil 2. Günümüzde kullanılan modern EKMO devresi.

Günümüzde kullanılan EKMO'lar, ekstrakorporeal dolaşımın sağlanabilmesi için kanüllerin yerleştirildiği damarlara göre iki gruba ayrılır. Venö-arteriyel EKMO venöz sistemden alınan kanın EKMO devresinden geçirildikten sonra arteriyel yolla dolaşıma geri verilmesidir. Venö-venöz EKMO, venöz sistemden alınan kanın EKMO devresinden geçirildikten sonra başka bir ven yoluyla sistemik dolaşıma geri döndürülmesidir. VA EKMO ve VV EKMO'nun temel özellikleri arasındaki farklar Tablo 3'de özetlenmiştir (40).

Tablo 3 VA-EKMO ve VV-EKMO arasındaki farklar

VA EKMO	VV EKMO
Yüksek PaO ₂ elde edilir.	Düşük PaO ₂ elde edilir.
Düşük perfüzyonu debisi gereklidir.	Yüksek perfüzyonu debisi gereklidir.
Pulmoner dolaşımı baypas eder.	Pulmoner kan akımı devam eder.
Pulmoner arter basınçları azalır.	Mix venöz PO ₂ yükselir.
Sistemik dolaşıma yardımcı olmak için kardiyak destek sağlar.	Sistemik dolaşıma destek olmak için kardiyak destek sağlamaz.
Arteriyel kanülasyon yapılmasını gerektirir.	Sadece venöz kanülasyon yapılmasını gerektirir.

4.3 EKMO'nun Tarihçesi

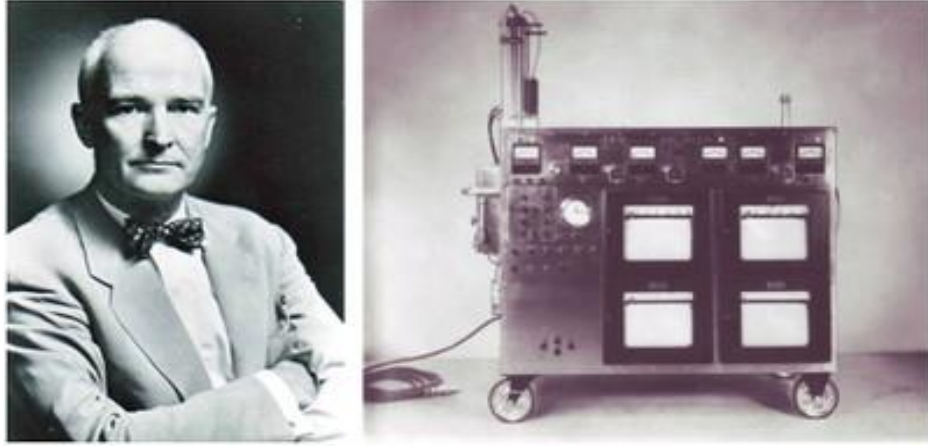
1900'lu yılların başlamasıyla beraber fizyologlar izole edilmiş organın perfüzyonunun oksijenlenmiş kanla yapılabilmesi için birçok çalışma yürütmüşlerdir. 1812'de Le Gallois bir tavşanın karotis arterlerinden yapay sirkülasyonla beynin kanlanmasını sağlamıştır. 1885'de Von Frey ve Gruber, kanın içi boş bir silindir içinde oksijene maruz bırakılmasıyla ilk kalp akciğer pompasının temellerini atmışlardır.

Bu çalışmayla beraber kanın oksijen baloncukları ile oksijenasyonunu sağlamışlardır. 1895’de Jacobi izole hayvan akciğerini oksijenatör olarak kullanmayı başarmıştır (43).

Kardiyovasküler cerrahinin dönüm noktası 1916 yılında Jay McLean isimli bir tıp fakültesi öğrencisi tarafından heparinin bulunmasıdır. Bu buluş kanın pıhtılaşmasını önlemek için çalkalanması gerekliliğini sona erdirmiştir. Bu döneme kadar, kanın pıhtılaşması tüm çalışmaları etkiliyordu. Heparinin keşfi ile hızlı gelişmeler meydana gelmiş ve birçok bilim adamı ekstrakorporeal sirkulasyon konusunda önemli adımlar atmıştır.

Alexis Carrel ve Charles Lindbergh 1935 yılında, 18 gün süresince bir kedinin tiroit bezini bir cihaz ile perfüze edebildiklerini açıkladılar. Daha sonraki yıllarda da birçok organı bu cihazla perfüze etmeyi başardılar.

1930’lu yıllarda genç bir doktor olan John Gibbon ekstrakorporeal dolaşım ve yapay organ perfüzyonu alanında başlattığı çalışmalarını yıllarca sürdürdü. 1937 yılında üç hayvan üzerinde yeterli kardiyo-respiratuar fonksiyonları kısa bir süre için bile olsa sağlayabildiği cihaz ile ilk başarılı demonstrasyonu gerçekleştirdi. 6 Mayıs 1953’de Gibbon genç bir bayan hastada atrial septal defekt onarımını KPB ile başarılı bir şekilde gerçekleştirerek KPB’nin klinik kullanımına öncülük etmiştir (Resim 3). Aynı dönemlerde C. Walton Lillehei ve ark. Minnesota Üniversitesi’nde “kontrollü krossirkulasyon” adıyla bir teknik geliştirmiş ve 26 Mart 1954’de ventriküler septal defekti olan bir çocuğu, babası ile arasında kurdukları bu teknikte başarılı bir şekilde ameliyat etmişlerdir (Resim4). 1955’de Kirklin, Gibbon’ın tekniğine benzer bir teknikle intrakardiyak defekti olan 8 hastayı opere etmiştir. DeWall ve Lillehei’in geliştirdikleri bubble oksijenatör Texas Heart Institute’de ilk olarak 1956 yılında kullanılmıştır (35).



Şekil 3. John Gibbon ve 1953 yılında kullandığı ilk kalp akciğer makinesi.

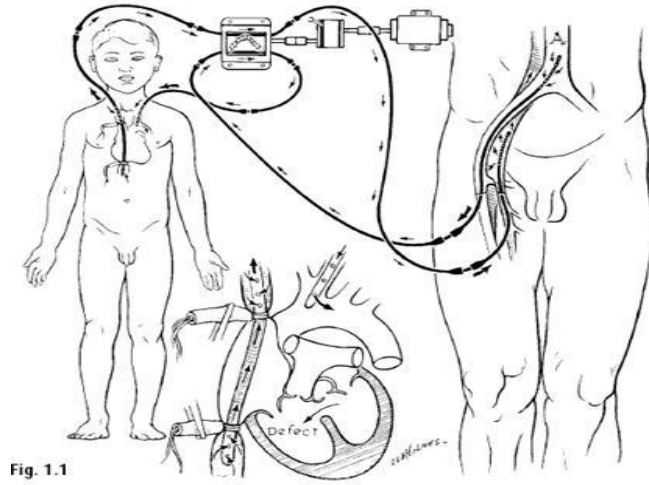


Fig. 1.1

Şekil 4. Lillehei ve arkadaşlarının 1954 yılında kullandıkları baba ve oğul arasındaki kontrollü kross-sirkülasyon devresinin şematik çizimi.

Dünyada bu gelişmeler yaşanırken ülkemizde kardiyovasküler cerrahi alanında 1950'li yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Dr. Mehmet Tekdoğan 1959 yılında ülkemizde ilk kez açık kalp cerrahisini uygulamaya başlamıştır. 1962

yılında Dr. Aydın Aytaç konjenital kalp cerrahisi ve 1965 yılında Dr. Yüksel Bozer erişkin kalp cerrahisi alanında ülkemizde ilkleri gerçekleştirmişlerdir. Dr. Siyami Ersek eski adıyla İstanbul Göğüs Cerrahisi Merkezi, şimdiki adıyla Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde ilk açık kalp operasyonunu 15 Nisan 1963 tarihinde gerçekleştirmiştir. 23 Kasım 1972'de Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde ilk kez otojen safen ven grefti ile bir hastaya KABG operasyonu uygulanmıştır (44).

Ülkemizde başarılı olarak sonuçlanan ilk Fontan tipi ameliyat 1980 yılında Ankara Hacettepe Üniversitesi Hastanesi doktorlarından Coşkun İkizler tarafından yapıldı. Transpozisyonda ise anatomik tamir olan Arterial Switch (jaten) ameliyatı da başarılı olarak İ. Ü. Kardiyoloji Enstitüsünden Dr. Tayyar Sarıoğlu tarafından yapıldı. Dr. Cevat Yakut'un önderliğinde özellikle yetişkin kalp cerrahisinde büyük seriler halinde başarılı ameliyatlara uygulanan Koşuyolu Hastanesinde Türkiye'de ilk olarak ameliyattan sonra uzun süre yaşayan kalp nakli, Dr. Yakut ve Dr. Ömer Beyazıt tarafından 1989'da yapıldı. Bu nakli daha sonra Hacettepe Hastanesi'nden Dr. İlhan Paşaoğlu'nun gerçekleştirdiği nakil takip etti. Fakat bu hasta akut rejeksiyonla erken dönemde kaybedildi. Daha sonra yine Hacettepe'de Dr. Bozer ve Dr. Paşaoğlu tarafından 5 kalp nakli ameliyatı daha yapıldı. Kalp nakli ülkemizde hız kazanırken Ankara'da İbni Sina Hastanesinde Dr. Hakkı Akalın ve ekibi tarafından ilk mekanik kalp başarıyla takıldı (1988). Hastanın hayatta olduğu 4 haftalık süre içinde donör bulunamadığından kalp nakli gerçekleştirilemedi. Aynı ekip tarafından başka bir hastaya ortopedik kalp nakli 1990'da gerçekleştirildi. Gazi Tıp Fak. Hastanesi'nde Dr. Emin Özdoğan ve Dr. Ali Yener tarafından fresh Aortik Homogreft uygulaması gerçekleştirildi. Ege Üniversitesi Hastanesi'nde 8.1.1998'de Türkiye'de ilk kez Kalp ve Akciğer transplantasyonu, 17 Haziran 1999'da iki taraflı akciğer transplantasyonu Dr. Oto ve ekibi tarafından gerçekleştirilmiştir. (44)

4.4 EKMO Endikasyonları ve Kontraendikasyonları

Genel olarak EKMO endikasyonunun konulmasında dikkate alınan en önemli hususlar, mekanik ventilasyona rağmen sağkalım olasılığının çok az olduğunun öngörülmesi ve altta yatan hastalığın EKMO sağlanmasıyla geri döndürülebilir olmasıdır. Bununla birlikte EKMO endikasyonları hastanın içinde bulunduğu yaş grubuna göre değişkenlik göstermektedir.

Çok sayıda randomize kontrollü çalışma ve gözlemsel çalışma koruyucu mekanik ventilasyona kombine ekstrakorporeal membran oksijenasyonunun prognozu düzeltebileceğini ancak etkililiğinin halen kesin olmadığını öne sürmüştür. Ancak EKMO'nun akut respiratuvar distress sendromu ve bunun dışındaki endikasyonlarda kullanımına dair tedavi kılavuzları yakın zamana kadar oluşturulmuş değildir. 2013 yılı Aralık ayında Fransa'da düzenlenen bir Uzlaşım Konferansı (Consensus Conference) sonuç raporunda EKMO'nun pediyatrik ve erişkin hastalarda kullanımı ve endikasyonlarına dair tavsiyeler oluşturulmuştur (45). Bu rapora göre EKMO endikasyonları, kontrendikasyonları ve EKMO kullanımına dair genel öneriler aşağıdaki şekilde özetlenmiştir.

4.4.1 Tüm Hasta gruplarında EKMO endikasyonları

1. VV EKMO kullanımı, koruyucu ventilasyon stratejisine rağmen (prone pozisyonda) ve en az üç saat boyunca $FiO_2 = 1$ iken PaO_2 / FiO_2 oranının 50 mmHg'nin altında olması durumunda düşünülmelidir.
2. VV EKMO kullanımı, koruyucu ventilasyon stratejisine rağmen (prone pozisyonda) ve en az altı saat boyunca $FiO_2 = 1$ iken, PaO_2 / FiO_2 oranının 80 mmHg'nin altında olması durumunda tartışılmalıdır.
3. VV EKMO kullanımı, koruyucu ventilasyon stratejisi (prone pozisyonda) eşliğinde altı saatten uzun süre $pH < 7.20$ olduğu solunumsal asidoz varlığında tartışılmalıdır.
4. Solunum yetmezliği izole ise, ARDS'de VA EKMO endikasyonu yoktur. VA EKMO eş zamanlı kardiyojenik şok varlığında dikkate alınabilir.
5. Akut kor pulmonale EKMO kullanımını gerektirdiğinde, bu durum VA EKMO için zorunlu bir endikasyon teşkil etmez.

4.4.2 Tüm Hasta Gruplarında EKMO Kontrendikasyonları

1. Antikoagülan kullanımının imkansız olması EKMO için klasik bir kontrendikasyon teşkil eder (CR).

2. EKMO'nun ARDS'de kullanımına dair risk-fayda oranının aşağıdaki durumlarda olumsuz olduğu dikkate alınmalıdır; 1) hemorajik ya da potansiyel olarak hemorajik intrakranyal lezyonların varlığı, 2) kardiyak arrest sonrası koma, 3) mekanik ventilasyon desteğinin 7 günü aştığı ARDS, 4) ciddi immunsuppression, 5) multiorgan yetmezliği sendromu.

4.4.3 Yenidoğanlarda Solunum Yetmezliği Durumunda Ekstrakorporeal Yaşam Desteği Endikasyonları (2013 – Extracorporeal Life Support Organization Guidelines)

Maksimal medikal tedaviye refrakter ciddi solunum yetmezliği olan ve potansiyel olarak geri döndürülebilir bir etiyolojinin söz konusu olduğu yenidoğanlarda EKMO endikasyonunun vardır. Bu durum aşağıdakilerin varlığında söz konusudur.

1. Oksijenasyon indeksinin 4 saatten daha uzun süre >40 olması
 - a. Oksijenasyon indeksi = $(\text{Ortalama havayolu basıncı} \times \text{FiO}_2 \times 100) / (\text{Post-dukta} \text{ PaO}_2)$
2. Oksijenasyon indeksinin >20 olması ve uzun süreli maksimal medikal terapiye (24 saatten fazla) veya persistan dekompanasyon epizotlarına rağmen düzelme gözlenmemesi.
3. Girişime yanıtız akut dekompanasyonla birlikte ($\text{PaO}_2 < 40$ mmHg) ciddi hipoksik solunum yetmezliği
4. Sağ ventrikül disfonksiyonuna delalet eden bulgular veya devamlı yüksek inotrop gereksinimiyle birlikte progresif solunum yetmezliği ve/veya pulmoner hipertansiyon (46).

4.4.4 Pediyatrik Hastalarda Solunum Yetmezliği Durumunda Ekstrakorporeal Yaşam Desteği Endikasyonları (2013 – Extracorporeal Life Support Organization Guidelines)

Bilinen mutlak endikasyonlar olmamakla birlikte, destek düzeyinin yüksek olduğu mekanik ventilasyonun ilk 7 günde EKMO uygulanmaya başlanması en iyi sonuçları doğurur (47).

4.5 EKMO'nun Komplikasyonları

EKMO devresi sürekli izlenmekte olup pıhtı ve diğer sorunlar için düzenli olarak denetlenir, ancak yine de EKMO desteği süresince belirli komplikasyonlar meydana gelebilir. EKMO ekibi, bu durumlarla başa çıkmak ve meydana gelebilecek aksaklıkları tahmin edebilmek için eğitimi ve tecrübeli olunmalıdır.

EKMO desteği sırasında komplikasyonlar mekanik ve hasta kaynaklı olmak üzere iki farklı grupta gerçekleşebilir (48).

4.5.1. Mekanik Sistemlerle İlgili EKMO Komplikasyonları

- Ekstrakorporeal sistemde pıhtılaşma
- Trombositopeni
- Kanül ayrılması
- Emboli
- Oksijenatör yetersizliği
- Tüp/devre ayrılması
- Pompa fonksiyon sorunu
- Kanül yerleştirme ve çıkarmayla ilgili sorunlar
- Plazma kaçağı

4.5.2. Hasta İle İlişkili EKMO Komplikasyonları

- Kanama
- Nörolojik komplikasyonlar
- Organ yetersizliği
- Barotravma
- Enfeksiyon
- Metabolik sorunlar
- İşitime kaybı

EKMO sonrası hayatta kalmayı etkileyen birçok faktör vardır. Bunlar, hastalığın doğası, şiddeti, hastanın yaşı, kilosu, daha önceden olan hastalıkları, kritik hastalık sonrası yaşam kalitesini etkileyen durumlar olarak belirtilmektedir. Bu faktörler EKMO'ya bağlı komplikasyonlardan bağımsızdır. Ayrıca serebral kanama, sistemik tromboembolizm gibi EKMO komplikasyonları da hasta sonucunu etkilemektedir. EKMO mortalitesi genel olarak %50 civarındadır (48).

4.5.2.1. Nörolojik Komplikasyonlar

Hasta EKMO desteği alırken en sık görülen komplikasyonlar nörolojik sistemde olmaktadır. Takip çalışmaları, EKMO'nun başarılı olarak sonuçlandırıldığı hastaların %25'inde hafif düzeyde öğrenme güçlüğü, şiddetli nörolojik bozukluk ve değişen nörogelişimsel sorunlar olduğunu göstermiştir.

EKMO desteğine başlamadan önce özellikle hipotansiyon (düşük kan basıncı) ve hipoksemi (düşük kan oksijen seviyesi) gibi önemli durumlar söz konusuysa, nörolojik sorunların daha önceden meydana gelmiş olma olasılığı yüksektir. Gelişimsel ilerlemenin hızlı olması nedeniyle özellikle yenidoğanların nörolojik parametreler açısından daha dikkatli izlenmesi gerekmektedir (48).

4.5.2.2. Psikososyal Komplikasyonlar

EKMO tedavisi altındaki hastaların ve özellikle de pediyatrik yaş grubundaki hastaların aileleri çok stresli ve sonucu tam olarak kestirilemeyen bir süreçle karşı karşıya kalmaktadırlar.

Böyle durumlarda ailenin destek alabileceği bir ekip gerekebilir. Ayrıca, anne-babalar çocukları hakkında çok endişeli hissedebilirler ve bu da davranış ve iletişim sorunlarına yol açabilir. Birçok aile için durum doğal olarak travmatiktir. Bu yüzden EKMO ekibinde psikoloğun rolü oldukça önemlidir. Hastanın uyanık olduğu durumlarda bu rol daha da önem kazanır. Psikoloğun ekip içerisindeki rolünün etkin bir şekilde kullanıldığı kliniklerde aile ve hasta için faydalı sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (48).

4.5.2.3. İşitme Kaybı Komplikasyonu

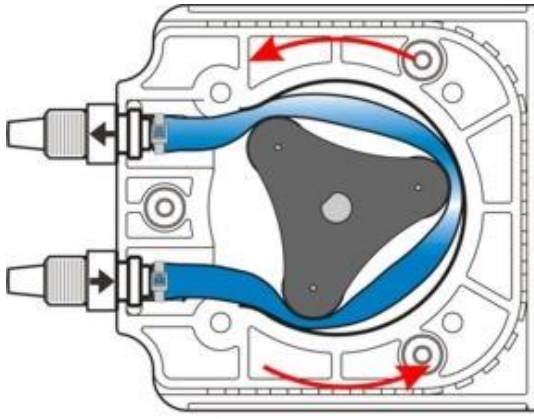
EKMO hastalarında şiddetli kardiyorespiratuvar yetmezlik sekonder olarak işitme kaybına neden olabilir. Yapılan çalışmalarda hastaların %15'inde işitme kaybı meydana geldiği rapor edilmiştir (48). Bu nedenle, EKMO sonrası sağkalım sağlandığında ilerleyen süreçte kalıcı işitme kaybı ya da konuşma geriliği meydana gelmesi ihtimal dahilindedir.

4.6. EKMO'nun Yapısı ve Kullanılan Mekanizmaları.

4.6.1. Pompalar

Pompalar “roller” ve “sentrifugal” olmak üzere 2 çeşittir. Standart kardiyopulmoner baypasta roller pompalar daha fazla kullanılmaktadır. Roller başlığın kullanıldığı EKMO'da venöz dönüş hastanın pozisyonuna ve yerçekimi kuvvetine bağlıdır. Pompanın düzenli çalışması kısmen de olsa hasta ile pompa rezervuarının birbirleri ile olan pozisyonuna bağlıdır. Öyle ki; venöz kan akımı aşırı vakuma bağlı oluşan negatif basınçla kesilebilir. Bu durumdan kaçınmak için pompanın venöz kısmına ‘bladder box’ adlı bir rezervuar yerleştirilerek düzenli ve kesintisiz sirkülasyon sağlanır. Pompa kanı buradan vakum ederek alır. ‘Bladder box’ sağ atriyum gibi çalışır ve kendine has özel bir kontrol sistemi vardır. Bu sistem rezervuardaki kan seviyesinde azalma olursa ya pompayı durdurur ya da pompa kan akımını azaltır. Bu sistem pompanın ani kesilmesini engellemesine rağmen, bir miktar kanın rezervuarda uzun süre beklemesine neden olur ki, böylelikle staza bağlı trombüs formasyonu oluşabilir. Bu durum hala ciddi bir sorundur (49).

Roller başlığın aksine sentrifugal pompalar venöz kanı yerçekiminden bağımsız olarak alır ve hastanın pompaya göre yüksekliğinin önemi yoktur. Sentrifugal pompaların bir diğer avantajı da arteriyel hatta oluşan oklüzyonlara karşı gösterdiği reaksiyondur. Basınca göre otomatik olarak debi artar veya azalır. Şayet arteriyel sistemde herhangi bir yerde oklüzyon oluşmuşsa arteriyel hatta basınç aşırı artmaz ve arteriyel sistemde oluşabilecek yırtılmalar engellenmiş olur. Bu özellik ne yazık ki roller pompa sisteminde yoktur. Ancak sentrifugal pompanın da kendine özgü dezavantajları vardır. Oluşturdukları yüksek negatif basınca bağlı venöz hatta hemolize ve hava boşluklarına neden olabilir (48). Günümüzde sentrifugal pompalar daha çok çocuk hastalarda kullanılmaya başlanmıştır. EKMO sistemleri için ise santrifugal pompalar standart hale gelmiş gibidir. Taşınmaları kolaydır. Ayrıca bu pompadan elde edilen verimin çok daha ucuz pompalarla da elde edilebileceği gösterilmiştir.



Şekil 5. Roller pompa



Şekil 6. Sentrifugal pompa

4.6.2. Oksijenatör

Gaz değişim ünitesidir. Ekstrakorporeal dolaşım süresince hastanın doğal akciğerlerinin fonksiyonlarını (endokrin fonksiyonları hariç) yerine getiren perfüzyon aparatının bir parçasıdır. Modern oksijenatörler heat-exchanger ile kompakt bir şekilde üretilmektedir. Bunun nedeni hem perfüzyonistinin perfüzyon aparatlarının kurulmasında pratik ve zaman kazandırma çabası, hem de priming volümü mümkün olduğu kadar minimize etme çabasıdır. Ekstrakorporeal sirkülasyon

parçaları içinde kanın temas ettiği en geniş yabancı yüzeyi oluşturmaktadır bu nedenle kan elemanlarının en büyük hasara uğradığı bölümdür.

Oksijenatörlerin çalışma prensipleri ile ilgili olarak Fick'in difüzyon yasası şu şekildedir; Bir gazın difüzyon hızı, difüzyon yönündeki parsiyel basınç farkı ile doğru orantılıdır. Ayrıca, iki ortam arasındaki basınç farkı miktarı, gaz alışverişi yapılacak olan ortamın yüzey alanı ve gazın çözünürlüğü ile de doğru orantılıdır. Maddenin çözünürlüğü arttıkça difüzyona uğrayacak molekül sayısı artacaktır. Yüzey alanı arttıkça da daha çok molekül difüzyona uğrayacaktır. Moleküllerin difüzyona uğrayacakları mesafe arttıkça daha uzun sürede bu olay gerçekleşecektir. EKMO uygulamalarında açık kalp cerrahisinde kullanılan oksijenatörlerin daha gelişmiş modeli olan membran oksijenatörler kullanılır. Çünkü çok uzun bir periyodla dengeli O₂-CO₂ transferini sağlamaktadırlar.



Şekil 7. Farklı markaların EKMO sistemlerinde kullanılan oksijenatör çeşitleri

4.6.3. Heat Exchanger (Isıtıcı Ünitesi)

Heat-Exchanger içinde gerçekleşen ısı transferi, sıvı hareketleriyle katı yüzeylerden ısı transfer edilmesi şeklindedir ki, bu da Convection tipi ısı transferi yapıldığını gösterir.

Fakat bu ısı transferi yapılırken bazı prensipler göz önünde tutulmaktadır. Bunların ilki, heat-exchangerdaki kan flow ile su flow yönlerinin aksi istikamette olmasıdır.

Bu ısı transferinin bütün temas yüzeylerinde, eş zamanlı ve eşit yapılmaya çalışılmasıyla ilgilidir. İşte bu şekildeki dizayn, fizyolojik yapıya da uygun, optimize bir konfigüre dizayndır.



Şekil 8. Heat exchanger (ısı değiştirciler)

4.6.4. Kanüller

Kardiyopulmoner baypasda kanüller, perfüzyon devresi hatları ile hastanın bağlantısını sağlamakta olup arteryel kanüller, venöz kanüller ve kardiyopleji kanüleri olmak üzere üç ana grupta toplanabilir. Bunlara ek olarak; sol ventrikül venti, pulmoner arter venti, aort kökü venti de kullanılabilir. Kanüllerin büyüklüğü hastanın vücut yüzeyine göre hesaplanır. EKMO da ise sadece aort ve venöz kanülleri kullanırken önemlidir. Kanülasyon yaklaşımında temel alınan husus, hatların esnek olmasıdır ki bu özellik EKMO'nun kullanımını kolaylaştırır (48).

Ekstrakorporeal membran oksijenatör için gerekli kanülasyon acil duruma göre ya göğüs açılarak (santral) veya vasküler yapılar kullanılarak (periferik) oluşturulur. Ameliyathanede KPB'den ayrılamayan ve mekanik dolaşım desteği ihtiyacı olan hastalarda asendan aorta ve sağ atriyal kanülasyon idealdir. Ameliyattan sonra erken dönemde gelişen kardiyak arrest vakalarında göğüs açılarak kanülasyon tercih edilir ve hızlı davranılırsa hasta için gerekli zaman kazanılmış olur. Göğüs açılarak yapılan santral kanülasyon ile yeterli miktarda venöz dönüş sağlanırken etkili bir arteryel perfüzyon sağlanmış olur. Fakat kanama bu avantajlara rağmen en önemli sorundur. Bunun yanı sıra gelişebilecek mediastinit, morbidite ve mortalite açısından ciddi risktir. Özellikle yenidoğanlarda ve bir yaş altı olgularda sağ internal

juguler ven ve karotis arter kanülasyonu tercih edilir. Daha büyük çocuklarda femoral arter ve ven kanülasyonu kullanılır. Her iki kanülasyonda yeterli venöz drenaj ile arteriyel perfüzyon sağlar. Bu arada femoral bölgeden yeterli venöz drenaj sağlanamazsa ilave kan akımı sağlamak için juguler venler de ek venöz drenaj yolu olarak kullanılabilir (48). Venö-arteriyel ve venö-venöz EKMO için farklı kanülasyon teknikleri olduğu gibi farklı tipte kanüller de kullanılmaktadır. Venö-venöz EKMO için iki ayrı kanül kullanarak boyun-femoral bölge veya sağ-sol femoral bölge seçimi yapılabileceği gibi, çift lümenli kanül ile sağ internal jüğüler ven kanülasyonu da yapılabilir. Her iki seçimde de resirkülasyona dikkat edilmelidir. Ayrıca damar içerisine sokulduğunda genişleyebilen ve daha küçük damarlara girebilen self-expanding venöz kanül de kullanılmaya başlamıştır ancak pahalıdır.

Tüm EKMO sisteminde konnektörler ile beraber kanüllerde de anti-trombojenik yüzeye sahip olmayan parçalardır ve trombüs geliştirme riskleri vardır. Buna karşılık iç yüzeyi kaplı kanüller de üretilmiştir. Ekokardiyografik inceleme altında yapılan boyun kanülasyonu, kanülün ideal pozisyonu ve komplikasyon riskinin azalması açısından önemlidir.



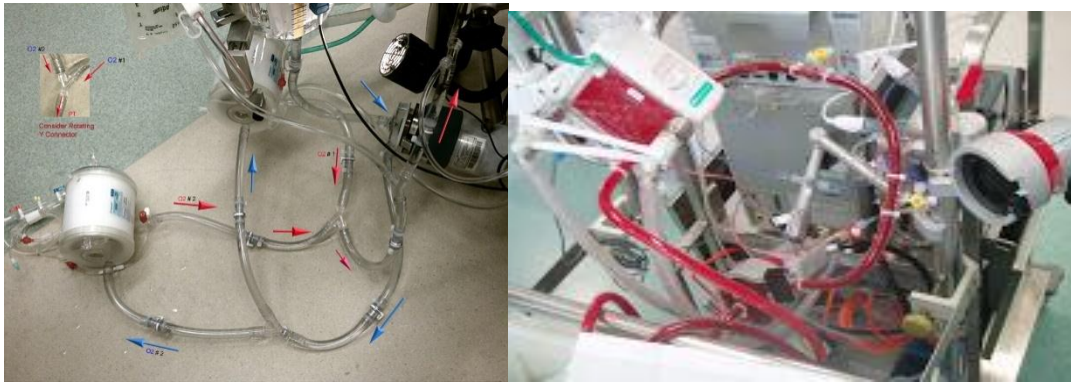
Şekil 9. Çeşitli fonksiyonlara sahip EKMO kanülleri

4.6.5. Tubing Set

Ekstrakorporeal membran oksijenasyonu işlemleri sırasında transfer seti sıvıların vücuttan drenajı için tasarlanmıştır. Üç renkli tüplerin EKMO sırasında aynı renlerdeki hatlara bağlanması gerekir. Tüp set; bir venöz drenaj hattı (mavi), bir arteriyel drenaj hattı (kırmızı) ve bir ek drenaj hattı (açık) içerir. Arteriyel ve venöz

hatlar hem yan kelepçe ile bir örnekleme hattı var. Aseptik koşul isteniyorsa drenaj hattı standart bir bağlantı noktası vardır.

EKMO devresi PVC borudan üretilmiştir. Devre uzunluğu arttıkça tüp içindeki akıma karşı oluşan direnç artmaktadır. Bunun önlenmesi için devre uzunluğunun 2 metreden daha fazla olmasına izin verilmez. Türbülanslı akış alanları pıhtı oluşumuna yatkın hale getirebilir. Bu nedenle döngü ve konektörler gereğinden fazla kullanılmamalıdır.



Şekil 10. Farklı tip EKMO tübing setleri

4.7. EKMO'nun Uygulanması

EKMO desteğine geçilmeden önce hastanın ACT seviyesi 180 - 200 sn. olacak şekilde 0.5mg/kg heparin yükleme dozu ve ardından aynı seviyeyi idame ettirecek dozda heparin perfüzyonu başlanır. Kanamanın aşırı olduğu ve kontrol altına alınamayacak hastalar için daha düşük ACT seviyeleri tolere edilebilir. Trombosit sayısı değerleri minimum 100.000 olmalıdır. EKMO uygulaması hastaya yeterli bir hemodinamik destek sağlayacak düzeyde olmalıdır. Arteriyel basınçın ortalama 50 – 70 mmHg değerinde olması gerekir. EKMO'nun kan akım hızı yüksek tutulduğunda non-pulsatil bir arteriyel basınç trasesi mevcut iken, daha düşük debilerde kalbin performansı ile de etkilenmekle birlikte pulsatil bir trase gözlemlenir. EKMO desteği sırasında perfüzyonu artırmak için düşük dozda dopamin dışında inotropik desteğe gerek yoktur. EKMO desteğine son verme aşamasında inotrop desteği başlanabilir. EKMO desteğini sonlandırabilmek için kalbin yeterli seviyede pompa görevi yapması gerekir. Ayrıca perfüzyon için

dolaşımdaki yani hasta kan volümünün yeterli olması gerekir. Htc > 28 olmalıdır. EKMO desteği altında arteryel kan gazı parametreleri optimal düzeyde olmalıdır. Venöz kan gazı ile de perfüzyonun yeterliliği değerlendirilir.

EKMO desteği altında iken ventilatör parametreleri uygun şekilde ayarlanır: Vücut ısısı, özel bir durum söz konusu değil ise normotermik koşullarda tutulmalıdır. Diüretiklere karşı dirençli oligüri, anüri, aşırı ödem, elektrolit dengesizliği durumlarında EKMO sistemine hemofiltrasyon eklenerek hastanın elektrolit düzeyleri dengede tutulur. EKMO desteği, hastanın kardiyopulmoner fonksiyonlarının düzelmesi için en az 36 - 48 saat devam ettirilir, pulmoner fonksiyonlar için ise bu süre uzayabilir. Sonrasında hastanın parametreleri yeterli görünüyorsa EKMO debisi azaltılır. Eş zamanlı olarak inotropik destek ve ventilatör parametreleri optimize edilir. EKMO desteğinin azalması ile birlikte, arter trasesinin pulsatil hale gelmesi, arteryel ve venöz kan gazlarında bozulma olmaması, ekokardiyografi ile yeterli kardiyak fonksiyonların tespiti, EKMO'dan ayrılmak için hastanın hazır olduğunun işaretleridir. EKMO debisi oksijenatörde pıhtı oluşmaması açısından, 1/3 flow'un altında uzun süre çalıştırılmamalıdır. EKMO desteği sonlandırılacağı zaman, debi yeterince düşürüldükten ve hemodinamik stabiliteden emin olunduktan sonra EKMO durdurulur. Arter ve venöz hat klemplenir. Kanülleri hastadan ayırmak için en az yarım saat beklenir. Kan gazları ve diğer hemodinamik bulgular stabil görünüyorsa steril şartlarda dekanülasyon yapılır (51).

5. GEREÇ VE YÖNTEM

5.1 Çalışma tasarımı ve hastalar.

Bu retrospektif, girişimsel olmayan gözlemsel klinik çalışmanın yürütülebilmesi için yerel etik kurul onayı alınmıştır (İstanbul Medipol Üniversitesi 10840098-268/07.11.2014). Mayıs 2013 – Mayıs 2015 tarihleri arasında hastanemiz Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda konjenital kalp cerrahisi sonrası veya tedaviye dirençli akut solunum yetmezliği tablosu nedeniyle santral arteriovenöz EKMO desteği sağlanmış olan 2 yaş altındaki çocuk hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Toplam 14 hastanın ameliyat öncesine dair radyografik tetkikleri ve laboratuvar sonuçları, ameliyat verileri ve ameliyat sonrası dönemde yoğun bakım izlem dökümanlarını içeren arşiv kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve kaydedilmiştir. Hastalara ait kan gazı sonuçlarının analiz edilebilmesi için EKMO desteği altındayken her bir hastaya ait gün içerisinde eşit aralıklarla alınan 4 adet kan gazı sonucu dikkate alınmıştır. Kan gazında pH, parsiyel oksijen basıncı (PO₂), parsiyel karbondioksit basıncı (PCO₂) ve laktat değerleri kaydedilerek her altı saatte bir elde edilen 4 ölçümün ortalaması alınmıştır. EKMO desteği 10 günden önce sonlanan ya da 10 günden önce mortalite gelişen hastaların kan gazı değerleri, son güne kadar kaydedilmiştir. EKMO desteği 10 günden uzun süren hastalar içinse ilk 10 günlük kan gazı değerleri dikkate alınmıştır.

Hastalar mortalite grubu (n=8 hasta, ortalama yaş: 4.34±8.43 ay) ve sağkalım grubu (n=6, ortalama yaş 1.94±2.05 ay) olmak üzere iki gruba ayrılarak temel karakteristik özelliklerin ve EKMO desteği altındaki kan gazı parametrelerinin mortalite üzerindeki etkisi araştırılmıştır.

5.2 EKMO desteğinin kurulumu

Hastalarda ameliyat sonrası santral arteriovenöz EKMO desteği sağlanması kararlaştırıldıktan sonra EKMO protokolü uygulandı. Hastanın vücut yüzey alanına uygun EKMO seti seçiminden sonra EKMO oksijenatörü kurulumu gerçekleştirildi.. İlk priming için tüp set üzerindeki konnektörler yardımı ile venöz bag bağlantısı yapıldı. Venöz bag bağlantılarının arası bir tüp klemp yardımı ile kapatıldı. Hatlardan biri venöz bage bağlıyken (oksijenatöre uzak olan) diğer venöz bag bağlantısı ise

prime solusyonuna (izotonik, izolayt-S ve kan) bağlandı. Prime solüsyonunun yer çekimi ile EKMO setinin içinden geçerek venöz bag'ı doldurması sağlandı. Prime solüsyon hattı bu işlemten sonra venöz bag'e bağlandı. EKMO sistemi maksimum 4000 ml/dk olmak kaydı ile 4 dk kendi içinde döndürülerek sistemdeki havanın çıkması sağlandı. Havası alınan setin venöz bag'e giden hatları klipslenerek kapatıldı ve iki hat arasına konulan klemp alınarak hazır hale getirildi. Oksijenatör üzerinde bulunan su giriş çıkışları hat ısıtıcı-soğutucuya bağlandı. Hatlar masaya verildi. Arter ve venöz hat kleplendi. Cerrah hatları arada hiç kava kabarcığı kalmayacak şekilde birleştirdikten sonra EKMO başlatıldı. Maksimum 0.5mg/kg bolus olmak üzere heparin verildi ve aktive koagülasyon zamanı (ACT) gözlemi her 6 saatte bir kontrol edildi. Venöz hattaki klemp kaldırıldı. Arterdeki klemp kaldırıldı. Uygun akım hızına doğru yükselirken mikserden FiO₂ ayarlandı.

5.3 İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler Microsoft Excel 2010 sürümü ve SPSS 19.0 (Statistical Package for Sorcial Sciences, Chicago, IL,USA) yazılımları kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak, kategorik değişkenler sayı (%) biçiminde ifade edildi. Normal dağılım koşullarını sağlayan sürekli değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında bağımsız gruplar t testi, normal dağılım koşullarını sağlamayan sürekli değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare testi ya da Fisher's exact test kullanıldı. P<0.05 değeri istatistiksel anlamlılık sınırı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Hastaların yaş, tanı, yapılan ameliyat ya da uygulanan tedavi, EKMO süresini içeren temel bilgileri Tablo 5’de özetlenmiştir. Tüm hastalarda yaş 4 gün ila 24 ay arasında değişmekte olup ortalama yaş EKMO desteği sonrası sağkalım sağlanan ve mortalite görülen hastalarda sırasıyla 1.94 ± 2.05 ve 4.34 ± 8.43 aydı ($p=0.95$). Hastalarda gerçekleştirilen ameliyatlara sıklık sıralamasına göre; Arteriyel switch operasyonu (5 hasta), modifiye BT shunt (3 hasta), ASD kapatılması ve PDA ligasyonu (1 hasta), Norwood prosedürü (1 hasta), AVSD total korreksiyon + pulmoner stent (1 hasta), arkus replasmanı (1 hasta). İki hastada EKMO desteği tedaviye dirençli akut solunum yetmezliği nedeniyle sağlanmıştır.

Tablo 4: Hastaların tanı, yapılan ameliyat, EKMO süresi ve mortalite bilgileri.

	Yaş (gün)	Tanı	Yapılan ameliyat Tedavi	EKMO süre (gün)	Mortalite
1	716	ASD + PDA	ASD kapatılması PDA ligasyonu	9	+
2	52	Pulmoner atrezi	Modifiye BT shunt	6	+
3	139	Pulmoner atrezi	Modifiye BT shunt	2	+
4	4	BAT	Arteriyel Switch	11	+
5	4	Hipoplastik sol kalp	Norwood prosedürü	16	+
6	7	Kardiyomiyopati	Konservatif	6	+
7	70	AVSD	Pulmuner stent+ AVSD total korreksiyon	8	+
8	20	Kardiyomiyopati	Konservatif	5	+
9	6	BAT	Arteriyel Switch	10	-
10	118	BAT	Arteriyel switch	6	-
11	14	ASD+PDA	Modifiye BT shunt	7	-
12	152	PHT	Arkus replasmanı	12	-
13	15	BAT	Arteriyel Switch	7	-
14	45	BAT	Arteriyel Switch	7	-

Kısaltmalar: ASD; atrial septal defekt, PDA; patent duktus arteriosus, BT; Blalock-Taussig,BAT; büyük arter transpozisyonu,AVSD; atriyoventriküler septal defekt,PHT; pulmoner hipertansiyon

EKMO desteği sağlanan hastalarda mortalite 8 hastada (%57.1) görülmüştür. Mortalite görülen hastalarla sağkalım sağlanan hastalar arasında ya (p=0.95), ağırlık (p=0.75), cinsiyet dağılımı (p=0.99), ameliyat sırasındaki kros klemp süresi (p=0.42) ve kardiyopulmoner bypass süresi (p=0.79) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo 5).

Tablo 5. EKMO desteği sonrası sağkalım ve mortalite görülen hastaların temel özelliklerinin karşılaştırılması.

Değişken	Sağkalım	Mortalite	p
	n=6 %42.9	n=8, %57.1	Değeri
Ya (ay)	1.94±2.05	4.34±8.43	0.95
Ağırlık (gram)	4.66±2.22	5.62±4.09	0.75
Erkek cinsiyet	3 (%50.0)	5 (%62.5)	0.99
Kros klemp süresi (dk)	93.50±49.79	67.40±41.80	0.42
Kardiyopulmoner baypas süresi (dk)	188.50±45.00	188.60±24.33	0.79

Mortalite görülen hastalarla sağkalım sağlanan hastalar arasında EKMO süresi açısından anlamlı fark gözlenmemiştir (p=0.95). Bu iki grup arasında adrenalin infüzyonu, dopamin infüzyonu, diüretik infüzyonu ve EKMO desteği sırasında hemodiyaliz/hemofiltrasyon gereksinimi sıklık değerleri açısından anlamlı fark gözlenmemiştir.

Perlinganit infüzyonu sıklığı sağkalım sağlanan hastalarda mortalite görülenlere kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksekti (sağkalım ve mortalite grubu için sırasıyla 6 hasta [%100.0]'ya karşın 2 hasta [%25.0] p=0.01) (Tablo 6).

Tablo 6. Mortalite ve sağkalım görülen hastalar arasında EKMO süresi ve tedavi parametrelerinin karşılaştırması.

Değişken	Sağkalım n=6 %42.9	Mortalite n=8, %57.1	p Değeri
EKMO süresi (gün)	7.66±2.87	7.87±4.25	0.95
Adrenalin infüzyonu	6 (% 100.0)	6 (%75.0)	0.47
Perlinganit infüzyonu	6 (% 100.0)	2 (%25.0)	0.01
Dopamin infüzyonu	6 (% 100.0)	7 (%87.5)	0.99
Diüretik infüzyonu	6 (% 100.0)	6 (%75.0)	0.47
Hemodiyaliz/Hemofiltrasyon	4 (%50.0)	4 (%66.7)	0.62

Hastaların EKMO desteği altındayken günlük ortalama pH, PO₂, PCO₂ ve laktat değerleri sırasıyla Tablo 8, 9, 10 ve 11'de verilmiştir. Her bir değer, aynı gün içerisinde 6 saat aralıklarla alınmış olan toplam 4 ölçümün ortalama ve standart sapmasını göstermektedir.

Tablo 7: Hastaların EKMO desteği altındayken günlük ortalama pH değerleri.

Hasta	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	8.Gün	9.Gün	10.Gün
1	7.46±0.17	7.42±0.04	7.38±0.08	7.43±0.04	7.37±0.01	7.39±0.03	7.42±0.01	7.36±0.02		
2	7.40±0.11	7.40±0.01	7.52±0.08	7.53±0.03	7.54±0.08	7.45±0.12	7.46±0.03	7.47±0.04	7.44±0.03	7.37±0.04
3	7.27±0.06	7.42±0.04	7.38±0.13	7.34±0.01	7.30±0.02	7.26±0.02				
4	7.28±0.12	7.20±0.11								
5	7.35±0.10	7.57±0.09	7.49±0.16	7.34±0.11	7.36±0.03	7.51±0.10	7.48±0.07	7.37±0.05	7.35±0.08	7.33±0.06
6	7.16±0.04	7.36±0.02	7.45±0.06	7.54±0.01	7.47±0.10	7.46±0.07	7.39±0.04	7.34±0.03	7.32±0.02	7.35±0.05
7	7.20±0.13	7.35±0.08	7.31±0.09	7.20±0.03	7.24±0.14	7.47±0.04	7.31±0.04	7.15±0.09		
8	7.38±0.17	7.28±0.10	7.32±0.04	7.17±0.07	7.15±0.05	7.19±0.03				
9	7.34±0.02	7.44±0.05	7.54±0.05	7.54±0.08	7.42±0.03	7.47±0.03	7.37±0.07	7.49±0.01	7.43±0.04	7.42±0.02
10	7.30±0.04	7.48±0.10	7.53±0.02	7.52±0.03	7.54±0.03	7.50±0.03	7.44±0.05	7.41±0.03		
11	7.41±0.13	7.56±0.04	7.50±0.04	7.42±0.10	7.46±0.04					
12	7.22±0.15	7.41±0.05	7.45±0.07	7.52±0.04	7.41±0.03	7.43±0.06	7.47±0.02	7.36±0.07	7.40±0.04	7.40±0.02
13	7.37±0.10	7.46±0.11	7.49±0.02	7.48±0.04	7.42±0.05	7.35±0.05	7.34±0.02			
14	7.39±0.04	7.44±0.03	7.45±0.01	7.46±0.01	7.42±0.13	7.48±0.05	7.52±0.02	7.47±0.04		

Tablo 8: Hastaların EKMO desteği altındayken günlük ortalama pO₂ değerleri.

Hasta	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	8.Gün	9.Gün	10.Gün
1	98.92±26.64	104.32±100.0 0	91.62±62.49	71.1±11.83	109.6±22.70	126±21.92	56.45±6.79	80.57±32.69		
2	64.27±3.91	86.22±19.56	75.62±38.32	101±13.44	85.8±6.007	159.25±64.2 2	96.5±7.14	156.75±34.2 6	78.3±7.26	100.9±31.44
3	57.65±35.05	198.25±91.72	152.25±13.9 3	154.25±15.1 2	113.62±36.9 0	73.07±17.67	78.62±14.21			
4	72.40±42.02	98±87.59								
5	91.02±71.25	188.3±166.51	133.5±28.45	199.5±99.68	123.77±25.2 7	127.25±6.99	139.07±58.8 9	127.2±40.47	92.95±10.37	97.22±43.72
6	173.7±43.79	147±51.89	86.27±51.47	49.6±6.39	61.2±10.45	59.8±3.72	73.35±9.14	80.52±8.64	97.02±13.15	90.6±22.41
7	92.85±105.6 0	37.25±9.078	49.07±10.47	62.97±4.40	46.55±12.30	47.17±10.18	54.95±2.85	145.72±88.9 3		
8	287.5±108.7 7	191±12.30	183.75±17.4 4	143.5±34.21	148.5±39.05	137±18.31				
9	55.9±32.27	117.9±88.45	136.05±45.7 3	127.25±19.6 1	130.17±70.5 0	85.62±25.13	90.42±16.73	84.5±31.010	132.5±6.60	157.75±19.7 5
10	121.2±19.37	130±39.47	88.82±30.16	104.25±27.4 0	99.5±37.64	113.82±32.1 0	77.5±11.53	216.5±54.37		
11	56.75±13.58	70.10±11.11	54.25±5.27	41.80±9.32	36.88±4.68					
12	152.37±129. 7	110.3±65.22	188±34.41	191.25±51.4 6	83.22±13.35	98.52±20.00	115.32±17.2 1	89.95±23.56 3	109.07±69.0 3	104.37±10.2 0
13	215.5±69.30	196.25±64.96	107.45±46.1 3	185.5±35.30	136.2±51.64	155.22±59.9 0	324±90.22			
14	133.12±65.1 6	145.25±35.16	165±35.42	135.5±35.12 1	163.17589.4	210.75±57.1 6	223.25±41.9 0	157±43.20		

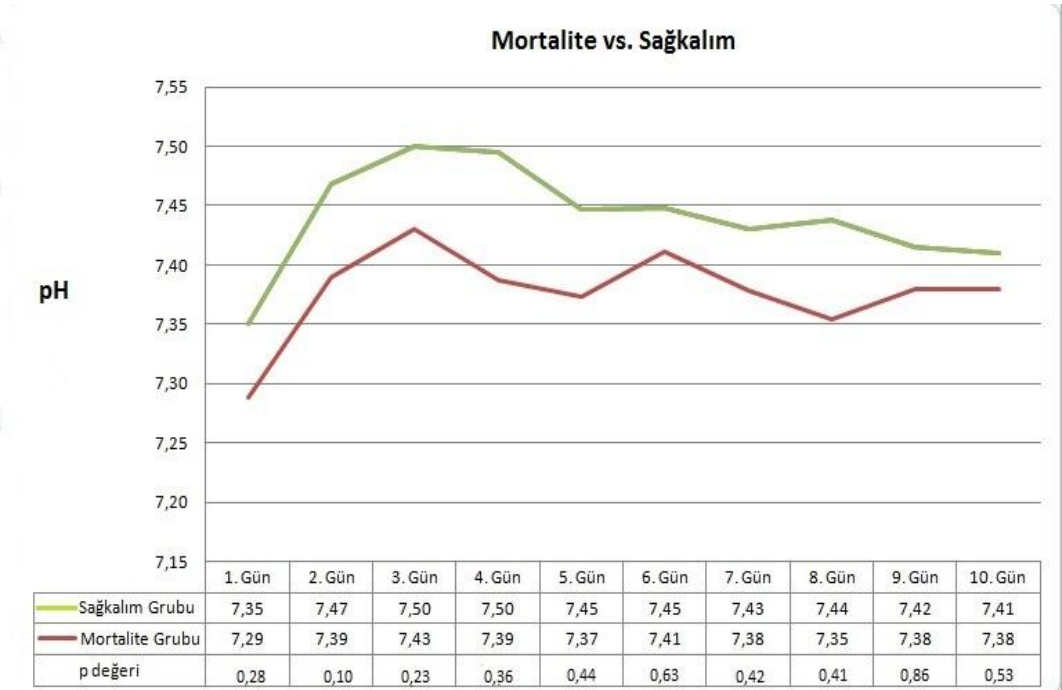
Tablo 9: Hastaların EKMO desteği altındaki günlük ortalama pCO₂ değerleri.

Hasta	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	8.Gün	9.Gün	10.Gün
1	28.6±3.25	30.07±6.04	42.47±10.61	35.92±4.89	41.02±3.22	36.02±4.85	26.27±1.10	31.97±5.28		
2	35.25±8.29	42.02±4.10	34.7±6.34	34.57±2.03	37.4±0.92	39.77±14.60	36.07±1.14	31.62±3.12	31.5±1.09	32.07±1.09
3	38.27±9.09	46.17±1.54	36.2±7.76	37.17±1.55	43.07±3.62	37.15±4.3	110.2±158.53			
4	34.27±6.90	30.3±13.20								
5	30.5±6.92	28.82±6.81	27.77±7.64	38.15±12.26	35.25±2.22	31±1.88	36.9±8.57	42.67±4.84	44.5±8.85	43.75±3.49
6	27.65±5.85	45.7±15.64	36.42±6.26	33.15±1.97	31.5±1.78	33.32±3.17	36.92±1.55	38±1.63	39.07±3.45	37.17±1.63
7	38.75±12.61	44.57±5.60	39.45±6.46	41.42±4.49	39.47±9.82	26.45±3.93	32.8±2.96	29.52±6.80		
8	30.07±18.74	42.92±14.91	33.17±6.12	42.57±10.44	47.65±2.60	42.17±7.44				
9	40.95±4.44	38.97±4.86	33.37±2.83	32.5±2.92	39.77±5.44	36.05±3.79	37.17±8.59	36.52±0.43	37.67±3.34	39.42±3.47
10	45.75±5.22	31.37±8.29	27.02±3.01	25.32±3.14	26.52±2.62	28.05±2.38	34.55±2.32	36.8±4.55		
11	37.20±5.75	34.28±4.48	37.15±6.18	32.50±2.96	31.75±2.28					
12	53.65±38.40	38.05±6.03	37.12±4.21	31.15±2.76	37.17±1.91	35.25±5.31	33.42±2.93	38.25±8.08	37.42±4.91	34.07±2.36
13	37.35±14.29	40.52±7.67	38.7±3.51	34.17±1.49	35.55±3.29	46.32±9.55	39.65±2.16			
14	42.67±10.19	44.27±5.76	42.42±2.16	36.32±5.8	38.02±11.62	31.92±3.80	27.35±1.64	32.17±4.55		

Tablo 10: Hastaların EKMO desteği altındayken günlük ortalama Laktat değerleri.

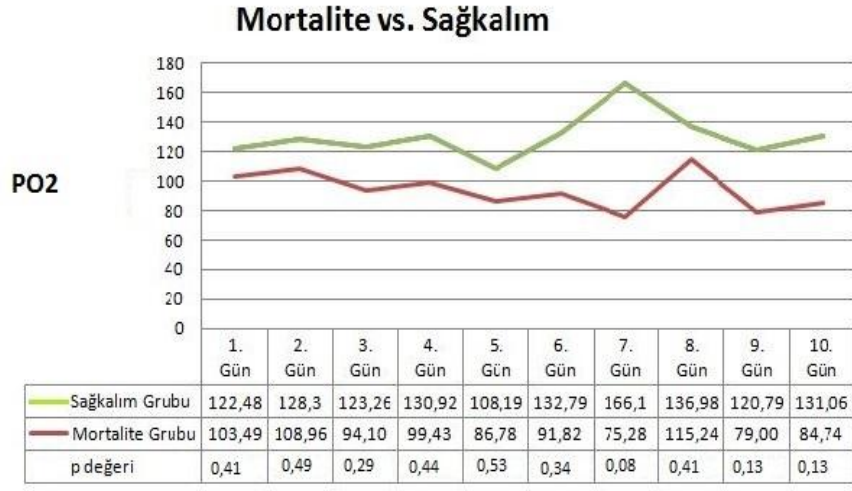
Hasta	1.Gün	2.Gün	3.Gün	4.Gün	5.Gün	6.Gün	7.Gün	8.Gün	9.Gün	10.Gün
1	4,02±2,93	2,05±0,81	1,525±0,30	1,8±0,45	1,37±0,18	1,17±0,05	1,57±0,17	1,2±0,14		
2	11,32±2,73	5,57±1,15	4,35±0,42	4,17±0,41	4,12±0,46	5,82±0,63	3,95±0,70	3,25±0,36	3,7±0,42	4,47±0,83
3	18,75±0,5	8,67±2,72	9,07±3,75	7,8±0,69	5,97±0,89	7,6±1,81	11,15±0,772			
4	21,5±3,87	25,25±3,40								
5	13,4±1,94	7,6±1,99	3,4±0,31	5,75±3,47	6,82±0,34	5,22±0,97	2,77±0,25	4,15±0,87	5,65±0,27	5,87±1,06
6	8,07±0,66	8,35±1,38	5,75±1,43	4,2±0,58	3,35±0,41	2,72±0,83	3,72±0,61	4,32±0,41	4,87±0,48	6,42±1,77
7	14,35±4,65	12,85±1,66	12,9±1,18	13,42±1,24	15,5±1,29	17,75±1,25	18,5±0,57	21,5±2,08		
8	25,5±3,69	28,25±0,95	25,75±2,21	21,5±1	21±4,24	27±0,81				
9	9,37±2,01	6,22±2,98	3,12±0,78	2,2±0,49	2,75±0,68	3,17±1,11	3,8±0,71	3,12±0,81	2,4±0,08	2,42±0,12
10	3,85±1,27	2,45±0,47	2,12±0,35	1,9±0,47	1,95±0,17	2±0,21	2,17±0,52	1,67±0,15		
11	5,85±1,21	3,70±0,77	2,83±0,28	3,43±0,32	3,53±0,43					
12	13,97±7,30	3,07±1,03	1,97±0,34	2,27±0,30	2,05±0,19	1,95±0,26	1,95±0,65	1,35±0,3	2,12±0,96	1,07±0,09
13	11,15±3,26	3,85±1,63	1,9±0,24	2,02±0,37	2,2±0,24	2,7±1,23	3,4±0,27			
14	4,1±0,51	3±0,27	2,65±0,67	2,3±0,57	2,5±0,59	2,7±0,42	3,17±0,75	2,67±0,84		

Şekil 11’de, mortalite görülen ve sağkalım sağlanan hastalar arasında ortalama pH değerlerinin 10 gün boyunca karşılaştırılması görülmektedir. pH değerleri 10 gün boyunca sağkalım görülen hastalarda daha yüksek ve fizyolojik sınıra daha yakın seyretmiş olsa da, iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir.



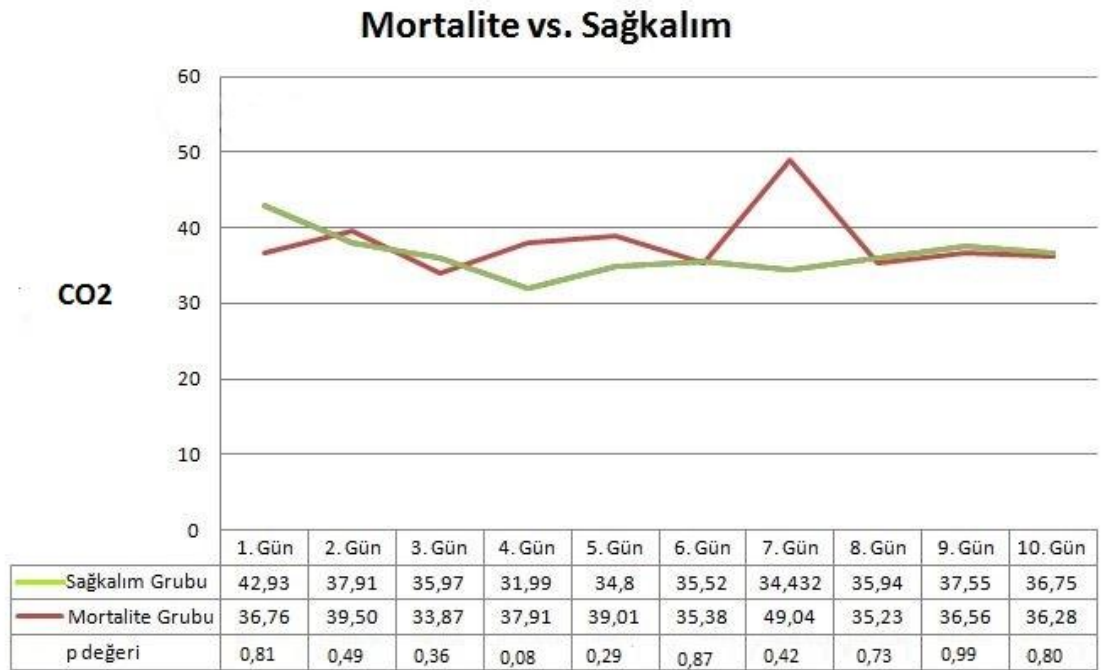
Şekil 11: Mortalite ve sağkalım grubu arasında günlük pH değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 12’de, mortalite görülen ve sağkalım sağlanan hastalar arasında ortalama PO₂ değerlerinin 10 gün boyunca karşılaştırılması görülmektedir. PO₂ değerleri 10 gün boyunca sağkalım görülen hastalarda daha yüksek seyretmiş olsa da iki grup arasındaki fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. PO₂ ortalama değerleri her iki grupta da çoğunlukla fizyolojik alt sınırın üzerinde seyretmiştir.



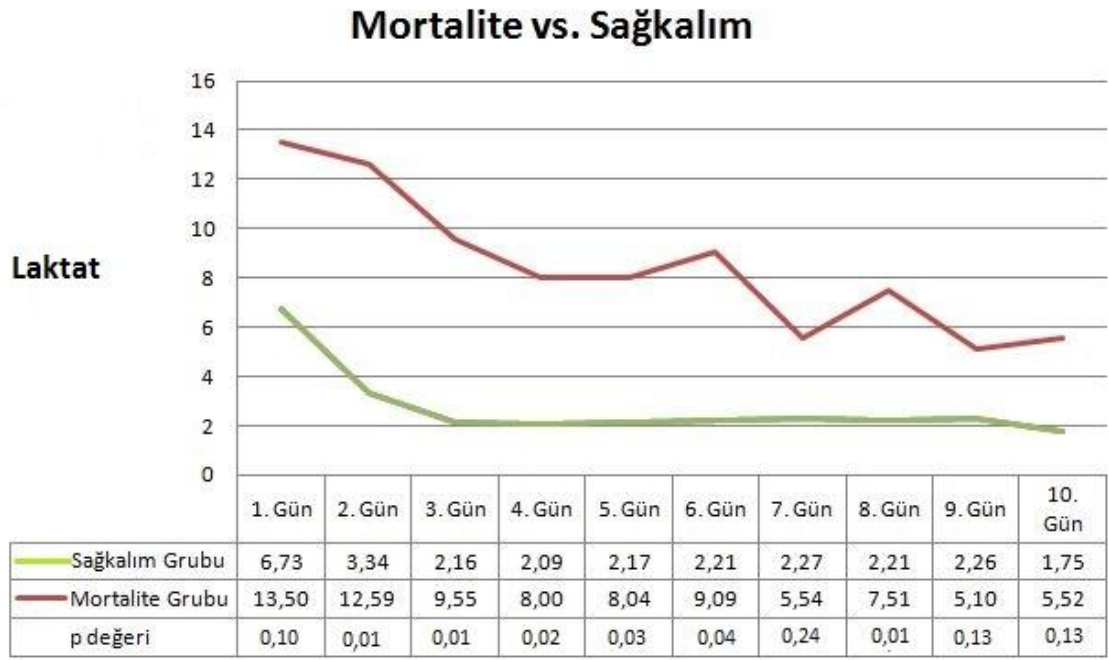
Şekil 12: Mortalite ve sağkalım grubu arasında günlük PO₂ değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 13’de mortalite görülen ve sağkalım sağlanan hastalar arasında ortalama PCO₂ değerlerinin 10 gün boyunca karşılaştırılması görülmektedir. PCO₂ ortalama değerleri 1. gün ve 3. gün sağkalım grubunda mortalite grubuna kıyasla daha yüksek seyretmiş, 2. gün içerisinde ve 4. günden itibaren PCO₂ düzeyleri mortalite grubunda sağkalım grubuna kıyasla genellikle daha yüksek seyretmiştir. Ancak iki grup arasında kaydedilen bu farkların hiç birisi istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Şekil 13: Mortalite ve sağkalım grubu arasında günlük PCO₂ değerlerinin karşılaştırılması.

Şekil 14’de mortalite görülen ve sağkalım sağlanan hastalar arasında ortalama laktat değerlerinin 10 gün boyunca karşılaştırılması görülmektedir. Laktat değerleri 10 gün boyunca mortalite grubunda sağkalım grubuna kıyasla tüm günlerde daha yüksek seyretmiş olup aradaki fark 2.gün ila 6. günler arasında istatistiksel olarak anlamlılık düzeyine ulaşmıştır.



Şekil 14: Mortalite ve sağkalım grubu arasında günlük laktat değerlerinin karşılaştırılması.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gupta ve ark (52) yayınladıkları retrospektif iki merkezli çalışmada, 2001 ve 2012 yılları arasında kalp cerrahisi sonrası EKMO desteği uygulanan toplam 423 pediyatrik hastada sağkalım oranının %55 (232 hasta) olduğunu bildirilmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar EKMO desteğine kalp cerrahisi sonrası geç dönemde (7 gün sonrasında) başlanılan hasta grubuna (55 hasta) dair bir analiz yapmışlar ve mortalite oranının %51.0 olduğunu bildirmişlerdir.

Başka bir çalışmada, Lou ve ark. (53) EKMO desteği uygulanan toplam 209 hastada mortalite oranının %38.7 (81 hasta) olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada yazarlar spesifik olarak glikoz metabolizma bozukluğunun EKMO sonrası sağkalım üzerine etkisinde odaklanmış olup, mortalite oranının şiddetli hipoglisemiyle seyreden hastalarda en yüksek olduğunu (%58.8 – 10/17 hasta) bildirmişlerdir. Bu çalışmaya dahil edilen pediyatrik hastalar EKMO endikasyonlarına göre kardiyak, solunumsal, sepsis ve resusitasyon olmak üzere gruplandırılmıştır. Kardiyak nedenle EKMO desteği alan hastalarda mortalite oranının daha yüksek olduğu görülmektedir ancak kardiyak cerrahi sonrası EKMO desteği uygulanan hastalardaki mortalite oranı verilmemiştir.

Yukarıdaki veriyi destekler nitelikte, Philipps ve ark. (54), abdominal sepsis sonrası EKMO desteği gerektiren pediyatrik hastalarda sağkalımın, %73.8 olduğunu bildirmişlerdir. Bu sağkalım oranı kardiyak patoloji zemininde EKMO uygulanan, özellikle de kalp cerrahisi sonrası EKMO uygulanan serilerde bildirilen sağkalım oranlarından belirgin olarak daha yüksektir. Bu veriler altta yatan kardiyak patolojinin sağkalım üzerindeki etkisini vurgulamaktadır.

Hasta grubumuzda tanı sıklığı açısından en sık büyük arter transpozisyonu nedeniyle arteriyel switch operasyonu geçirmiş hastalar mevcuttu (5 hasta). Bunu modifiye Blalock-Taussig şantı uygulanmış olan 3 hasta (pulmoner atrezi [2 hasta], ASD+PDA zemininde [1 hasta]) izlemektedir. EKMO desteği sonrası mortalite görülen toplam 8 hastanın 2'si pulmoner atrezi zemininde BT şant uygulanmış hastalardı. Sağkalımla sonuçlanan 6 hastanın 4'ü ise arteriyel switch operasyonu uygulanmış olan hastalardı. Bu bulgulardan hareketle, 2 yaş altındaki hastalarda konjenital kalp cerrahisi sonrası EKMO desteğinin sonuçlarının arteriyel switch

operasyonu geçiren alt grupta yüz güldürücü olduğu sonucuna varılabilir. Diğer yandan, pulmoner atrezi nedeniyle palyatif BT şantı uygulanan hastalarda EKMO'nun sağkalıma katkısının sınırlı olduğu da öne sürülebilir. Bu bulgular, EKMO sonrası sağkalımın uygulanan operasyonun niteliğiyle – tam düzeltme ya da palyasyon – ilgili olabileceğine de işaret etmektedir. Tam düzeltme uygulanan büyük arter transpozisyonlu 5 hastanın 4'ü EKMO sonrası sağkalımla sonuçlanırken, palyatif BT şant uygulanan 2 hasta EKMO sonrası hayatını kaybetmiştir.

Agarwal ve ark. (55) tarafından yakın zamanda yayınlanan retrospektif bir çalışmanın sonuçları bulgularımızla uyumludur. Bu çalışmada 6 yıllık bir zaman periyodu içerisinde pediatrik kalp cerrahisi sonrası EKMO desteği uygulanmış toplam 119 hastadan 35'inde (28%) rezidüel kardiyak lezyon olduğu bildirilmiştir. Bu hastalardan 13'ünün rezidüel lezyonu EKMO sırasında geç dönemde farkedilmiş olup, yazarlar bu grupta sağkalımın erken dönemde farkedilenlere kıyasla daha düşük olduğu bildirmişlerdir. Bizim bulgularımızla uyumlu olarak, bahsettiğimiz bu çalışmada geç farkedilen ve düşük sağkalımla ilişkili olan rezidüel lezyonların çoğunluğunu pulmoner atrezi ya da pulmoner arter hipoplazisi oluşturmaktaydı (7/13 hasta).

EKMO süresiyle sağkalım arasındaki ilişkiye odaklanan çalışmalar olmuştur. Tek merkezli bazı çalışmalarda, uzayan EKMO süresiyle sağkalımın azaldığı bildirilmiştir ancak bu çalışmaların, hasta sayısının kısıtlı olması ve çalışmaların kardiyak ve respiratuar patolojisi olan kombine hastalardan oluşması gibi nedenlerden dolayı kısıtlılıkları vardır (56). Bununla birlikte EKMO süresinin uzaması, kandaki parsiyel oksijen ve karbondioksit basınçlarının EKMO desteğiyle düzelmesine rağmen altta yatan primer kardiyak bozukluğun şiddetine işaret etmektedir. Burdan yola çıkarak uzamış EKMO desteğinin yarattığı zararlı etkilerden dolayı mortaliteye sekonder olarak neden olduğunu söylemek için elimizde yeterli kanıt bulunmamaktadır.

Çalışma grubumuzdaki hastaların EKMO'ya bağlı kaldıkları toplam süre 2 ila 16 gün arasında değişmekteydi. Mortalite ve sağkalım grubunda EKMO'ya bağlı olarak geçen sürelerin ortalaması yaklaşık 1 haftaydı ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Sağkalım grubundaki hiçbir hastanın EKMO süresi 6 günden daha kısa değildi. Çalışmamızın bu sonucuna dayanarak konjenital kalp

cerrahisi sonrası EKMO gereksinimi olan bebeklerde, EKMO desteğinin aşağı yukarı 1 hafta içerisinde olumlu netice verebileceğini öne sürebiliriz. Ekstrakorporeal yaşam desteği organizasyonu (ELSO) veritabanına kayıtlı 389 pediyatrik hastaya ait bir derlemede sağkalımın 21 günden daha fazla EKMO desteği gerektiren hastalarda 14 günden daha az EKMO desteği gerektirenlerle kıyasla anlamlı düzeyde daha düşük olduğu bildirilmiştir (57).

Yukarıdaki veriler her ne kadar çok sayıda hastaya dair verilerin analizi yoluyla elde edilmiş olsa da, EKMO süresiyle sağkalım oranları arasında negatif lineer bir ilişki kurmak her zaman doğru olmayabilir. Çalışmamızda EKMO desteği sonrası mortalite görülen 8 hastanın 4'ü EKMO desteğinin ilk haftası dolmadan evvel hayatını kaybetmişti. Sekiz hastanın 6'sında ise EKMO desteği 10 günün altındaydı. Mortalite görülen hastaların hiç birisi 21 güne erişememişti. Sağkalım grubunda ise iki hastada EKMO süresi 10 günün üzerindedi. Sonuç olarak, uzamış EKMO süresinin sağkalım oranlarını düşürdüğüne dair güçlü kanıtlar olsa da, konjenital kalp cerrahisi sonrası EKMO desteğine ihtiyaç duyan hasta grubunda mortalite eğrisinin bimodal olabileceği, EKMO desteği başladıktan kısa bir süre sonra, özellikle total korreksiyon sağlanamayan hastalarda erken bir pik yapabileceği düşünülebilir.

Agarwal ve ark. (55) çalışmasında inotrop destek kullanımı ve pH'nin 7.2'nin altında olmasının mortaliteyle bağımsız olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (58). Çalışmamızda mortalite ve sağkalım grubu arasında inotrop destek kullanımı sıklığı açısından fark yoktu. Mortalite grubunda EKMO desteği boyunca pH değerleri sağkalım grubundan daha düşük seyretmiş olsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. (Şekil 1). Farkın istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamasının bir nedeni hasta sayımızın kısıtlı olmasıdır. Bir başka neden ise pH değerlerinin hastalar arasında heterojen dağılması olabilir. Her ne kadar çalışmamıza 2 yaş altı çocukları dahil ederek hasta grubunun belirli özellikler açısından homojenize olmasını sağlamaya çalışmış olsak da, bu yaş aralığındaki çocuklarda metabolik fonksiyonların, asit baz dengesinin ve renal kompensatuvar mekanizmaların bir çok faktöre bağlı olduğu aşıkardır. Şekil 1 incelendiğinde, pH değerlerinin mortalite ve sağkalım grupları arasında paralel bir seyir izleyerek 10 günlük süreç içerisinde dalganmalar gösterdiği görülebilir. İki grup arasındaki farkın

ilk 1 haftadan sonraki zamanda daha da artması, sağkalım grubunda EKMO'nun metabolik ve solunumsal asidozu 1 haftalık bir zaman sürecinde düzelttiğine işaret ediyor olabilir. Mortalite grubunda bir hafta sonunda pH değerlerinin düşük olması, EKMO desteğiyle 1 haftalık sağ kalım sağlanan hastalarda pH düşüklüğünün mortalite açısından çok iyi bir belirteç olabileceğini düşünüyoruz.

Minnecci ve ark (59) 2013 yılında yayınlanan 1489 pediyatrik hastalık serisinde elde edilen bulgular da bu yargıyı destekler niteliktedir. Bu çalışmada pnömoniye sekonder solunum yetmezliği nedeniyle EKMO desteği uygulanan 18 yaş altı çocuklar dahil edilmiştir. Bu çalışmada pH düzeyi mortalitenin bağımsız prediktörleri arasında yer almaktadır. PH yanında, mekanik ventilasyon, pik inspiratuvar basınç, arteryel oksijen saturasyonu, kardiyak arrest, arteryel kanül gereksinimi gibi birbirinden bağımsız bir çok faktörün EKMO desteği sonrası mortalite gelişiminde rol oynadığı görülmüştür. Mortalite ilk 14 gün boyunca her geçen gün azalmakla birlikte ikinci 14 boyunca her geçen gün artmış göstermiştir. Bu çalışmada elde edilen sonuçların konjenital kalp cerrahisi geçiren hastalar için ne kadar geçerli olduğu tartışmalıdır.

Çalışmamızın ana bulgularından birisi de laktat düzeylerinin mortalite ve sağkalım grupları arasında çalışma süresi boyunca istatistiksel anlamlılık düzeyinde farklı olduğudur. Sağkalım grubunda laktat düzeyleri çalışma süresince mortalite grubundan anlamlı düzeyde daha düşüktür. Şekil 4 incelendiğinde laktat düzeylerinin EKMO desteğinin takip ettiği günlerde her iki grupta da başlangıca kıyasla belirgin olarak azaldığı görülecektir. Bu azalma sağ kalım grubunda ilk gün içerisinde belirgin olup takip eden günlerde 2 mmol/L düzeyinde neredeyse sabitlenmiştir. Bu EKMO'nun erken dönemde sağladığı dolaşım desteği sayesinde vücutta genel olarak organ fonksiyonlarını iyileştirdiği ve metabolik asidozu kontrol altına aldığı böylece mortaliteyi önemli ölçüde önlediği yönünde yorumlanabilir. Bununla birlikte EKMO'nun ilk iki gününde laktik asidozun hızla düzeldiği hastalarda kardiyak fonksiyonların daha iyi olduğu ya da total korreksiyonun hastaya fayda sağladığı da düşünülebilir. Öte yandan mortalite grubunda laktat düzeyleri her ne kadar EKMO süresince bir miktar azalmış olsa da, takip süresince yüksek seyretmeye devam etmiştir. İki grup arasındaki belirgin farkın takip süresince istatistiksel anlamlılık düzeyinde olması laktat düzeylerinin konjenital kalp cerrahisi sonrası EKMO

gereksinimi olan hastalarda mortalite açısından iyi bir belirteç olduğuna işaret etmektedir.

Bu yargıyı destekler nitelikte Friedland-Little (60) ve ark. Norwood operasyonu sonrası EKMO desteği alan 64 hastaya ait 10 yıllık sonuçlarını derledikleri çalışmada 9 mmol/L pik laktat düzeyinin ve 27'lik pik vazoaktif inotrop skorunun EKMO desteği gereken bu grupta en prognostik belirteçler olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızın ana bulgusu, konjenital kalp cerrahisi sonrası kardiyak disfonksiyon ve pulmoner yetersizlik nedeniyle arteriovenöz EKMO desteği sağlanan hastalarda sağkalımın halen beklenen düzeyin altında olduğudur (%42.9). Hasta grubumuz 2 yaş altı konjenital kalp cerrahisi geçiren ve ameliyattan sonra yeterli volüm ve inotrop desteğe rağmen düşük kardiyak debi bulguları ve solunum yetersiziği olan hastalardan oluşmaktaydı. Sağkalım ve mortalite grupları temel özellikler açısından karşılaştırıldığında, yaş, ağırlık, cinsiyet, KPB ve kros klemp süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı görüldü. Bu bulgu, mortalite ve sağkalım grubundaki hastaların yaş, ağırlık ve cinsiyet gibi temel özellikler açısından benzer niteliklere sahip olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte KPB sürelerinin ve kros klemp sürelerinin aralarındaki farkın da istatistiksel anlamlılık düzeyinde olmaması her iki gruptaki hastaların, KPB'nin ve uzamış kros klemp süresinin olumsuz etkilerine benzer ölçüde maruz kaldığını göstermektedir. Bu veriler ışığında, konjenital kalp cerrahisi sonrası EKMO gereksinimi olan 2 yaş altındaki hastalarda mortalite riskinin demografik ya da operasyona bağlı faktörlerden ziyade altta yatan spesifik kardiyak patolojiyle ilişkili olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak, konjenital kalp cerrahisi sonrası EKMO gereksinimi olan 2 yaş altı çocuklarda mortalite yüksektir. EKMO normal sınırlarda olmayan metabolik ve solunumsal parametrelerde erken dönemde belirgin düzelme sağlasa da hastaların yarısından fazlasında sağkalım sağlanamamaktadır. Total korreksiyon yapılan hastaların büyük kısmında sağkalım sağlanması, altta yatan kardiyak patolojinin ciddiyetinin ve bu patolojinin cerrahi tedaviyle çözüme ulaştırılmasının önemine işaret etmektedir. Bir kardiyak ve solunumsal destek metodu olarak EKMO total

korreksiyon sağlandığı halde kardiyak fonksiyonları bozuk, metabolik ve solunumsal parametreleri anormal olan 2 yaş altı çocuklarda surviyi belirgin ölçüde düzeltecek gibi görünmektedir.

8. KAYNAKLAR

1. Chai PJ1, Jacobs JP, Dalton HJ, Costello JM, Cooper DS, Kirsch R, Rosenthal T, Graziano JN, Quintessenza JA. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for post-operative cardiac arrest: indications, techniques, controversies, and early results--what is known (and unknown). *Cardiol Young*. 2011;21 Suppl 2:109-17.
2. Paden ML, Conrad SA, Rycus PT, Thiagarajan RR, Registry E. Extracorporeal life support organization registry report 2012. *ASAIO J*. 2013;59:202-210.
3. Haines NM, Rycus PT, Zwischenberger JB, Bartlett RH, Undar A. Extracorporeal life support registry report 2008: neonatal and pediatric cardiac cases. *ASAIO J*. 2009;55: 111-116.
4. Salvin JW, Laussen PC, Thiagarajan RR. Extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy mechanical cardiovascular support in children with congenital heart disease. *Paediatr Anaesth*. 2008;18:1157-62.
5. Aharon AS, Drinkwater DC Jr, Churchwell KB, Quisling SV, Reddy VS, Taylor M, Hix S, Christian KG, Pietsch JB, Deshpande JK, Kambam J, Graham TP, Chang PA. Extracorporeal membrane oxygenation in children after repair of congenital cardiac lesions. *Ann Thorac Surg*. 2001;72:2095-101; discussion 2101-2.
6. WEB
LINK:<https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
7. Dalton HJ1, Tucker D. Resuscitation and extracorporeal life support during cardiopulmonary resuscitation following the Norwood (Stage 1) operation. *Cardiol Young*. 2011;21:101-8.
8. Rehder KJ1, Turner DA, Cheifetz IM. Extracorporeal membrane oxygenation for neonatal and pediatric respiratory failure: an evidence-based review of the past decade (2002-2012). *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:851-61.
9. Berkowitz DH, Gaynor JW. Management of Pediatric Cardiopulmonary Bypass In: *Pediatric Cardiac Surgery* 4. Baskı, Editörler: Constantine Mavroudis, Carl Backer. Sayfalar:2015: 170-171

10. Undar A, Masai T, Yang S-Q, et al. Effects of perfusion mode on regional and global organ blood flow in a neonatal piglet model. *Ann Thorac surg* 1999; 68: 1336-1346
11. Alkan T, Akcevin A, Undar A, et al. Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion on vital organ recovery in pediatric heart surgery: a pilot clinical study. *ASAIO J* 2007;52: 530-535.
12. Alkan T, Akcevin A, Turkoğlu H, et al (2007) Benefist of pulsatile perfusion on vital organ recovery during and after pediatric heart surgery. *ASAIO J* 53, 651-654
13. Undar A1, Eichstaedt HC, Bigley JE, Deady BA, Porter AE, Vaughn WK, Fraser CD Jr. Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion on cerebral hemodynamics investigated with a new pediatric pump. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2002;124:413-6.
14. Kozik DJ, Tweddell JS. Characterizing the inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. *Ann Thorac Surg* 2006; 8: 2347-2354
15. Montenegro LM, Greeley WJ. Pro: the use of modified ultrafiltration during pediatric cardiac surgery is a benefir. *J Cadiothorac Vas Anesth* 1998;12: 480-482.
16. Stedman's medical dictionary. In: Spraycar M (ed). 26th ed. page 869 Baltimore, Williams & Wilkins, 1995.
17. Andersen LW, Baek L, Degn H, et al. Presence of circulating endotoxins during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93:115-9.
18. Kayaaltı B, Büket S. Açık kalp cerrahisinde beyin dolaşımı ve korunması. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 1992; 20: 68-72.
19. Shaaban Ali M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 287-98.
20. Edmunds LH. Cardiopulmonary baypas for open heart surgery. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL, Laks H, Naunheim KS, editors. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 6th ed. Stamford, CT: Appleton and Lange; p.1163-52. 1996.
21. del Castillo CF, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors of pancreatic cellular injury after cardiopulmonary baypas. *N Eng J Med* 1991; 325: 382-7.

22. Royson D, Fleming JS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations: Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:759.
23. Michie HR, Manouge KR, Spriggs DR, et al. Detection of circulating tumor necrosis factor after endotoxin administration. *N Engl J Med* 1988; 318:1481.
24. Michie HR, Spriggs DR, Manouge KR. Tumor necrosis factor and endotoxin induce similar metabolic responses in human beings. *Surgery* 1988; 104:280.
25. Tracey KJ, Lowry SF, Fahey TJ, et al. Cytokine appearance in human endotoxemia and primate bacteremia. *Surgery Gynecol Obstet* 1987; 164:415.
26. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides with response to interferon in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:772.
27. Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, et al. Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary by-pass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 106:1008.
28. de Waal MR, Abrams J, Bennett B, et al. Interleukin-10 inhibits cytokine synthesis by human monocytes: An autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991; 174:1549.
29. Appachi E, Mossad E, Mee RBB, et al. Perioperative serum interleukins in neonates with hypoplastic left-heart syndrome and transposition of the great arteries. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007;21: 184-190.
30. Brix-Cristensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45: 671-679
31. Seghaye MC, Duchateau J, Grabitz RG, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass in infants and children. Relation to postoperative multiple system organ failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106: 978-978
32. Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, et al. Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112: 687-697

33. Madhok AB, Ojamaa K, Haridas V, et al. Cytokine response in children undergoing surgery for congenital heart disease. *Pediatr Cardiol* 2006;27: 408-413
34. Varan B, Tokel K, Mercan S, et al. Systemic inflammatory response related to cardiopulmonary bypass and its modification by methyl prednisolone: high dose versus low dose, *pediatr Cardiol* 2002; 23: 437-441
35. Brodie D, Bacchetta M. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS in adults. *N Engl J Med*. 2011;365:1905-14.
36. Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Clinical review: extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care* 2011; 15: 243.
37. Bartlett RH. Physiology of extracorporeal life support. In: Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Barlett RH, eds. *ECMO: extracorporeal cardiopulmonary support in critical care*, 4th edn. Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization, 2012: 11–31.
38. Bartlett RH, Gattinoni L. Current status of extracorporeal life support (ECMO) for cardiopulmonary failure. *Minerva Anestesiol* 2010; 76: 534–40
39. Bartlett RH. Management of blood flow and gas exchange during ECLS. In: Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, Wilson JM, Barlett RH, eds. *ECMO: extracorporeal cardiopulmonary support in critical care*, 4th edn. Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization, 2012: 149–56.
40. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1351–63.
41. Cove ME, MacLaren G, Federspiel WJ, Kellum JA. Bench to bedside review: extracorporeal carbon dioxide removal, past present and future. *Crit Care* 2012; 16: 232.
42. Zimmermann M, Bein T, Arlt M, et al. Pumpless extracorporeal interventional lung assist in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective pilot study. *Crit Care* 2009; 13: R10.
43. Hessel EA 2nd. A Brief History of Cardiopulmonary Bypass. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;18:87-100.

44. Aylin ÖRER, Öztekin OTO, Dünden Bugüne Kalp Cerrahisi, GKDC Dergisi 1999; 7: 1-6
45. Richard C1, Argaud L2, Blet A3, Boulain T4, Contentin L5, Dechartres A6, Dejode JM7, Donetti L8, Fartoukh M9, Fletcher D10, Kuteifan K11, Lasocki S12, Liet JM7, Lukaszewicz AC13, Mal H14, Maury E15, Osman D16, Outin H17, Richard JC18, Schneider F19, Tamion F20. Extracorporeal life support for patients with acute respiratory distress syndrome: report of a Consensus Conference. *Ann Intensive Care*. 2014;4:15.
46. Guidelines for neonatal respiratory failure, Extracorporeal Life Support Organization, available at: www.else.org
47. Guidelines for pediatric respiratory failure, Extracorporeal Life Support Organization, available at: www.else.org
48. Cingöz F, Tatar H. Çocuklarda ekstrakorporeal membran oksijenatör kullanımı. *Turkish J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;16(1):50-57
49. Guan Y, Su X, McCoach R, Kunselman A, El-Banayosy A, Undar A. Mechanical performance comparison between RotaFlow and CentriMag centrifugal pumps in an adult ECLS model. *Perfusion* 2010; 25: 71-6
50. Yıldız E. C. Pediyatrik Kalp Hastalarında Destek Cihazları. *İ.Ü Kardiyol Enst Derg* 2010; 9;1:21-29
51. Arslantaş K.M, Cinel İ, Günerli A. Sepsis ve Ekstrakorporeal Membran Oksijenizasyonu. *Turk Yoğun Bakım Derneği Dergisi* 2013;11:86-92
52. Gupta P, DasGupta R, Best D, Chu CB, Elsalloukh H, Gossett JM, Imamura M, Butt W3. Delayed extracorporeal membrane oxygenation in children after cardiac surgery: two-institution experience. *Cardiol Young*. 2015;25:248-54.
53. Lou S, MacLaren G, Best D, Delzoppo C, Butt W. Hemolysis in pediatric patients receiving centrifugal-pump extracorporeal membrane oxygenation: prevalence, risk factors, and outcomes. *Crit Care Med*. 2014;42:1213-20..
54. Phillips MR, Khoury AL, Stephenson BJ, Edwards LJ, Charles AG, McLean SE. Outcomes of pediatric patients with abdominal sepsis requiring surgery and extracorporeal membrane oxygenation using the Extracorporeal Life Support Organization database. *Am Surg*. 2015 ;81:245-51.

55. Jarrah RJ1, Ajizian SJ, Agarwal S, Copus SC, Nakagawa TA. Developing a standard method for apnea testing in the determination of brain death for patients on venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: a pediatric case series. *Pediatr Crit Care Med*. 2014 ;15:38-43.
56. Gupta P, McDonald R, Chipman CW, et al: 20-year experience of prolonged extracorporeal membrane oxygenation in critically ill children with cardiac or pulmonary failure. *Ann Thorac Surg* 2012; 93:1584–1599
57. Smalley N, MacLaren G, Best D, et al: Outcomes in children with refractor pneumonia supported with extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med* 2012; 38:1001–1007
58. Brogan TV, Zabrocki L, Thiagarajan RR, et al: Prolonged extracorporeal membrane oxygenation for children with respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:e249–e254
59. Minneci PC, Kilbaugh TJ, Chandler HK, Behar BJ, Localio AR, Deans KJ. Factors associated with mortality in pediatric patients requiring extracorporeal life support for severe pneumonia. *Pediatr Crit Care Med*. 2013 ;14:e26-33.
60. Friedland-Little JM, Hirsch-Romano JC, Yu S, Donohue JE, Canada CE, Soraya P, Aiyagari R. Risk factors for requiring extracorporeal membrane oxygenation support after a Norwood operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2014 ;148:266-72.

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 10840098 – 334-F
Konu: Başvuru Hakkında

03/06/2015

Sayın Fırat ŞAHİN

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 07/11/2014 tarihli onay verilen “Kalp cerrahisinde ileri riskli olgularda ekstrakorporeal membran oksijenatör (EKMO) kullanımının klinik sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi” isimli başvurunuzda çalışma adının “Kardiyak cerrahi sonrasında mekanik dolaşım ihtiyacı duyulan pediyatrik vakalarda ekstrakorporeal (EKMO) kullanımının sonuçlarının değerlendirilmesi” ve sorumlu araştırmacının Yrd. Doç. Dr. Arda ÖZYÜKSEL olarak değiştirilmesi talebiniz uygun bulunmuş olup, kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.



Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Sayı : 10840098 – 268
Konu: Etik Kurulu Kararı

07/11/2014

Sayın Yrd. Doç. Dr. Tijen ALKAN

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Kalp cerrahisinde ileri riskli olgularda ekstrakorporeal membran oksijenatör (EKMO) kullanımının klinik sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.



Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

EK:

-Karar Formu (2 sayfa)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR
FORMU

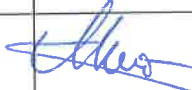




BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Kalp cerrahisinde ileri riskli olgularda ekstrakorporeal mebran oksijenatör (EKMO) kullanımının klinik sonuçlarının retrospektif olarak incelenmesi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Yrd. Doç. Dr. Tijen ALKAN BOZKAYA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kalp ve Damar Cerrahisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	19.09.2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	19.09.2014		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	Karar No: 246	Tarih: 07.11.2014				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.					

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Tangül MÜDOK	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Berna EREN	Halk Sağlığı	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Emir YÜZBAŞIOĞLU	Protetik Diş Tedavisi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Op. Dr. Muhammed Fatih EVCİMİK	Kulak-Burun Boğaz	Özel Nisa Hastanesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Firat	Soyadı	Şahin
Doğum Yeri	Trabzon	Doğum Tarihi	17/09/1986
Uyruğu	TC	TC Kimlik No	59323418016
E-Mail	sahinftr@gmail.com	Tel	0543 217 4961

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık		
Yüksek Lisans	Medipol Üniversitesi	2013-2015
Lisans	Manisa Celal Bayar Üni. Biyoloji Bölümü	2005-2010
Lise	Erdoğan Lisesi	2000-2003

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.Perfüzyonist	Amerikan Hastanesi	Devam Etmekte (2014)
2.Perfüzyonist	Florance Nightingale Hast	3 yıl (2011-2014)
3.Perfüzyonist	Çorlu Şifa Hastanesi	1 yıl (2010-2011)

Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	orta	orta	orta

KPDS	YDS	IELTS	TOEFL IBT	TOEFL PBT	TOEFL CBT	FCE	CAE	CPE

	Sayısal	Eşit Ağırlık	Sözel
ALES Puanı	61	63	
(Diğer) Puanı			

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Word office	Çok iyi
excell	iyi
Power point	Çok iyi