



**T.C.  
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIP FAKÜLTESİ KALP DAMAR  
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**PEDİATRİK AÇIK KALP CERRAHİSİNDE YÜKSEK  
AKIM DÜŞÜK REZİSTANSLI PERFÜZYON TEKNİĞİNİN  
BEYİN METABOLİZMASI ÜZERİNE ETKİSİ**

**Dr. Yasin GÜZEL**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Doç. Dr. Hafize YALINIZ**

**ADANA-2012**

## TEŞEKKÜR

Kalp ve Damar Cerrahisi uzmanlık eğitimimde desteğini aldığım, bilgilerinden faydalandığım, cerrahi gelişimimde ve teknik becerilerimin artmasında katkılarını esirgemeyen; tez çalışmam süresince tecrübe, bilgi, emeğini ve değerli zamanı benimle paylaşan Doç. Dr. Hafize YALINIZ'a ve eğitimimin başlangıcında bu çıktığım yolun ne kadar zorlu ve yoğun bir eğitim olduğunu anlatan, birikimlerini ve tecrübelerini bizimle her fırsatta paylaşan, bana karşı güveninin karşılığını asla ödeyemeyeceğimi bildiğim, aramızdan beklenmedik bir anda ayrılan merhum hocam Prof. Dr. Acar TOKCAN'a teşekkür ederim.

Eğitim ve öğretim hayatım boyunca iyi bir insan ve hekim olma yönünde bana yol gösteren, uzmanlık eğitimim sırasında beni destekleyen ve önerileriyle katkıda bulunan değerli hocalarım Kalp ve Damar cerrahisi Anabilim dalı başkanı Prof. Dr. M. Şah TOPÇUOĞLU'na, Prof. Dr. Tümer ULUS'a, Çocuk Kalp Cerrahisini kurup bu günlere gelmesini sağlayan Prof. Dr. Orhan Kemal SALİH'e ve bize hem bir abi hemde değerli bir eğitmen olarak yol gösteren Doç. Dr. H. Hakan POYRAZOĞLU'na da teşekkür ederim.

Ayrıca, doktor arkadaşlarım Uzm. Dr. Funda TOR, Uzm. Dr. Mustafa Kemal AVŞAR, Uzm. Dr. Uğur GÖÇEN, Uzm. Dr. İhsan BAYRAKTAR, Uzm. Dr. Zeynel DUMAN, Uzm. Dr. Bahattin ÇİFTÇİ, Uzm. Dr. Şiir YILDIRIM, Uzm. Dr. Atakan ATALAY, Dr. Yüksel BAŞTÜRK, Dr. Mehmet ASLAN, Dr. Vecih KEKLİK'e, eğitimimde katkıları olan Anestezi ve Reanimasyon bölümündeki ve Kardiyoloji bölümündeki hocalarım ve asistan arkadaşlarıma, Merkez Laboratuarda çalışan Sedef GÜL, Hatice ÖZÇÜRÜMEZ, Biyokimya bölümünde görevli Arş. Gör. Gülhan ŞAHİN'e ve diğer tüm çalışanlara teşekkürü borç bilirim.

Ayrıca bugünlere gelmemde bana olağanüstü gayretiyle her zaman her konuda destek olan sevgili eşim, Can yoldaşım Esra, çocuklarım Kadir, Reyhan ve Demir'e, beni yetiştiren rahmetli Babama, canım Anneme ve aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**Dr. Yasin GÜZEL**

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER .....	II
TABLolar LİSTESİ.....	V
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	VI
KISALTMALAR LİSTESİ .....	VII
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELELER .....	VIII
ABSTRACT and KEY WORDS .....	IX
1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Kalp Cerrahisi .....	2
2.1.1. Ekstrakorporeal Dolaşım KPB’ a Hazırlık Basamakları.....	2
2.1.1.1. Kalp Akciğer Makinesi Komponentleri.....	2
2.1.1.2. Hemodilüsyon.....	3
2.1.1.3. Antikoagülasyon.....	4
2.1.1.4. Hipotermi.....	5
2.1.1.4.1. Hipotermi Esnasında Diğer Organ Sistemlerinin	
Değerlendirilmesi .....	5
2.1.1.4.1.1. Hipoterminin Yararlı Etkileri.....	6
2.1.1.4.1.2. Hipoterminin Zararlı etkileri.....	6
2.1.1.5. Sistemik Kan Akımı (Perfüzyon Akım Oranı).....	7
2.1.1.6. Miyokard Koruma Yöntemlerine Genel Bir Bakış.....	7
2.1.1.6.1. Hipotermi→(Konu bilgiler 2.1.1.4.1.’de) .....	8
2.1.1.6.2. Ventriküler Fibrilasyon .....	8
2.1.1.6.3. Kristaloid Kardiyopleji .....	8
2.1.1.6.4. Kan Kardiyoplejisi .....	8
2.1.1.7. Arteriel Kan Gazı.....	10
2.1.1.7.1. Alfa-stat.....	10
2.1.1.7.2. pH-stat.....	10
2.2. Serebral Metabolizma .....	11
2.2.1. Normal Serebral Fizyolojik Değerler.....	11

2.2.2. Beynin Enerji Üretimi ve Tüketimi .....	12
2.2.2.1. Beynin Enerji Üretimi .....	12
2.2.2.2. Beynin Enerji Tüketimi .....	13
2.2.2.2.1. Oksijen .....	14
2.2.3. Glukoz.....	15
2.2.3.1. Krebs Çemberi (sitrikasit çevrimi) .....	16
2.2.3.2. Normal Laktat Üretimi .....	17
2.2.4. Laktat ve Laktik Asidoz.....	18
2.2.5. NADH ve NAD+ .....	19
2.3. Laktat Metabolizması.....	19
2.4. Hiperlaktatemi Nedenleri .....	20
2.4.1. Laktat Üretiminde Artış .....	20
2.4.2. Artmış Glikoliz .....	21
2.5. Serebral Kan Akımının Regülasyonu.....	21
2.5.1. Biokimyasal Regülasyon.....	21
2.5.2. Miyojenik Regülasyon (otoregülasyon).....	24
2.6. Çocuk ve İnfantlarda Kardiyopulmoner Bypass Süresince Serebral Kan Akımı ve Metabolizmasını Etkileyen Faktörler .....	25
2.6.1. Isı.....	26
2.6.2. Asit Baz Dengesi ve Arterial Karbon Dioksit Basıncı.....	27
2.6.3. Hemodilüsyon .....	28
2.6.4. Glukoz.....	29
2.7. Serebral Metabolizma Ölçüm Metotları.....	30
2.8. Enflamasyon Patofizyolojisi .....	32
2.8.1. Enflamatuar Yanıt .....	33
2.8.1.1. Enflamatuar Yanıt Hücreleri.....	33
2.8.1.2. Enflamatuar Mediatorler.....	34
2.9. Akut Faz Reaksiyonları.....	35
2.10. Sitokinler .....	36
2.10.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri .....	37
2.10.2. Sitokinlerin İşlevleri ve Sınıflandırılması .....	38
2.10.2.1. Tümör Nekrotizan Faktör- $\alpha$ .....	39

2.10.2.1.1. İnterlökin 6 (İL-6) .....	40
2.10.2.1.2. İL-6'nın Biyolojik ve Klinik Özellikleri .....	40
2.10.2.2. 1 İL 8 .....	41
2.10.2.3. 2 İL 8 ve Kemokinlerin Özellikleri .....	42
2.10.2.4. 3 İL-8'in Biyolojik ve Klinik Özellikleri .....	42
2.11. Prokalsitonin .....	43
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	45
3.1. Gereç .....	45
3.2. Yöntem .....	45
4. BULGULAR .....	47
5. TARTIŞMA .....	58
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER .....	65
KAYNAKLAR .....	66
ÖZGEÇMİŞ .....	72

## TABLULAR LİSTESİ

### Tablo No:

### Sayfa No:

Tablo 1. Grupların Cinsiyet, Yaş, BSA, Kros Klemp ve Total Perfüzyon Süreleri .....	47
Tablo 2. Kan Glukoz Düzeylerinin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması .....	47
Tablo 3. Kan Laktat Düzeyinin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması .....	49
Tablo 4. Kan pH'sının Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması .....	50
Tablo 5. PaO <sub>2</sub> 'nin Grup 1 ve Grup 2'de Karşılaştırılması .....	51
Tablo 6. PaCO <sub>2</sub> 'nin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması .....	52
Tablo 7. StO <sub>2</sub> 'nin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması .....	53
Tablo 8. HCO <sub>3</sub> Düzeyinin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması .....	54
Tablo 9. BE (Baz açığı) Değerlerinin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması .....	55
Tablo 10. IL-6, IL-8 ve PCT Düzeylerinin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması .....	56

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Sekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Kan Glukoz değerlerinin gruplarda dağılımı .....	48
Şekil 2. Kan laktat düzeyinin gruplarda dağılımı .....	49
Şekil 3. Kan pH'sının gruplar arasında dağılımı .....	50
Şekil 4. PaO <sub>2</sub> gruplar arasında dağılımı.....	51
Şekil 5. pCO <sub>2</sub> gruplar arasında dağılımı .....	52
Şekil 6. StO <sub>2</sub> gruplar arasında dağılımı.....	53
Şekil 7. HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> gruplar arasında dağılımı .....	54
Şekil 8. BE gruplar arasında dağılımı .....	55
Şekil 9. IL6 gruplar arasında dağılımı .....	56
Şekil 10. IL8 gruplar arasında dağılımı.....	57
Şekil 11. PCT gruplar arasında dağılımı .....	57

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>ASD</b>	: Atrial septal defekt
<b>DM</b>	: Diabetes mellitüs
<b>ES</b>	: Ekstübasyon süresi
<b>HL</b>	: Hiperlaktatemi
<b>HT</b>	: Hipertansiyon
<b>KCYB</b>	: Kalp cerrahi yoğun bakım
<b>KKH</b>	: Konjenital kalp hastalığı
<b>KKY</b>	: Konjestif kalp yetmezliği
<b>KKS</b>	: Kros klemp süresi
<b>KPB</b>	: Kardiyopulmoner bypass
<b>KPBS</b>	: Kardiyopulmoner bypass süresi
<b>KPF</b>	: Kardiyopulmoner bypass akım
<b>SjvO</b>	: Santjuguler venöz oksijen basıncı
<b>SPB</b>	: Santral perfüzyon basıncı
<b>SVR</b>	: Sistemik vasküler rezistans
<b>PaCO<sub>2</sub></b>	: Karbondioksit basıncı
<b>CMRO<sub>2</sub></b>	: Oksijenin serebral metabolizma oranı
<b>CMRG</b>	: Glukozun serebral metabolizma oranıdır
<b>GDH</b>	: Global doku hipoksisi
<b>CBF</b>	: Serebral kan akımı,
<b>CaO<sub>2</sub></b>	: Arteriyel oksijen içeriği,
<b>CjvO<sub>2</sub></b>	: Juguler venöz oksijen içeriği,
<b>SaO<sub>2</sub></b>	: Arteriyel oksijen satürasyonu,
<b>SjvO<sub>2</sub></b>	: Juguler venöz oksijen satürasyonu,
<b>PaO<sub>2</sub></b>	: Arteriyel pO <sub>2</sub> , PjvO <sub>2</sub> : juguler venöz pO <sub>2</sub> ,
<b>CMRO<sub>2</sub></b>	: Oksijenin serebral



## ÖZET

### **Pediyatrik Açık Kalp Cerrahisinde Yüksek Akım Düşük Rezistans Perfüzyon Tekniğinin Beyin Metabolizması Üzerine Etkileri**

Kardiyopulmoner bypass'ın bir sonucu olarak görülen vazokonstriksiyon, kanama, olası kapiller kaçış sendromu, intraoperatif ödem gibi patofizyolojik olaylardan dolayı birçok kalp cerrahisi merkezinde bypass sırasında uygulanan pompa akımını azaltma yöntemi uygulanmaktadır. Bunun sonucunda dokularda yetersiz oksijen desteği ve metabolik son ürünlerde (laktat) artış olmaktadır.

Beyin glukozu depolayamaz. Metabolizmasının devamı için O<sub>2</sub> ve glukoz devamlı ihtiyaç duyar. Beyin total kan akımı 45-55 ml/100 gr/dk dır. Bu vücut ağırlığının % 2'sini oluşturmasına rağmen kardiyak outputun % 12-15'ini alır. Beyin total O<sub>2</sub> tüketimi 49 ml/dk, buda tüm vücut O<sub>2</sub> tüketiminin % 20'sindir. Beyin 5,5 mgr/100 gr/dk glukoz kullanır ki, buda total vücut glukoz tüketiminin % 25'idir.

Pediyatrik açık kalp cerrahide hastalarda yüksek akım düşük rezistans etkileri ile normal akımın etkilerini karşılaştıran çalışma sayısı sınırlıdır. Bu prospektif çalışma ile yüksek akım düşük rezistans tekniğinin normal akıma göre faydalarının araştırılması hedeflenmiştir.

Çalışmaya konjenital kalp hastalığı nedeni ile açık kalp ameliyatı uygulanan 40 hasta alındı. Hastalar normal akım uygulananlar (grup I: 2,4 l/m<sup>2</sup>/BSA) ve yüksek akım düşük rezistans uygulananlar (grup II: 2,8 l/m<sup>2</sup>/BSA) olarak ikiye ayrıldı. Hastaların anestezi indüksiyonundan sonra, cilt insizyonundan önce (Dönem I), aortik kross klemp' in 20. Dakikası (Dönem II), 40. Dakikası (Dönem III), 60. Dakikası (Dönem IV) ve kardiyopulmoner by pass durdurulduktan 10 dakika sonra (Dönem V) arteriyel ve venöz kan örneklerinden glukoz, laktat, kan gazı parametreleri bakıldı. Ayrıca immünolojik parametrelere interlökin 6 (IL-6), interlökin 8 (IL-8), prokalsitonin (PCT) dönem I, dönem V ve operasyondan 24 saat sonra (Dönem VI) bakıldı. Sonuçların grup içerisinde ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığı araştırıldı. Çalışmada normal akım uygulanan grup I ile yüksek akım düşük rezistans uygulanan grup II arasında bakılan parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı ortaya konuldu (p<0,05).

**Anahtar Sözcükler:** Yüksek akım, düşük rezistans tekniği, beyin metabolizması, kardiyopulmoner baypass, pediyatrik açık kalp cerrahi

## ABSTRACT

### **Influence of the High-flow, Low-Resistance Technique Perfusion Strategie on Cerebral Metabolism on Pediatric Open Heart Surgery**

As a result of the cardiopulmonary bypass; emerging vasoconstriction, bleeding, the capillary leak syndrome, edema intraoperatif, many center of cardiac surgery reduce pump flow during bypass. As a result, inadequate oxygen at tissue supply and metabolic increase of the end products (lactate), respectively.

The brain can not store glucose and for its continuousness O<sub>2</sub> and glucose shall be needed. Total brain blood flow is 45-55 ml/100 g / min. Despite of the fact that it constitutes 2 % of the body weight it creates 12-15 % of cardiac output. Brain O<sub>2</sub> consumption is 49 ml / min, this is 20 % consumption of the whole-body. Brain uses glucose by 5,5 mgr / 100 gr / min. and this is 25 % of the total glucose consumption of the body.

Pediatric open cardiac surgery in patients between high-flow, low-resistance comparing the effects studies are limited. The aim of this prospective study is to investigate the benefit of the high-flow, low-resistance technique in accordance with normal flow.

40 patients, which have been applied open heart surgery due to congenital heart disease, were studied in this prospective study. Patients are divided into two groups. Patient applied normal flow (group 1: 2,4 l/m<sup>2</sup>/BSA) Patients applied the high-flow, low-resistance (group 2: 2,8 l/m<sup>2</sup>/BSA). The following parameters have been examined; these are respectively, after anaesthetic induction, before skin incision (phase I), 20 min. of the aortic cross clamp (phase II), 40 min. (phase III), 60 min. (phase III) and after 10 min. of stopping cardiopulmonary bypass (phase IV) and glucose, lactate, blood gas from the arterial and venous blood samples. Additionally, the following parametres have been examined as well. These are respectively, immunologic parameters Interleukin 6 (IL-6), Interleukin 8 (IL-8), procalcitonin (PCT) phase I, phase V and after 24 hours of the operation (phase VI). Statistically significant results in the group and between groups was investigated. It has been presented that there are no significant differences in terms of parameters among high-flow, low-resistance applied group II and normal flow applied group I (p<0.05)

**Key Words:** High-flow, low-resistance technique; brain metabolism, Cardiopulmonary bypass, Pediatric open cardiac surgery

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Hücreler canlılıklarını sürdürebilmeleri için aerobik metabolizmaya ihtiyaç duyarlar. Aerobik metabolizmanın olabilmesi için yeterli bir oksijen sunumu ve tüketiminin olması gerekir. Oksijen sunumu ve tüketiminin yetersiz olduğu durumda arterio-venöz şantlar oluşur ki bu da hücre canlılığının devamının sağlanmasına engel olur.

Pediyatrik kalp cerrahisinde palyatif haricindeki ameliyatlarda Kardiyopulmoner by pass (KPB) eşliğinde yapılır. Bu olgularda hipotermi, bazen total sirkülatuar arrest kullanılarak doku oksijen ihtiyacını azaltılması sağlanır. Bu durumda oluşan vazokonstriksiyon nedeni ile kan basıncında kapiller sistemin arteriolar halkalarında meydana gelen değişikliklerde belirgin bir artış görülür. Buna bağlı olarak intraoperatif dönemde, hidrostatik basıncın artmasına ve sonuçta ödeme neden olabilir.<sup>1</sup> Böyle bir “mekanik” ödem gelişimi kapiller kaçış sendromu olarak değerlendirilmiştir. Bu durumundan korunmak veya aza indirmek için KPB’deki kan akımı bazı merkezler tarafından azaltılmaktadır. Kan akımının azaltılması yetersiz oksijen desteğine; bu oksijen yetersizliğinde, yeniden ısınma sürecinde asidik metabolik son ürünlerindeki (örneğin laktat) artış ile sonuçlanır.<sup>2,3</sup>

Bu durumdan yani vazokonstriksiyondan kaçınmak için vazodilatatörler (nitrogliserin) kullanılarak KPB daki kan akımı artırılabilen ve organ perfüzyonu korunmaktadır.

Konjenital kalp hastalığı bulunan bebeklerde ve çocuklarda yüksek akım tekniğini etkilerini normal akımın etkileriyle karşılaştıran sistemik çalışma sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda normal akım ile yüksek akım- düşük rezistanslı perfüzyon tekniğinin beyin metabolizması ve immunolojik parametreler üzerine etkisini araştırdık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Kalp Cerrahisi**

Açık kalp cerrahisi ameliyatlarında kalbin pompalama ve akciğerlerin solunum fonksiyonlarını geçici olarak üstlenen cihaza kalp akciğer makinesi denir. Kalp ve akciğerlerin devre dışı bırakıldığı ve dolaşımın kalp akciğer makinasıyla sürdürüldüğü bu duruma ekstrakorporeal dolaşım (Vücut dışı dolaşım, EKD), yapılan işleme ise Kardiyopulmoner By pass (KPB) denir.

İlk suni kalp akciğer makinası Von Frey ve Gruber tarafından 1885'te yapılmıştır. Kalp akciğer makinası kullanılarak KPB işlemi ile ilk defa 1951 yılında Dennis tarafından ASD'li bir hasta ameliyat edilmiştir. Bu ilk vaka ilave kardiyak defektler nedeniyle kaybedilmiştir. İlk başarılı açık kalp operasyonu ise 1953 yılında John Gibbon tarafından ASD onarımı olmuştur. Daha sonra gelişen KPB teknikleri sayesinde edinsel ve konjenital kalp ameliyatlarının insidansında yıllar içinde bir artış izlenmektedir.

#### **2.1.1. Ekstrakorporeal Dolaşım KPB'a Hazırlık Basamakları**

Hastanın KPB için hazırlandığı safhadır. Bu safhada, kardiyovasküler fonksiyonların ve bazı biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi ve operasyona hazırlık için gerekli olan; monitörizasyon, arteryel ve venöz yolların takılması, pulmoner arter kateterizasyonu, arter ve ven greftlerinin hazırlanması, otolog kan toplanması, pompanın hazırlanması işlemleri yapılır. KPB'a hazırlık safhasında antikoagülasyon ve kanülasyon uygulanır.

##### **2.1.1.1. Kalp Akciğer Makinesi Komponentleri**

Kalp-akciğer makinesi, gaz değişimi için akciğerin, sirkülasyona gerekli enerjiyi sağlamak için de kalbin fonksiyonunu yerine getirebilmelidir.

Kalp-akciğer makinesini oluşturan ve KPB işleminin gerçekleşmesi için gerekli olan parçalar;

- Arteryel ve venöz hatlar
- Venöz rezervuar
- Pompa

- Oksijenatör
- Isı değiştirici
- Vent ve kardiyotomi rezervuarı
- Aspirasyon sistemleri
- Filtreler
- Ultrafiltrasyon filtresi
- Kardiyopleji sistemi

Kan, yerçekimi etkisiyle kalp-akciğer makinasına drene olup venöz rezervuarda birikir. Buradan yapay bir akciğer(bubble veya membran oksijenatör) boyunca hareket eder ve genellikle bir roller ya da sentrifugal pompa vasıtasıyla asendan aortaya yerleştirilmiş bir kanül yoluyla arteriyel sisteme pompalanarak geri döner. Pompa; bubble oksijenatör kullanıldığında oksijenatörden sonra, membran oksijenatör kullanıldığında ise oksijenatörden önce yer alır.

Kardiyopulmoner by-passta hasta kanının aktif olarak ısıtılması ve soğutulması yoluyla sistemik hipotermi elde etmek için ısı değiştiriciler gereklidir. Isı değiştirici hatlar oksijenatörden önce yerleştirilmiştir.

### **2.1.1.2. Hemodilüsyon**

Ekstrakorporeal dolaşıma başlamadan önce, tüm sistemin hasta ile devamlılığını sağlayacak ve sistem içinde emboli yaratabilecek hava kalmasına engel olunacak şekilde priming solüsyonla doldurulması gerekir. 1960 öncesi, yüksek hacimli donör kanı kullanılarak hazırlanan priming solüsyonlar postoperatif dönemde sıvı yüklenmesi kapiller tıkanıklık, doku perfüzyon bozuklukları (renal yetmezlik gibi), konvülsiyonlar, stroke ve pompa akciğeri gibi komplikasyonlara neden olmuştur. Bu komplikasyonlardan korunmak için hemodilüsyon yöntemi kullanılmaya başlanmıştır. Hemodilüsyon yöntemi, hipotermiminin viskoziteyi arttırıcı etkisini azaltmakta ve düşük akım hızında yeterli doku perfüzyonunu sağlamada etkili olmaktadır. Böylece eritrosit travması azaltılarak, postoperatif renal fonksiyon korunumu sağlanmış ve KPB sırasında banka kanı kullanma oranı düşürülmüş olur. İzotonik solüsyonlarla dilüe olan kanın viskozitesi azaldığı için KPB ın başında Sistemik vasküler rezistans (SVR) düşer (Fenomen - A). Hemodilüsyon nedeniyle kanın O<sub>2</sub> taşıma kapasitesi azalsa da viskozite azalması sayesinde perfüzyon artar ve bu sayede O<sub>2</sub> sunumu dengede kalır.

KPB süresince hipotermi ile kan vizkozitesi arttığından hemodilüsyon rutin olarak uygulanır. Genel olarak hemodilüsyon serebral kan akımını artırır. Bu şekilde azalmış olan kanın oksijen taşıma kapasitesi kompanse edilir. Jonassen ve ark.larının<sup>4</sup> Hipotermik KPB’de yaptığı çalışmada ise derin hipotermi uygulanan 37 çocukta transkraniyel Doppler sonografi ile serebral kan akımı ölçülmüş, hemodilüsyonun serebral kan akımını derin hipotermide yeterince arttırmadığı vurgulanmıştır.

Stein ve ark. Lari<sup>5</sup> moderate-derin hipotermi, total sirkulatuar arrest uygulanan 15 çocukta yaptığı çalışmada izovolemik hemodilüsyonun modifiye versiyonunu ve kan kullanılmadan başlangıç solusyonu uygulamış, operasyon boyunca ortalama hematokrit düzeylerin % 17,9 olduğunu ve nörolojik komplikasyon gelişmediğini belirtmiştir. Domuzlarla yapılan bir çalışmada<sup>6</sup> yalnız hemodilüsyon uygulananlar ile hemodilüsyon ve normotermik nonpulsatil KPB uygulanan hayvanlar serebral kan akımı ve CMRO2 (serebral oksijen metabolizma oranı) düzeyleri açısından karşılaştırılmış, normotermik nonpulsatil KPB uygulananlarda serebral kan akımı ve CMRO2 düzeylerinin daha düşük bulmuşlardır.

### **2.1.1.3. Antikoagülasyon**

Bir asit mukopolisakkarid olan heparin, hala KPB sırasında kullanılan tek antikoagülandır. Tam heparinizasyon, majör trombozis riskini engellemek için, mutlaka kanülyasyondan önce yapılmalıdır. Heparin 3 mg/kg (200-400 ünite/kg) dozda yapılır.

Kanülyasyona geçilmeden önce elde edilen antikoagülasyon düzeyi Activated Tromboplastin Time (ACT) ile kontrol edilmelidir. ACT heparine PTT den daha duyarlıdır. Normal kişilerde ACT 0 - 120 saniyedir. KPB sırasında ACT en az 400 - 480 saniye üzerinde olacak şekilde heparin dozuyla ayarlanmalıdır. KPB in sonlandırılmasından sonra, protamin verilmesiyle ACT normale döndürülür.

#### **2.1.1.4. Hipotermi**

Sistemik hipotermi;

- Hafif (35-32° C),
- Orta (31-26° C),
- Derin (25-20° C),
- Çok derin (19-14° C) olmak üzere 4 grupta sınıflandırılmıştır.<sup>7,8</sup>

#### **2.1.1.4.1. Hipotermi Esnasında Diğer Organ Sistemlerinin**

##### **Değerlendirilmesi**

Hipotermi; kan viskozitesini artırır, oksihemoglobin eğrisini sola kaydırır, vasküler geçirgenliği artırır, eritrosit esnekliğini azaltır, mikrovasküler staza neden olur ve sonucunda doku perfüzyonunu bozarak doku hasarına neden olur.<sup>8,9,10</sup>

Hipotemi ikiye ayrılır;

- I. Genel vücut hipotermisi
- II. Kardiyak hipotermi
  - a- İnternal hipotermi→ kardiyopleji
  - b- external→ topikal buz(SF-slash)

##### **İnternal hipotermi;**

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

1. Kristaloid kardiyoplejilerde görülen hemodilüzyon engellenir.
2. Kan proteinlerinin tampon özellikleri sayesinde uygun metabolik çevrenin devamı sağlanır.
3. Ayrıca eritrositlerde çok miktarda bulunan serbest oksijen radikali yok edicileri sayesinde reperfüzyon hasarı daha az görülür.

Hipotermik arrest kalp, hipotermik ve hiperkalemik kardiyoplejik solüsyonlar ile sağlanabilir. Non-koroner akım kardiyoplejinin uzaklaştırılmasına ve miyokardın ısınmasına neden olacağından, 20 dk aralıklarla kardiyopleji tekrarı gereklidir. Hipotermimin dışarıdan verilen soğuk izotonik solüsyonlar ile desteklenmesi; frenik sinir felci ve dolayısıyla respiratuar komplikasyonlara yol açabileceğinden bazı cerrahlar tarafından kullanılmamaktadır. Hipotermimin mitokondri fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğinin anlaşılması ile terminal sıcak kan kardiyoplejisi,

normotermik indüksiyon ve hatta bu ikisinin kombinasyonu gündeme gelmiştir. Bu uygulamaların özellikle riskli hastalarda faydalı olduğu görülmüştür. Normotermik indüksiyon iskemik hasara uğramış, enerji ve substrat kaybı bulunan miyokardı canlandırabilir ve sonraki iskemi ataklarına karşı toleransını artırabilir.<sup>11</sup>

Hipotermi ile miyokard oksijen ihtiyacının azaldığının, normotermide ise mitokondriyal fonksiyonların daha iyi korunduğunun anlaşılması, ılık (29 °C) kan kardiyoplejisi stratejisini doğurmuştur. Böylece hem miyokard daha iyi korunmaya çalışılmış, hem de postoperatif ventriküler disfonksiyonlar önlenmek istenmiştir. Doku perfüzyon yeterliliğinin monitörizasyonu; en iyi belirteci postoperatif organ disfonksiyonunun görülmemesidir. Venöz oksijen miktarı ve oksijen tüketimi KPB esnasında kalp debisi ve doku perfüzyon indikatörü olarak kullanılabilmesinin yanısıra Laktat miktarı, doku perfüzyonu yetersizliğinde anaerobik metabolizma artışına sekonder olarak artar.<sup>12</sup>

#### **2.1.1.4.1.1. Hipoterminin Yararlı Etkileri**

1. Kalbin ve tüm vücudun metabolik ihtiyaçları azalır.
2. Metabolizma yavaşlar.
3. Oksijen tüketimi azalır.
4. Perfüzyon akım oranlarının azaltılmasını sağlar, daha kansız bir ortam sağlanır, nörolojik olay riski azalır.
5. Kalbin ısınmasını önler.
6. Serebral koruma sağlanır.
7. Vital organ koruması sağlanır.
8. Hücre içi metabolik ve enzimatik reaksiyon hızı azalır.
9. Yüksek enerjili fosfat (ATP) depoları korunmuş olur.
10. Reperfüzyon hasarını azaltır.
11. Membran stabilizasyonunu sağlar.
12. Apoptozisi önler.

#### **2.1.1.4.1.2. Hipoterminin Zararlı etkileri**

1. CO<sub>2</sub>' in çözünürlüğünü artırır.
2. PCO<sub>2</sub>' in düşmesine yol açar.



3. Alkolaloz oluşturur.
4. Oksihemoglobin eğrisi sola kayar.
5. Kanın viskozitesi artar, dolaşım yavaşlar.
6. Hiperglisemi oluşur.
7. Pulmoner komplikasyon oranları DIC (yaygın damar içi pıhtılaşması) riski artar.

#### **2.1.1.5. Sistemik Kan Akımı (Perfüzyon Akım Oranı)**

Yapılan araştırmalar sonucunda değişik hipotermilerde değişen perfüzyon akım oranlarının yeterli olduğu gösterilmiştir. KPB sırasında akım hızı vücut yüzey alanı ve vücut ısısına göre ayarlanır. Normotermi ve hafif hipotermide (32-35 derece) pompa akım hızı 2,4 lt/dk/m<sup>2</sup> olacak şekilde ayarlanır (tam flow). Uzun süren kompleks malformasyonların düzeltilmesi sırasında genel olarak 31-36 derecede orta dereceli hipotermi tercih edilir ve bu durumda pompa akım hızı 1,8-2 lt/dk/m<sup>2</sup> olarak tutulabilir. Daha düşük vücut ısılarında daha düşük akım hızları(1-1,5 lt/dk/m<sup>2</sup>) yeterli olabilir. KPB sırasında genellikle perfüzyon basıncının 50-60 mmHg seviyesinde tutulması uygundur. Hafif veya orta dereceli hipotermi uygulanan hastalarda gerektiğinde perfüzyon hızı kısa süreli olarak (2-3 dk) 0.5 lt/dk/m<sup>2</sup> ye kadar düşürülebilir.<sup>7,8,13</sup>

Metabolik O<sub>2</sub> ihtiyacı vücut ısısının her 10°C düşüşünde yarıya iner ve KPB esnasında gereken pompa akım oranı, laktat ve metabolik asidoz oluşmaksızın azaltılabilir. Hipotermimin düşük pompa akım hızında çalışması sağlanmasının yanısıra kalpte elektromekanik arrest oluşumuna da katkısı bulunmaktadır.<sup>10</sup> Herhangi bir ısı derecesinde akım hızının yeterliliğini gösteren en önemli kriter, organ ya da sistemlerinin yapısal ve fonksiyonel bir kayıp olmadan devam etmesidir (İdrar çıkışı, serebral fonksiyon, karaciğer enzimleri gibi).

#### **2.1.1.6. Miyokard Koruma Yöntemlerine Genel Bir Bakış**

Hemen hemen tüm hastalarda kardiyak cerrahi operasyonları sırasında değişik derecelerde miyokardiyal hasar olur. Bu erken postoperatif mortalite ve morbiditenin önemli nedenlerinden biridir ve ameliyattaki teknik başarıları gölgeleyebilmektedir. Kros klemp ile yaratılan iskemi, hipotermi ve kardiyopleji teknikleriyle hafifletilmektedir. Kros klemp konduktan sonra miyokard hücrelerinin canlılığının ve

fonksiyonlarının devamı, miyokard koruma tekniklerinin başarısına bağlıdır. Bu amaçla uygulanan yöntemler üç ana başlıkta toplanabilir:

**2.1.1.6.1. Hipotermi→(Konu bilgiler 2.1.1.4.1.'de)**

**2.1.1.6.2. Fibrilasyon**

**2.1.1.6.3. Arrest**

**a-ventriküler fibrilasyon**

**b-iskemik arrest**

**c-farmakolojik arrest**

**2.1.1.6.2. Ventriküler Fibrilasyon**

KPB yardımıyla sağlanan sistemik hipotermi sonrası kros klemp konarak, özel bir fibrilatörle kalp ventriküler fibrilasyona sokulur.

**2.1.1.6.3. Kristaloid Kardiyopleji**

20 mEq/L K<sup>+</sup> içeren özel kristaloid solüsyonlarla kalp diyastolde durdurulur.

**2.1.1.6.4. Kan Kardiyoplejisi**

Hastadan alınan oksijenlenmiş kana, 20 mEq/L K<sup>+</sup> ve özel birtakım maddelerin (Mg<sup>++</sup>, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, glukoz v.b.) eklenmesi ile yapılır. Kristaloid kardiyoplejide olduğu gibi kalp diyastolde durdurulur.

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

1. Kristaloid kardiyoplejilerde görülen hemodilüsyon engellenir.

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

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

Hipotermik arrest kalp, hipotermik ve hiperkalemik solüsyonlar ile sağlanabilir. Non- koroner akım kardiyoplejinin uzaklaştırılmasına ve miyokardın ısınmasına neden olacağından, 20 dk aralıklarla kardiyopleji tekrarı gereklidir. Kardiyopleji ile kombine edilen hipotermi, bazal metabolizma hızını azaltarak koruyucu etkiye katkıda bulunur.

Kardiyopleji kullanımı ile ilgili pek çok metod vardır. Bunlar; intraselüler  $Ca^{++}$  ,  $Na^{+}$ 'u azaltmak, ekstraselüler  $K^{+}$ 'u ve  $Mg^{++}$ 'u ve lokal anestezi veya  $Ca^{++}$  antagonistleri eklemektir.<sup>13</sup>

Hipotermi dışarıdan verilen soğuk izotonik solüsyonlar ile desteklenmesi; frenik sinir felci ve dolayısıyla respiratuar komplikasyonlara yol açabileceğinden bazı cerrahlar tarafından kullanılmamaktadır. Hipotermi mitokondri fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğinin anlaşılması ile terminal sıcak kan kardiyoplejisi, normotermik indüksiyon ve hatta bu ikisinin kombinasyonu gündeme gelmiştir. Bu uygulamaların özellikle riskli hastalarda faydalı olduğu görülmüştür.

Normotermik indüksiyon iskemik hasara uğramış, enerji ve substrat kaybı bulunan miyokardı canlandırabilir ve sonraki iskemi ataklarına karşı toleransını artırabilir.<sup>13</sup>

Hipotermi ile miyokard oksijen ihtiyacının azaldığının, normotermide ise mitokondriyal fonksiyonların daha iyi korunduğunun anlaşılması, ılık (29 °C) kan kardiyoplejisi stratejisini doğurmuştur. Böylece hem miyokard daha iyi korunmaya çalışılmış, hem de postoperatif ventriküler disfonksiyonlar önlenmek istenmiştir. Uygun kan kardiyoplejisi sıcaklığının saptanması için halen klinik araştırmalara ihtiyaç vardır. Kardiyopleji solüsyonu genellikle antegrad verilir.

Ancak şiddetli proksimal koroner arter darlıklarında ve tıkanıklıklarında kardiyopleji dağılımı uygun olmayabilir. Ayrıca kapak operasyonlarında da bazı sınırlamalar vardır (aort yetersizliği gibi). Bu nedenle retrograd kardiyoplejiye ilgi artmıştır. Fakat sağ ventrikül venöz yapısının koroner sinüs sistemi ile ayrı oluşunun getirdiği uygunsuz sağ ventrikül perfüzyonu ve sol ventrikülde antegrad olduğu kadar uygun kapiller perfüzyon sağlanamaması nedeni ile tek başına kullanımı yetersizdir.<sup>13</sup> Sol ventrikül kapillerlerine retrograd akımın % 70'i ulaşabilirken, antegrad perfüzyonda bu oran % 90'dır. Retrograd kullanımda optimal yayılım için minimum akım hızı 200 ml/dk olmalıdır. Kardiyoplejik çözeltiyi 300 ml/dk'nın üstünde vermenin ek bir yararı yoktur. Perfüzyon basıncının 40 mmHg'yi aşması halinde gelişebilecek perivasküler hemoraji, ödem ve direkt hasar yüksek hızlarda infüzyonu zaten sınırlamaktadır.

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

Miyokard koruma yöntemlerindeki tüm gelişmelere rağmen, iskemi/reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan uzamış mekanik ve inotropik destek gerektiren postoperatif disfonksiyonlar halen görülebilmektedir. Bu nedenle kardiyopleji tekniklerini iyileştirmeye yönelik çalışmalar sürmektedir. Neonatal miyokardın hipoksiye toleransı erişkinden fazla olup multidoz kristalloid kardiyopleji ile miyokardial ödem oluşma riski de olduğu için 40-60 dk iskemide tek doz kardiyopleji kullanılır. Büyük çocuklarda 20-30 dk aralıkla kardiyopleji vermek gerekir. Kardiyopleji basıncı özellikle yenidoğanlarda koroner ödemi engellemek için düşük tutulmalıdır (40 mmHg).<sup>13,14</sup>

#### **2.1.1.7. Arteriel Kan Gazı**

PaCO<sub>2</sub> düzeyi vücut sıcaklığı değişikliklerinde CO<sub>2</sub> çözünürlüğü değiştiği için değişir. Vücut sıcaklığı ile CO<sub>2</sub> arasında logaritmik bir bağlantı bulunur.<sup>7</sup> Vücut sıcaklığı düştükçe çözünürlük azalır. Hipotermide pH, arteriyel karbondioksit basıncı (PaCO<sub>2</sub>) azalacağı için alkalozaya kayar. Fakat, hipotermi ile tampon sistemlerinde de değişiklik olduğundan pH değeri metabolik olarak problem oluşmayacak düzeyde kalır. pH'nın optimal düzeyde olması, bazı çok önemli enzim sistemlerinin (laktat dehidrojenaz, fosfofruktokinaz, Na<sup>+</sup> - K<sup>+</sup> ATPaz) optimal fonksiyonunu sağlayacağı için, pH değerlerindeki hipotermiyle oluşan değişiklikler yakından izlenmelidir.<sup>15</sup> Bunun için iki yöntem kullanılır.

##### **2.1.1.7.1. Alfa-stat**

Bu yöntemde hastanın kan sıcaklığı dikkate alınmaz. Alınan kan, sıcaklığı ne olursa olsun, kan gazı bakılacak alet tarafından 37 °C'ye kadar ısıtılır ve pH, PaCO<sub>2</sub> ve PaO<sub>2</sub> değerleri ölçülür. Bu hastanın kan sıcaklığına göre düzeltilmemiş, pH değeridir. İçindeki PaCO<sub>2</sub>, pH ve PaO<sub>2</sub> miktarları ve aralarındaki dengeler değil, sadece çözünürlükleri değişmiştir. Bu pH değeri 7,35-7,45 civarında tutulmaya çalışılır.<sup>15</sup>

##### **2.1.1.7.2. pH-stat**

Kan gazı ölçüm cihazlarında bulunan PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> ve pH elektrotları, değişik sıcaklıklarda ölçüm yapabilirler. Bu sayede pH - stat yönteminde, alfa - stat'ın tersine, elektrotun sıcaklığı, hastadan alınan kanın sıcaklığına getirilir, cihaz o sıcaklık derecesini (sistemik hipotermi), normotermi olarak değerlendirir; o andaki çözünürlük

farklılıklarını göz önüne almadan ölçüm yapar. Bu hastanın vücut sıcaklığına göre düzeltilmiş değerler yukarıda söz ettiğimiz pH değişikliklerini gösterir. Fakat bu değişiklik rölatif bir değişiklik olduğu için hastadaki metabolik süreci göstermez. Daha önceleri KPB sırasında pH izlenmesi için pH - stat yöntemi kullanılmış; fakat bu yöntem sonucunda elde edilen değerlere göre girişim yapıldığında (oksijenatöre CO<sub>2</sub> eklenmesi gibi), hasta ısıtıldıktan sonra pH'nın çok değiştiği, asidoza kaydığı izlenmiştir ve hipotermi sırasında yapılan girişimin aslında yapılmaması gerektiği ortaya çıkmıştır. Günümüzde KPB sırasında pH değerlendirilmesi için alfa -stat yöntemi kullanılır.<sup>15</sup>

## **2.2. Serebral Metabolizma**

Normal erişkin beyni 1400 gr civarındadır. Uyanık bir kimsede serebral kan akımı 50 ml/100gr/dk'dır. Beyin vücut ağırlığının %2'sini oluşturmasına rağmen kardiyak outputun %12-15'ini alır. Bu beynin yüksek metabolik hıza sahip olduğunu gösterir. İstirahatte beyin 3,5 ml/100gr/dk'da tüketir. Tüm beynin O<sub>2</sub> tüketimi  $14 \times 3,5 = 49 \text{ ml/dk}$ 'dır. Buda tüm vücut O<sub>2</sub> kullanımının %20'si demektir.<sup>16,17,18,19,20</sup>

### **2.2.1. Normal Serebral Fizyolojik Değerler**

Serebral kan akımı	45-55ml/100gr/dk
Serebral metabolik hız	3-3,5 ml/100gr/dk
İntrakranial basınç	8-12 mmHg

Genelde serebral kan akımı ile serebral metabolizma arasında sıkı bir uyum vardır. Beynin hücrelerinde de O<sub>2</sub> tüketimi heterojendir. Glial hücreler beyin volümünün yaklaşık yarısını oluşturmasına rağmen O<sub>2</sub> tüketimi nöronlara göre oldukça azdır. Serebral korteksi oluşturan gri cevher nöronların fazlalığı nedeniyle kan akımı ve O<sub>2</sub> tüketiminde beyaz cevhere göre 4 kat fazladır.

Serebral kan akımı 20-25ml/100gr/dk olduğunda kandan O<sub>2</sub> ekstraksiyonu artarak O<sub>2</sub> temini sürdürülür. 20ml/100gr/dk altında iskemi, 10ml/100gr/dk altında hücre ölümü görülür.

Serebral metabolizmada, hücresel bütünlüğün sürdürülmesi ve elektrofizyolojik sinyallerin üretilebilmesi için enerjinin gerekli olduğu bilinmektedir. Nöronal fonksiyonlar için gerekli enerji, yüksek enerjili molekül olan ATP'den gelir. ATP'nin

büyük bir kısmı glukoz'un oksidatif metabolizması yoluyla üretilir. Beyin, total vücut ağırlığının yaklaşık % 2'si olmasına rağmen, total vücut oksijen tüketiminin % 20'sini kullanır.  $CMRO_2$  (oksijenin serebral metabolizma oranı) yaklaşık dakikada 50 ml  $O_2$  yada 3,4 ml/100 gr/dk.'dır. Oksijen gereksinimi sürekli ve oksijen depolanamaz, bu yüzden anlamlı bir hipoksi durumu meydana geldiğinde, birkaç dakika içerisinde koma ile sonuçlanır. Metabolik mekanizmaların devamı için, glukoz gereklidir.

Beyin 77 mg/dk yada 5,5 mg/100 gr/dk glukoz kullanır ki bu da glukozun serebral metabolizma oranıdır (CMRG), buda total vücut glukoz tüketiminin % 25'dir.<sup>16</sup> Beyin'in kullandığı enerjinin %55'i, sinir aksiyon potansiyelleri ve sinaptik transmisyon'dan meydana gelen nöronal fonksiyonlar için kullanılır. Nöronların ihtiyacı olan yüksek enerji, glikolizis, sitrik asit siklusu ve solunum zinciri yoluyla sağlanan ATP tarafından karşılanır. Serebral metabolizma oranı gri cevherde beyaz cevhere oranla daha fazladır. Nöronal aktivite artışı ile bölgesel serebral metabolizma artar, bu da serebral kan akımını artırır (CBF). Membran pompasının fonksiyonlarından biriside, intrasellüler  $H^+$  hücre dışına atmaktır. Metabolizma artışında hızlıca  $H^+$  salınır. Hidrojen iyonu, ekstrasellüler alana ulaşınca, lokal etkisi ile kapillerler de ve küçük arteriyollerde vasodilatasyona sebep olur ve bununla birlikte bölgesel kan akımı (CBF) artar. Serebral metabolizma ile serebral kan akımı arasında çok sıkı bir ilişki mevcuttur.<sup>17,19</sup>

### **2.2.2. Beynin Enerji Üretimi ve Tüketimi**

Beyin elektrofizyolojik fonksiyonları ve bazal metabolizması için enerji tüketen ve bu enerjiyi glukoz ve  $O_2$  kaynaklı üreten bir organdır. Enerji kaynağı olarak kullandığı glukoz, glikojen ve  $O_2$  rezervleri ise beyinde yok denecek kadar azdır. Bu nedenle normal fonksiyonunu sürdürebilmek için bu maddeleri temin etmek ve bu maddelerden enerji üretmek ve bu enerjiyi tüketmek zorundadır.<sup>18</sup>

#### **2.2.2.1. Beynin Enerji Üretimi**

Normal koşullarda açlık ve DM olmadığı sürece erişkin beyninin temel metabolik yakıtı glukozdur. Glukozun oksidasyonu ile oluşan ATP bir seri biyokimyasal reaksiyon ile olur: Glikoliz, sitrik asit siklusu, elektron transport zinciri.

**1. Glikoliz:** Hücre stoplazmasında meydana gelir, glukoz prüvik asit ve laktik aside dönüşür. Bu reaksiyonda 2ATP harcanırken 4ATP üretilir. Prüvik asit ortamda O<sub>2</sub> yoksa laktik aside dönüşmektedir.

**2. Sitrik Asit Siklusu:** Prüvik asit O<sub>2</sub> varlığında ise mitokondride asetilkoenzim-A ya dönüşmekte ve sitrik asit siklusuna girmektedir. Bu siklusta NAD, NADH, FAD, FADH, GTP, GDP gibi yüksek enerjili bileşikler oluşmaktadır.

**3. Elektron Transport Zinciri:** Mitokondrinin iç yüzeyinde meydana gelir. Elektronlar ve H<sup>+</sup> taşınmakta ve membranda H<sup>+</sup> gradienti oluşmakta, ADP'ye inorganik fosfat ilavesi ile ATP oluşmaktadır. Mitokondri içinde üretilen ATP stoplazma içine transfer edilerek hücre içi kullanıma sunulmaktadır.

Sitrik asit siklusu ve elektron transport zinciri aerobik bir olaydır. O<sub>2</sub> temininde yetersizlik olduğunda glikoliz safhasında açığa çıkan 2ATP nöronların metabolik ihtiyacı için gerekli enerjiyi sağlayamaz. Serebral metabolizma için O<sub>2</sub> temini zorunludur. Sonuç olarak beyin Zorunlu Aerop'tur.

Beynin nörofizyolojisi için metabolik ihtiyacı için gerekli O<sub>2</sub> miktarı 3-5ml/100gr/dk'dır. Buna karşılık beyne gelen kan miktarındaki O<sub>2</sub> ise 50ml/100gr/dk'dır. Görüldüğü gibi oldukça geniş bir güvenlik sınırı vardır. O<sub>2</sub> transportunda bir azalma olduğunda başlangıçta beyin kandan aldığı O<sub>2</sub> miktarını arttırarak aerobik metabolizmasını ve ATP üretimini korumaya çalışır. Ancak O<sub>2</sub> yetersiz olursa glukozun oksidatif fosforilasyonu tamamlanamaz, yeterli ATP üretilemez. Sonuçta enerji üretimi yetersiz olduğundan nörofizyoloji bozulur.<sup>18</sup>

#### **2.2.2.2. Beynin Enerji Tüketimi**

Beynin enformasyon sistemini oluşturan nöronlar ve bunlara destek olan glial hücrelerden oluşmuştur. Nöronların hücre içindeki iletimi sağlayan ve plasma uzantıları olan ve nöronlardaki iletiyi diğer doku ve hücrelere nakleden uzantıları vardır. Aksonların presinaptik bölgelerinde inhibitör ve eksitatör nörotransmitterler vardır. Bir nöron tek bir nörotransmitter sentezler, paketler ve salar. Asetilkolin, norepinefrin, dopamin, GABA, glutamatin sentez, paketlenme ve salınması için enerjiye ihtiyaç vardır. Beynin enerji tüketimindeki en büyük payı hücre membranındaki iyonik gradientin sürdürülmesi alır. Hücre içinde K<sup>+</sup> hücre dışında Na<sup>+</sup> iyonlarının fazla olduğu membranda 85-90 mvoltluk bir gradient vardır. Buna hücrenin

istirahat potansiyeli denir. İstirahat potansiyeli bozulduğunda  $\text{Na}^+$  hücre içine girer  $\text{K}^+$  hücre dışına çıkar ve membran depolarize olur. Hücrenin tekrar istirahat potansiyeline dönebilmesi için hücre membranındaki  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  kanallarının çalışması Na-ATPase, K-ATPase enzimlerinin ATP'yi hidrolize etmesi ile enerji açığa çıkması ve kullanılması gerekir.

Beynin ihtiyacı ile temin ettiği enerji arasındaki uyumsuzluk olursa nörotransmitterlerin tükenmesiyle aksonal akım sürdürülemez, hücre membranındaki pompalama sistemleri çalışmaz, hücre permeabilitesi sürdürülemez ve sonuçta ölüme kadar giden hücre bütünlüğü ve metabolizmasının bozulması görülür. Serebral metabolizmadaki  $\text{O}_2$  tüketiminin % 60'ı (3,3 ml/100 gr/dk) elektrofizyolojik fonksiyonlar için, % 40'ı (2,2 ml/100 gr/dk) serebral hücrenin bazal ihtiyacı(hücre sel hemostaz) için kullanılmaktadır. Serebral metabolizma sinir sisteminin fonksiyonel durumundan, anestezi ajanlarından ve ısıdan etkilenmektedir. Uyku sırasında ve komada serebral metabolizma yavaşlarken epileptik ataklar sırasında maksimal seviyeye çıkmaktadır. Anestezi ajanlarının serebral metabolizma üzerindeki etkileri ketamin hariç genel olarak metabolizmanın azaltılması şeklindedir.<sup>18</sup>

#### 2.2.2.2.1. Oksijen

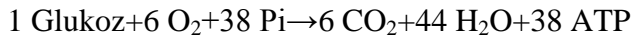
Normal sağlıklı bir yetişkin beyin'inde  $\text{CMRO}_2$  (oksijenin serebral metabolik oranı) ortalama 3,4 ml/100 gr/dk (1,5 mmol/gr/dk)'dır, nörolojik bir sekel olmadan bu değer 3.9 ml ile 1.8 ml/100 gr/dk arasında değişebilir. Kafa travması ve barbitürat koması gibi durumlarda,  $\text{CMRO}_2$  tipik olarak azalır ve ortalama değer 0,9 mmol/gr/dk'dır.  $\text{CMRO}_2$ 'de 0,6 mmol/gr/dk altında bir azalma olursa, normal hücre sel fonksiyonların yürütülmesinde bir yetersizlik oluşur, sonuç olarak nöron membranının da iyon gradientinde bozulma, fonksiyonel aktivite kaybı ve nöronal ölüm meydana gelir.<sup>60</sup> Arteriel oksijen içeriği ortalama, 19,6 ml/dl'dir, oysa ki internal juguler venöz oksijen içeriği 12,9 ml / dl'dir. Bu oksijenin beyin tarafından ekstrakte edildiğini gösterir.

Ortalama arteriovenöz oksijen farkı ( $\text{AVDO}_2$ ) 1-6,7 ml/dl'dir, bu değerler 4,5 ile 8,5 ml/dl arasında değişebilir. Serebral venöz kan'ın saturasyonu, arteriel kan'dan ortalama % 31,7 daha düşüktür.<sup>61,62</sup>



### 2.2.3. Glukoz

Glukoz, beyin için ana enerji substratıdır. Nöronlara geçiş, kan beyin bariyerinden primer transport yolu ve kolaylaştırılmış transport mekanizması ile olur. %4 basit diffüzyon ile giriş vardır. Glukozun piruvat'a yıkılımı, Embden - Meyer-hof yoluyla olan glikolizis ile olur. Yeterli oksijen varlığında, piruvat'tan Asetil CoA oluşur ve buda Krebs (sitrik asit) siklusuna girer ve H<sup>+</sup> iyonları üretir. Ana H<sup>+</sup> yakalayıcıları NAD ve elektron transport sitokrom oksidaz zinciridir. Elektron transport zincirinde sonuçta yüksek enerjili bileşik ATP oluşur.



Her bir molekül glukoz için, aerobik glikolitik yol ile 38 mol ATP meydana gelir, bu olay tamamen hücre içindeki sağlıklı mitokondrilerin bulunmasına bağlıdır. Normal beyin'in metabolik ihtiyacının % 90'ı glukoz'un aerobik metabolizması ile sağlanır.

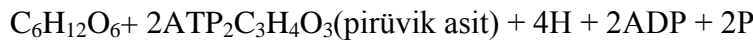
Yeterli oksijen yokluğunda, NAD eksikliğinden dolayı glikolizis durur. Bununla birlikte, piruvat, H<sup>+</sup> iyonlarını yakalar ve Laktat'a dönüşür. Laktat'tan da anaerobik glikolizis ile her 1 mol glukoz'dan 2 ATP kazanılır. Anaerobik glikolizis'in ürünü azdır ve fazla glukoz kullanması gerekir. Sonuç olarak hıpkoksİde glukoz tüketimi artmıştır. Anaerobik glikolizis'te oluşan laktik asit birikimi ile laktik asidozis oluşur, buda nöronlar üzerinde direkt toksik etkilere neden olabilir. Beyin tarafından laktatın alımı yada atılımına bağlı olarak, laktat'ın serebral metabolik oranı (CMRL) pozitif yada negatif değerlerde olabilir. Normalde çok az laktat üretimi vardır ve ortalama CMRL-0,02 mmol/gr/dk'dır. Glukozun tüm beyinde, aerobik ve anaerobik metabolizmasının relatif ölçümleri için birçok formül tarif edilmiştir. Aerobik index (AI), glukoz'un aerobik yolla metabolizmasının yüzdesini ölçer, anaerobik index (ANI) ise, glukoz'un anaerobik yolla laktat üretimine olan metabolizma yüzdesini gösterir. Laktat- oksijen index (LOI), beyinde laktat üretiminin oksijen tüketimine oranını gösterir. Normal değerinden daha negatif bir CMRL (<-0,06 mmol/gr/dk), artmış ANI ve 0,08'den daha yüksek olan LOI, artmış olan anaerobik metabolizmayı işaret ederler.

Glukoz doğada çok yaygın bir monosakkariddir. Hücreler glukozu özel bir yolla yıkar. Canlılar burada açığa çıkan enerjiyi, yaşamsal işlevlerini devam ettirebilmek için

kullanırlar. Oksijen kullanmaksızın sitoplazmada gerçekleşen glikozun pirüvik asite (pirüvata) kadar yıkımına “glikoliz” denir.

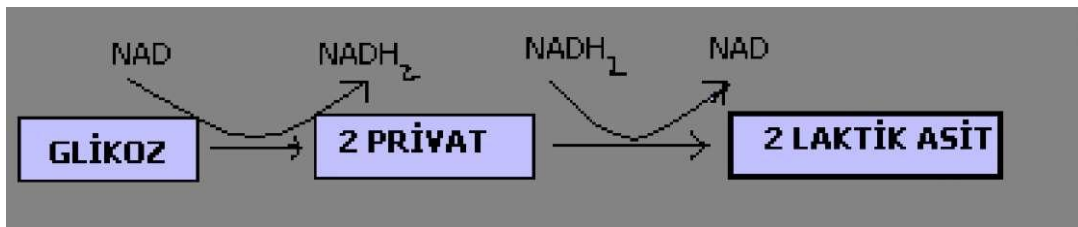
Şeker parçalanması glikoz molekülünün aktivasyonu ile başlar. Glikoz ilk olarak “hekzokinaz” enziminin etkisi altında ATP ile tepkimeye girerek kimyasal olarak aktif hale geçer. Daha sonra her biri bir enzim tarafından katalizlenen tepkimeler olur.

Glikoliz sonucunda 1molekül glikozdan 2 pirüvik asit oluşurken; 4 molekül ADP, ATP’ye çevrilir. Başlangıçta 2 ATP, glikozu, glikoz-6-fosfata ve fruktoz-6-fosfatı, fruktoz- 1,6 difosfata çevirmek için kullanıldığından net kazanç 2 ATP’dir. Sonraki tepkimelerde kullanıma hazır 2 molekül de NADH+H<sup>+</sup> koenzimi oluşur.



Pirüvik asit (pürivat), oksijen bulamazsa(Anaerobik solunum) ya laktik asite dönüşerek birikir. Eğer oksijen bulursa asetil koenzim A’ya dönüşerek krebs çemberine katılır veya karaciğerde glikojene geri sentezlenir. Glikozun yeniden yapımına “glikoneogenez” denir.

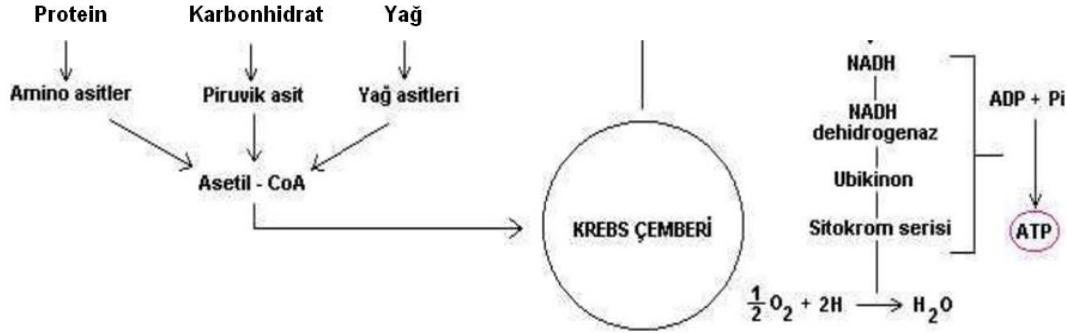
Çizgili kaslarımızda bulunan hücreler normalde oksijenli solunum yaparlar. Ancak ortamda yeteri kadar oksijen yoksa bu hücreler oksijensiz solunumu da gerçekleştirebilir. Enerji ihtiyaçlarını bu şekilde karşılamaya çalışırlar. Oksijene ihtiyaç duyulmadan gerçekleşen glikoliz reaksiyonlarından sonra oluşan pürivatlar mitokondriye geçemediğinden glikolizde NAD’a verdiği hidrojenleri geri alarak Laktik aside dönüşür. Çizgili kaslarda görülen bu oksijensiz solunum tipine de Laktik Asit Fermantasyonu denir.



### 2.2.3.1. Krebs Çemberi (sitrikasit çevrimi)

Krebs devri karbonhidratlar, yağlar ve proteinlerin solunumuyla parçalanması olayında ortak karbon yoludur. Yağ asitleri ve aminoasitler farklı sayıda karbon atomu

taşıdıkları için farklı sayıda ATP üretilmesine neden olurlar. Sonuçta oluşan su ve karbondioksit miktarı da farklı olur. Örneğin yağ asitleri az O<sub>2</sub>, çok H<sub>2</sub> taşırlar ve solunum sonucunda az CO<sub>2</sub> ve çok H<sub>2</sub>O oluşur. Bunu nedenle yağlar kurak ortam hayvanlarında iyi bir su deposu kaynağıdır.



O<sub>2</sub>'li solunumun glikoliz ve krebs çemberi devrinde doğrudan üretilen ATP miktarı çok azdır. Her iki devrede özellikle krebs devrinde organik bileşenin parçalanmasıyla açığa çıkan H atomları yardımıyla NADH<sub>2</sub> ve FADH<sub>2</sub> maddeleri üretilir. Bu maddelerdeki H atomlarının elektronları ETS'den geçerek en son O<sub>2</sub>'ye aktarılır ve elektronlar O<sub>2</sub> ile birleşerek suyu oluşturur. Eğer bir çift hidrojen atomu ETS'ye NAD tarafından taşınırsa her bir hidrojen atomuna karşılık 3 ATP, FAD ile taşınırsa 2 ATP sentezlenir. Krebs çemberi mitokondrinin matriksinde, ETS ise solunum enzimlerini taşıyan kristada gerçekleşir. ETS sisteminde iç zardaki enzimlere taşınan elektronlar, sonunda oksijene verilir ve H<sub>2</sub>O meydana gelir. Bu oksijenli solunum sonucunda toplam 40 ATP sentezlenir. Glikolizde 2 ATP harcandığı için net kazanç 38 ATP'dir.

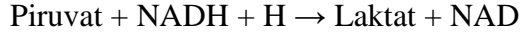
### 2.2.3.2. Normal Laktat Üretimi

Laktat tümüyle glukoz metabolizmasından üretilir. Glukoz metabolizmasının aerobik ve nonaerobik son ürünü piruvattır. Pirüvat üç muhtemel yol ile metabolize edilir.<sup>8</sup>

1. Piruvat dehidrojenaz asetil koenzimA ya dönüşümü sağlar. Bu da sitrik asit siklüsüne girer. Reaksiyon geri dönüşümsüzdür.

2. Alanin aminotransferaz piruvatı glutamat ile transamine eder, alanin ve L-ketoglutarat oluşur. Bu reaksiyon geri dönüşümlüdür ve karaciğer ve böbrekte glukoneogeneze katılır.

3. Laktat dehidrogenaz piruvatı, Nikotinamid Adenin Dinukleotid Hidrojenaz (NADH) ile laktata çevirir.



Bu reaksiyon sadece sitozolde yer alır. Çift yönlü bu reaksiyonda denge laktat ve piruvat arasındaki (laktat 10 kat fazla olacak şekilde) orana bağlıdır. İskemi sırasında oluşan laktat sadece dışarıdan alınan glukozdan değil aynı zamanda miyokardiyal glikojen kaynaklıdır. Hipoksi durumunda Nikotinamid Adenin Dinukleotid (NAD) oluşumu engellenir ve böylece NADH/NAD oranı artar ve laktat düzeyi artar. Hayvan çalışmaları yüksek laktat seviyelerinin oksijen eksikliğinde artmış glukoz yıkımı için kuvvetli bir uyarı olduğunu göstermiştir.<sup>16</sup> Arteriyel ve koroner sinüs kanının kimyasal analizi global olarak miyokardiyal laktat alınımını gösterdiğinde bile, miyokard önemli miktarda laktatı salgılayabilir. İskemiye maruz kalmış alanlarda, artmış glukoz alınımı ve glukozun laktata çevrilmesiyle, salınımı mevcut iken perfüzyonu bozulmamış alanlarda, laktatın alınması ve kullanılması mümkündür. Laktat üretiminin kaynağı eritrositler, perivenöz hepatositler, iskelet kası miyositleri ve cilttir. Bazal üretilen miktar ise 0,8 mol/kg/saattir (1300 mmol/gün). Laktatı temizleyen major organlar ise, % 50 karaciğer ve % 30 böbrektir. Kalp de laktat kullanımına katılır. Anaerobik şartlarda ise laktat dehidrogenaz (LDH) tarafından laktik asite çevrilir. Aköz bir solüsyonda laktik asit hemen hemen tümüyle laktat ve H<sup>+</sup> iyonuna dissosiyasyon olur (pH 7,4'de pKa=3,9). Kısacası laktik asit ve laktat terimleri birbirinin yerini tutabilen niteliktedir. Laktat plazmada NaHCO<sub>3</sub> tarafından tamponlanır.

#### **2.2.4. Laktat ve Laktik Asidoz**

Laktik asitten dissosiyasyon olan H<sup>+</sup> iyonları oksidatif fosforilasyon ile Adenozin trifosfat (ATP) üretiminde kullanılabilir. Laktat üretimi devam ederken oksidatif yolda bozukluk olursa H<sup>+</sup> iyonları artıp asidoza yol açar. Ağır egzersiz sırasında

oksidatif fosforilasyonun devam etmesi ciddi boyuttaki laktat üretimine rağmen asidoz gelişmesini engellemektedir.

### **2.2.5. NADH ve NAD<sup>+</sup>**

Glikoliz NAD<sup>+</sup> üretimini gerektirir. NADH sunumu piruvatın laktata dönüşüm hızını denetler. Kalp gibi çok miktarda ATP gerektiren dokuların piruvatın asetil CoA'ya dönüşümüne gereksinimi vardır. NADH düzeyini düşük tutmak için mitokondrial membranda elektronların taşınmasına yardım edecek ve NADH'yı NAD<sup>+</sup> haline okside edecek taşıyıcılar kullanılır. Malat-aspartat yolu temel taşıyıcı mekanizmadır. Gliserolfosfat taşıyıcı yolu ise sekonder role sahiptir. Bu ikisi oks-fos taşıyıcı olarak bilinir.

Glikoliz hızı oks-fos taşıyıcı sisteminin kapasitesini aşacak ölçüde artarsa NADH konsantrasyonu artar ve laktat üretimi ile NAD<sup>+</sup>'yı rejenere eder; sonuçta laktat konsantrasyonu yükselir.

### **2.3. Laktat Metabolizması**

Laktat pH'nın fizyolojik sınırlar içinde kaldığı durumlarda, güçlü bir iyondur. Laktat, karaciğerde glukoneogeneze girerek metabolize edilmektedir. Kritik hastada bu metabolik yol bozulursa veya artan bikarbonatın renal atılımı etkilenirse (kritik hastaların bir kısmı zorunlu asidik idrar üretir) alkaloz ve hipokalemi gelişebilir. Normalde miyokard koroner sistemle sunulan laktatın % 20-60'ını alarak aerobik olarak enerji elde etmede kullanır. Klinik olarak % 10'dan az miyokardiyal laktat kullanımı iskeminin belirleyicisi olarak kullanılır. Laktat alınımı ve arteriyel glukoz seviyesi arasında korelasyon yoktur. Bununla beraber arteriyel laktat seviyesiyle miyokardiyal laktat kullanımı doğru orantılıdır. Miyokard laktatı sadece oksijenin kısmi veya tam yokluğunda üretir. Oksijen sunumu yetersiz olduğunda aşırı glikoliz görülür ve laktat üretilir. Plazma laktat konsantrasyonunun normal değeri 0,3-1,3 mmol/L ve laktat üretimi ile laktat metabolizması arasındaki dengeyi ifade eder. Karaciğer laktatın % 70'ini temizler. Karaciğerin laktatı alması hem bir monokarboksilat taşıyıcısı hem de daha az olarak difüzyonla olur (Laktat > 2 mmol/L). Periportal hepatositlerde laktat glukoneogenez ve daha az olarak da CO<sub>2</sub> ve suya oksidasyon şeklinde metabolize edilir. İskelet ve kalp kası miyositleri gibi mitokondriden zengin dokular ve proksimal tubulus

hücreleri laktatın kalanını piruvata dönüştürerek uzaklaştırır. Bu işlem için oks-fos taşıyıcı sisteminin sağladığı NAD<sup>+</sup> gereklidir. Laktatın % 5'den azı ise renal yolla atılır.<sup>22</sup>

## **2.4. Hiperlaktatemi Nedenleri**

Metabolik asidoz olmaksızın hiperlaktatemi nasıl olur? Laktat'tan asit meydana gelmez. Fosfat zayıf asittir ve metabolik asidoza katkısı olamaz. Ayrıca H<sup>+</sup> iyonu, ne kadar H<sup>+</sup> iyonu üredi veya plazmadan ne kadar H<sup>+</sup> iyonu çekildi düşünülerek hesap edilemez. H<sup>+</sup> iyonunu arttıran veya azaltan üç bağımsız değişkenden (Güçlü iyon farkı (SID), pCO<sub>2</sub>) biridir. Vücudun herhangi bir yerinde pH 6,0'nın üstündeyse laktat güçlü iyon gibi davranır. Laktatın meydana gelmesi SID'i azaltır ve sonucunda suyun ayrışması artar ve böylece H<sup>+</sup> iyonu artar. Bu bilgiler doğrultusunda plazma laktat düzeyi arttığı halde H<sup>+</sup> iyonunun niçin artmadığı (metabolik asidozun niçin görülmediği) sorusuna açıklama getirilmelidir. Sorunun birinci cevabı için laktatın plazmaya, laktik asit olarak değil, güçlü asit tuzu olarak (örneğin sodyum laktat) eklendiğinin bilinmesi gerekir. Böylece bir güçlü anyon (laktat) ile birlikte güçlü bir kation verilmiş olur. Laktat metabolize edildiğinde kalan Na<sup>+</sup> SID'i arttıracak ve metabolik alkaloz görülecektir. Çok fazla ve çok süratle laktat verildiğinde, asidemi olmaksızın hiperlaktatemi görülebilir. Laktat içerikli solüsyonlarla mofiltrasyon yapıldığında hiperlaktatemi ile birlikte plazma HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ve pH değerleri artar. Hiperlaktatemi, asidemi olmaksızın veya beklenenden daha az asidemi varlığında nasıl meydana gelir sorusunun diğer cevabına, plazmadan başka bir güçlü iyonun eliminasyonu ile SID'in düzeltilmesi açıklama getirmektedir. Madias ve ark. bunu göstermişlerdir. Laktik asit infüzyonu oluşturdukları laktik asidoz da, Cl<sup>-</sup> iyonunun pH'ı normal sınırlarda tutabilmek için plazma dışına çıktığını saptamışlardır. Bu ve buna benzer koşullarda hiperlaktatemi olduğunda, kompensatuvar mekanizmalarla SID'in korunması yoluyla baz ekse (BE) normal kalabilir.

### **2.4.1. Laktat Üretiminde Artış**

Hiperlaktatemi (Laktat > 5 mmol/L) Tip A (doku hipoksisi tüketimden fazla laktat üretimine neden olur) ve Tip B (doku hipoksisinin rolü yok) olarak ikiye ayrılmaktadır. Tip B'nin de nedene göre 3 tipi vardır: B1 (altta yatan hastalığa bağlı),

B2 (ilaç ve toksinler), B3 (doğumsal metabolizma bozuklukları). Ancak bu sınıflandırma olayı basite indirgemektedir, oysa kritik hastalardaki problem genellikle multifaktöryeldir.

#### **2.4.2. Artmış Glikoliz**

Glikoliz artışının sağlanabilmesi için piruvatın laktata dönüşümünde ortaya çıkan  $\text{NAD}^+$ 'a gerek vardır. Fosfofruktokinaz (PFK) aktivitesi hız sınırlıdır. Hipoksemi, anemi, hipoperfüzyon, ağır egzersiz ve karbon monoksit intoksikasyonu gibi durumlarda ATP miktarının azalması, AMP miktarı artışına paralel olarak PFK'ı stimüle eder. Ayrıca endojen ve eksojen katekolaminler de glikolizi stimüle eder. Ağır egzersizde tip II miyositler büyük miktarda laktat üretir (konsantrasyon 25 mmol/L'ye ulaşabilir, soruna yol açmaz). Bu artan kardiyak enerji gereksiniminin bir miktarını karşılar. Ağır egzersizi takiben gevşeme döneminde tip I kas lifleri artmış laktat metabolizmasından sorumludur.

### **2.5. Serebral Kan Akımının Regülasyonu**

#### **Serebral kan akımını etkileyen faktörler**

##### **1. Biyokimyasal regülasyon**

Serebral metabolizma : anestezi ajanlar, vücut ısısı , konvülziyonlar

- $\text{PaCO}_2$ , pH

- $\text{PaO}_2$

Vazoaktif ilaçlar : anestezi ajanlar, vasodilatörler, vasopressörler

##### **2. Myojenik regülasyon**

- Otoregülasyon/MAP

##### **3. Nörojenik regülasyon**

- Sempatik ve parasempatik yollar

##### **4. Reolojik regülasyon**

- Kan viskozitesi

#### **2.5.1. Biokimyasal Regülasyon**

**a. Serebral metabolizma:** Nöronal aktivitenin artması beyin metabolizma artışına o da serebral kan akımı artışına neden olur. Epileptik nöbetlerde metabolik

hızın arttığı, hipotermi ve anestezi uygulamasında metabolik hızın azaldığı ve buna paralel olarak serebral kan akımının azaldığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Adenozin, nitrik oksit, H<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> iyonları serebral kan akımı-serebral metabolizma ilişkisinde en önemli mediatörlerdir.

**Adenozin:** Büyük serebral arterlerin ve pial arteriollerin major ve potent dilatatörüdür. Adenozin ile damar düz kaslarının relaksasyonu c-AMP ile ilişkilidir, adenozin verilmesi ile serebral kan akımı artar. Adenozin adenozin nükleotitlerinin defosforilasyonu sonucu oluşan metabolik aktivite ürünü olduğundan akım-metabolizma ilişkisindeki rolü kesindir. Metabolizma artışı ile hücrelerde ve ekstrasellular alanda adenozin artışı serebral arterlerde vasodilatasyona neden olur.

**Nitrik oksit:** Nitrik oksit çeşitli biokimyasal süreçlerde moleküler mesajcı olarak görev almaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda serebral sirkülasyonda önemli rol oynadığına dair kanıtlar artmıştır. NO L-arginin'den nitrik oksit sentetaz enzimi ile sentez edilir. NO kolay diffüze olan, kısa yarı ömürlü, yüksek derecede reaktif bir moleküldür. Bu nedenle araştırmaların çoğunda NO'in santral sinir sistemine etkilerini incelemede NOS inhibitörleri kullanılmıştır. Deneysel çalışmalarda intravenöz NOS inhibitörleri uygulanması ile serebral kan akımının azaldığı gösterilmiştir. NO serebral damarlar üzerine vasodilatör etkilidir. Yine bu çalışmalarda NOS inhibitörleri ile SKA azalması serebral O<sub>2</sub> tüketimi veya glukoz tüketimi ile ilişkili bulunmamıştır. Bu da bize NO'in istirahatte SKA için önemli bir mediatör olduğunu göstermektedir.

**H<sup>+</sup> ve K<sup>+</sup> iyonları:** H<sup>+</sup> iyonunun perivasküler konsantrasyonu lokal enerji metabolizmasının direkt fonksiyonunu gösterir. Ekstravasküler H<sup>+</sup> iyonu serebral vasküler resistansı azaltır ve SKA'nı artırır. Bu etki perivasküler pH değişimi ile ortaya çıkar. Nöronal aktivite artışı CO<sub>2</sub> üretimi ile birlikte. CO<sub>2</sub> su varlığında HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> ve H<sup>+</sup> iyonuna dönüşür.



H<sup>+</sup> iyon konsantrasyonu ve pH arasında ters orantı vardır. pH 'da azalma arteriyel çapta artma (vasodilatasyon) ile sonuçlanır.

Ekstrasellüler K<sup>+</sup> konsantrasyonunda artış serebrovasküler tonus üzerinde etkilidir. K<sup>+</sup> iyonu aktif nöronlardan salınır ve astrositler üzerinden serebral damarlara



ulaşırlar. Nöronal aktivite sırasında lokal  $K^+$  konsantrasyonunda hafif artış lokal SKA artışına neden olarak pial arteriollerde dilatasyonu indükler.

Serebral metabolizma santral sinir sisteminin fonksiyonel durumu(istirahat, aktivite), anestezi ajanlar, vücut ısısı gibi faktörlerden etkilenir.

**Fonksiyonel durum:** Serebral metabolik hız uykuda ve istirahatte azalırken duyuusal ve motor aktivitede, konvülsiyonda artar.

**Anestezi ajanlar:** Anestezi ajanların serebral metabolik hıza etkilerine konu sonunda ayrıntılı olarak ele alınacaktır. Genel olarak ketamin dışında tüm ajanlar serebral metabolik hızı azaltırlar. Anestezi ajanlar artan plazma konsantrasyonları progresif EEG aktivite supresyonuna ve serebral metabolik hızda azalmaya neden olurlar. Serebral metabolizmanın hücresel bütünlüğü için gerekli bileşeni anestezi ajanlardan etkilenmez, değişmez.

**Vücut ısısı:** Serebral metabolik hız vücut ısısında her  $1^{\circ}C$  azalmada %6-7 oranında azalır. Bazı anestezi ajanlarda (tiopental) olduğu gibi  $20^{\circ}C$  hipotermide EEG izoelektrik hattadır. Anestezi ajanların aksine  $20^{\circ}C$  altına vücut ısısı düştüğünde serebral metabolik hızda düşme devam eder. Hipotermi hem elektrofizyolojik fonksiyonlar hem de hücresel bütünlük için gerekli enerji ihtiyacını orantısız olarak düşürür. Serebral metabolik hız  $18^{\circ}C$ 'de normotermik değerin %10'undan daha azdır ve total sirkülasyonun arrestte serebral toleransa sahiptir. Klinikte  $15-18^{\circ}C$ 'de derin hipotermi ile total sirkülasyonun arrestte serebral korunma 60 dk kadardır.

Hiperterminin serebral fizyolojiye etkisi hipotermiminin tam zıttıdır.  $37-42^{\circ}C$ 'de SKA ve serebral metabolik hız artar.  $42^{\circ}C$ 'nin üzerinde ise hiperterminin toksik eşiği aşıldığından protein degradasyonu nedeniyle serebral metabolik hız dramatik olarak düşer.

**b. PaCO<sub>2</sub>, pH:** CO<sub>2</sub> serebrovasküler resistans ve SKA'nın potent modulatörüdür. Serebral kan akımı PaCO<sub>2</sub> ile değişir. PaCO<sub>2</sub> de düşme serebral kan akımında azalmaya, PaCO<sub>2</sub>'de artma serebral kan akımında artmaya neden olur. PaCO<sub>2</sub> 20-80mmHg ise serebral kan akımında meydana gelen değişiklikler lineerdir. PaCO<sub>2</sub>'de 1mmHg 'lık değişiklik serebral kan akımında %2'lik bir değişmeye neden olur. Bu limitlerin altında ve üstünde PCO<sub>2</sub> değişikliklerine serebral kan akımı cevabı azalır.

PCO<sub>2</sub> 25 mmHg'a düştüğünde serebral kan akımı 20-25 ml/100gr/dk'ya düşer.

PCO<sub>2</sub> 25 mmHg altına düşerse serebral kan akımında fazla bir azalma olmaz. PCO<sub>2</sub> 60-100 mmHg arasında ise serebral kan akımında artma olmaz.

CO<sub>2</sub>'in serebral motor tonusu etkileyerek serebral kan akımını arttırdığı, bunu indirekt olarak perivasküler ekstrasellüler sıvının pH'sını değiştirerek yaptığı ve NO-c-GMP yolağını içerdiği kabul edilir. CO<sub>2</sub> serebrovasküler endotelden serbestce diffüze olduğundan P<sub>a</sub>CO<sub>2</sub> değişikliğinden hemen sonra pH ve SKA değişimi görülür.

Kan basıncı PaCO<sub>2</sub> değişiklikleri serebral kan akımının verdiği cevabı etkileyebilir. Kan basıncı düşükse serebral kan akımının CO<sub>2</sub>'e verdiği cevap azalır.

**c. PaO<sub>2</sub>:** CO<sub>2</sub>'in aksine PaO<sub>2</sub>'un serebral kan akımına etkisi azdır. 60-300mmHg arası PaO<sub>2</sub> değerleri SKA'na minimal etkili iken 60mmHg altına düşüldüğünde SKA hızla yükselir. Hafif hipoksemide (PaO<sub>2</sub>=60 mmHg) kan akımı 2 kat artar. Hiperokside ise serebral kan akımı azalır. Şiddetli hipokside ise maksimal vasodilatasyon görülür. Hipoksi sırasındaki serebral vasodilatasyonun mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Bu dilatasyon kısmen damarların intrinsik özelliğinden kısmen de adenozin, pH, prostaglandinler ve eksitatör aminoasitlere bağlı ortaya çıkabilir.

**d. Vazoaktif ilaçların serebral kan akımına etkisi:** Nitroprussid, nitrogliserin ve kalsiyum kanal blokerleri gibi hipotansiyon yapan ilaçların büyük kısmının serebral vazodilatasyon ve serebral kan akımını arttırdığı belirtilmektedir.

**e. Yaş:** Çocukluk döneminden erişkinine doğru SKA ve serebral metabolik hızda progresif azalma görülmektedir. Bu yaşlanma ile birlikte görülen ilerleyen nöronal hasarı yansıtmaktadır.

### **2.5.2. Miyojenik Regülasyon (otoregülasyon)**

**Otoregülasyon** geniş ortalama arteriel kan basıncı aralığında SKA'ını sabit tutmak için serebral dolaşımın intrinsik kapasitesidir. Normal otoregülasyon limiti 50-150 mmHg arasındadır. Bu sınırların altında ve üstünde SKA kan basıncına bağımlı ve serebral perfüzyon basıncı ile lineer olarak değişir.

Serebral perfüzyon basıncı ortalama arter basıncı ile intrakranial venöz basınç arasındaki fark olup serebravasküler yatakta kan akımını sağlayan gücü temsil eder. Venöz basınç ile intrakranial basınç değerleri birbirine çok yakın olduğundan

$$SPB=OAB-KiB$$

olarak tanımlanır. Normal değeri 80-100 mmHg'dır. Serebral perfüzyon basıncı düştüğünde serebral damarlarda vazodilatasyon, serebral perfüzyon basıncı yükseldiğinde ise vazokonstriksiyon oluşarak serebral kan akımının sabit kalması sağlanır. Buna serebral otoregülasyon denir. Serebral otoregülasyon pek çok faktörden etkilenebilir. Kafa travması, subaraknoid kanama, serebral hipoksi ve iskemi otoregülasyonu azaltıp ortadan kaldırabilir. Hipotermi ve anestezi ilaçları doza bağlı olarak otoregülasyonu inhibe edebilirler.

Normotansif kişilerde OAB 50-150 mmHg arasında olduğunda otoregülasyonla serebral kan akımı önemli değişiklik olmaksızın sürdürülür. Ancak bu limitlerin üstünde ve altında serebral kan akımı basınca bağımlı hale gelir ve serebral perfüzyon basıncıyla lineer değişir.

**Anestezi ajanlarının otoregülasyon üzerine etkileri:** Volatil anestezi ajanlarının doza bağlı olarak otoregülasyonu bozduğu intravenöz anestezi ajanlarının ise otoregülasyonu koruduğu klinik ve deneysel çalışmalarla gösterilmiştir.

Halotanin 0,5-1,5 MAC, desfluran ve sevofluranın 1,5-2,0 MAC, isofluranın 1,5 MAC değerlerinde serebral otoregülasyonu bozduğu halotanin ise diğer volatil anestezi ajanlarına göre serebral otoregülasyon inhibisyonunda daha potent olduğu bildirilmiştir.

Otoregülasyonun gerçek mekanizması bilinmemektedir. Serebral vasküler düz kasların rolü olduğu düşünülmektedir. Serebral vasküler tonusta nitrik oksit (NO), siklik guanidin monofosfat (c-GMP), prostaglandinler ve serbest O<sub>2</sub> radikallerinin bu değişikliğe neden olabileceği ileri sürülmüştür.

## **2.6. Çocuk ve İnfantlarda Kardiyopulmoner Bypass Süresince Serebral Kan Akımı ve Metabolizmasını Etkileyen Faktörler**

Çocuklarda ve infantlarda KPB'da serebral kan akımı ve serebral metabolizma ile ilgili literatürler erişkinlere göre sınırlıdır. 1987'de Ferry çocuklarda kalp operasyonlarının sekeli olarak stroke, diffüz hipoksik iskemik lezyonlar, intrakranial hemoraji, gecikmiş koreatetoid sendrom ve spinal kord lezyonları tanımlamıştır.<sup>85</sup> Bu sonuçların aza indirgenmesi için pediatrik kalp cerrahisinde hastaların yönetiminde büyük oranda daha düşük vücut sıcaklıkları ile daha sık derin hipotermik sirkülatuar arrest kullanımı gerekmiştir.

Çocuk ve infantlarda açık kalp cerrahisinde farklı ısılarda farklı perfüzyon akımları ile kullanılan teknikler geliştirilmiştir.<sup>25,28</sup>

Watanabe ve ark.<sup>26,27</sup> tarafından yapılan iki hayvan çalışmasında düşük akım perfüzyon stratejisine göre pulsatil akımın KPB da daha güvenli olduğu ortaya konulmuştur.

Düşük akım perfüzyonda pulsatil destek ile aerobik metabolizmanın sürekliliğinin sağlandığını göstermişlerdir. Daha uzun perfüzyon peryodunda daha düşük akım oranında pulsatile KPB daha olumlu sonuçlarla ilgilidir.<sup>80</sup> Ancak Murkin ve ark. tarafından yayınlanan 316 erişkin ile yapılan son çalışmada hastalar nöropsikolojik sonuçlar açısından<sup>87,88</sup> pulsatile akım uygulanan ve uygulanmayan olarak karşılaştırılmış, akım ile mortalite oranının değişebileceği ortaya konulmuş ancak postoperative nörolojik disfonksiyon açısından fark bulunmamıştır. Bu bulgular ılımlı hipotermide CPB ile serebral metabolizmanın akım aracılığı ile etkilenmediğini ortaya koyan tavşanlarla yapılan bir çalışma ile desteklenmiştir.

Pulsatil perfüzyon etkileri kolaylıkla ısı, CO<sub>2</sub> gib diğeri perfüzyon değişkenleri kullanılarak artırılabilir.<sup>28</sup>

### **2.6.1. Isı**

Derin hipotermik KPB sırasında beyni koruyan en önemli ve tek faktör sirkülatuar arrest olsun veya olmasın hipotermidir.

Hipotermi ile hayvanlarda daha az yüksek enerji depolar kullanılarak daha az serebral metabolik ürün oluştuğu gösterilmiştir. Stocker ve ark. yaptığı çalışmada<sup>29</sup> serebral yüksek enerjili fosfat depoları hipotermi de normotermik duruma göre daha fazla korunmuştur. Yeni Zelanda'da yapılan bir çalışmada tavşanlar normotermik, hipotermik (24°C), ve derin hipotermik (21 °C)olarak 3 gruba ayrılmış, hipotermik ve derin hipotermik gruptaki hayvanlar internal jugular ven ve femoral artere line yerleştirilmiştir. Serebral fosfokreatin, ATP ve inorganik fosfat düzeyleri sirkülatuar arrest öncesi ve sonrası 240 dk nükleer MR ile ölçülmüştür. Bu çalışma ile ısı 35°C'den 21°C'ye düşürüldüğünde yüksek enerjili fosfatların yarı yarıya arttığı ve ısının serebral metabolizmanın azalmasında belirgin etkisi olduğu ortaya koynulmuştur.

Greeley ve ark.<sup>30</sup> çalışmasında açık kalp cerrahi uygulanan 46 pediatrik olguda hipotermimin serebral metabolizma ve oksijen saturasyonu üzerinde etkilerine bakılmış,

derin hipotermik sirkulatuvar arrest uygulanan 4 hastada sirkulatuvar arrest öncesi düşük serebral venöz oksijen saturasyonu ölçülmüştür. Bunların 3'ünde nörolojik sekel gelişmiştir.

Uzmanlar yetersiz serebral soğutmanın dirençli oksijen atılımına neden olabileceğini ve serebral venöz saturasyon monitorizasyonu ile beyinin yeterince soğutulduğunun anlaşılabilceğini belirtmektedir.

Düşük akım KPB sırasında, jugular venöz bulb ısısı timpanik ısının üzerine çıkar, nedeni soğutma düzensizdir ve artan serebral metabolizma alanlarından çıkan ısının yeniden dağılımı ile juguler venöz bulb ısını arttırmasıdır. Önemli olarak bu değişiklik timpanik ısı değişikliği olarak yansımamaktadır.

5 infant ile yapılan çalışmada ise juguler venöz bulb ısısı düşük akım KPB sırasında artmış ancak nazofaringeal ve timpanik ısı sabit kalmıştır. Bu bulgu yetersiz veya düzensiz soğumayı desteklemektedir.<sup>31</sup>

### **2.6.2. Asit Baz Dengesi ve Arterial Karbon Dioksit Basıncı**

KPB sırasında serebral kan akımı regülasyonunda PaCO<sub>2</sub> ve pH önemli rol almaktadır.

Asit-baz dengesinin sağlanmasında 2 strateji önerilmiştir. pH-stat metotta, PaCO<sub>2</sub> 40 mmHg da, arteryel pH ise 7,4'de tutulur. Vücut ısısı 37°'de ve PaCO<sub>2</sub> 40 mmHg iken vücut ısısı azalırsa kan pH artar ve karbon dioksit KPB boyunca kana eklenir. Halen tercih edilen teknik  $\alpha$ -stat metoddur. Nedeni hücre fonksiyonlarının uygun hücre ısısında nötral pH'nın sürdürülmesi ile korunabileceğine inanılmasıdır. Murkin ve ark.'larının yaptığı çalışmada KBP cerrahisi uygulanan 316 erişkin hastada asit baz dengesinde  $\alpha$ -stat metod uygulandığında pH-stat uygulananlara göre postoperatif kognitif disfonksiyon insidansı daha az bulunmuştur.

Stephan ve ark. erişkinlerde pH-stat uygulananlarda serebral kan akımı % 191 artışa ek olarak basınç değişikliği ve metabolik ürünlere otheregülatör yanıtların olmadığını ortaya koymuştur. Tersine otheregülatör  $\alpha$ -stat stratejide korunmuştur. Nörolojik hasara alfa stat metoda göre pH stat ile daha sık rastlanmıştır. Bu durum pH-stat regülasyonunda hiperperfüzyona bağlı partiküler maddelerin yol açtığı emboli, beyin ödemi, artmış intrakraniyel basınçla ilgilidir.

$\alpha$ -stat ve pH-stat yönetiminde serebral kan akımındaki değişiklikler sistemik basınç ve akımda azalma ile elimine edilir.

Karbondioksit potent vazodilatör olup arteriyel kanda PaCO<sub>2</sub> ve pH değişimleri KPB da anestezi uygulanan ve uygulanmayan hastaları etkiler. Çalışmalar kanda PaCO<sub>2</sub> değişikliklerinin hipotermi altında KPB'ı etkilediğini göstermektedir.<sup>32,33</sup>

PCO<sub>2</sub>'ye verilen yanıt total olarak derin hipotermide elimine edilememektedir. (18-22 °C). Otörler 1 yaş altında çocukların PaCO<sub>2</sub>'ye daha az yanıt geliştirme eğiliminde olduklarını belirtmektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla beraber infantlarda her mmHg PaCO<sub>2</sub> yükselmesi yaşça büyük çocuklara göre serebral kan akımında da daha az artışa neden olmaktadır. (infantlarda (0,81 ± 1,84 ml.100 g-1min<sup>-1</sup>) yaşça daha büyük çocuklarda (1,3 ± 0,64 ml.100 g-1-min<sup>-1</sup>)

### 2.6.3. Hemodilüsyon

Kan viskozitesi hipotermi ile arttığından hemodilüsyon CPB da rutin olarak uygulanır. Genelde hemodilüsyon ile kanın oksijen taşıma kapasitesindeki azalmanın kompensasyonu için serebral kan akımı artar.

Yapılan çalışmalarda KPB boyunca hemodilüsyon ile akım metabolizma ve otheregülasyon sürecinde aksama olmadığı, hipoperfüzyonda bile yeterli serebral koruma sağlanabildiği sonucuna varılmıştı.

KPB süresince hipotermi ile kan viskozitesi arttığından hemodilüsyon rutin olarak uygulanır. Genel olarak hemodilüsyon serebral kan akımını artırır. Bu şekilde azalmış olan kanın oksijen taşıma kapasitesi kompanse edilir. Hipotermik KPB'de Jonassen ve ark.larının<sup>4</sup> yaptığı çalışmada ise derin hipotermi uygulanan 37 çocukta transkraniyel Doppler sonografi ile serebral kan akımı ölçülmüş, hemodilüsyonun serebral kan akımını derin hipotermide yeterince arttırmadığı vurgulanmıştır.

Stein ve ark. ları<sup>5</sup> moderate-derin hipotermi, total sirkulatuar arrest uygulanan 15 çocukta yaptığı çalışmada izovolemik hemodilüsyonun modifiye versiyonunu ve kan kullanılmadan başlangıç solusyonu uygulamış, operasyon boyunca ortalama hematokrit düzeylerin % 17,9 olduğunu ve nörolojik komplikasyon gelişmediğini belirtmiştir. Domuzlarla yapılan bir çalışmada<sup>6</sup> yalnız hemodilüsyon uygulananlar ile hemodilüsyon ve normotermik nonpulsatil KPB uygulanan hayvanlar serebral kan akımı ve CMRO<sub>2</sub> (serebral oksijen metabolizma oranı) düzeyleri açısından

karşılaştırılmış, normotermik nonpulsatil KPB uygulananlarda serebral kan akımı ve CMRO2 düzeylerinin daha düşük bulmuşlardır. Bu durum bikarotid oklüzyon ve progresif sistemik hipotansiyon periyotları boyunca bile devam etmiştir. Yazarlar hipoperfüzyon durumlarında bile yeterli serebral koruma sağlandığında KPB boyunca hemodilüzyon uygulama ile akım-metabolizma otoregülasyonunda aksama (disruption) olmadığı sonucuna varmıştır.

#### **2.6.4. Glukoz**

Glukoz kalbin korunması için KPB sırasında başlangıç solusyonu ve kardiyopleji solusyonu şeklinde verilir. Bu solusyonlar ile artan glukoz operasyon sırasında stres ile tetiklenen hiperglisemi tablosuna katkıda bulunur. Geçmişte hipoglisemi serebral hasar oluşturması açısından potansiyel zararlı kabul edilirken son zamanlarda hiperglisemi de serebral hasar açısından endişe yaratmaktadır.

Lichtenberg ve ark. yaptığı çalışmada kongenital kalp defekti olan 20 °C'de KPB uygulanan 10 kg altında 9 infantta<sup>101</sup> perioperative glukoz ve laktat konsantrasyonunu ölçmüştür. Hastaların glukoz ve laktat seviyeleri KPB başlangıcında artmıştır. Laktat birikimi görülmemiştir.

Bu hastalarda postop. nörolojik hasar araştırılmamasına rağmen araştırmacılar daha düşük glukoz konsantrasyonları iskemik yaralanma durumunda daha iyi olabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir.

1 yaş altı derin hipotermi total sirkulatuar arrest uygulanan 34 hasta ile yapılan bir çalışmada hiperglisemi ile daha kötü nörolojik sonuçlara yatkınlık olduğu belirtilmiştir.<sup>102,104</sup>

Hipotansiyon ve hipoksi yanısıra, hipoglisemi ve hiperglisemi de serebral hasarda önemli predispozan faktörler olarak tespit edildi.

Anderson ve ark. ları yaptığı çalışmada sirkulatuar arrestten 2 saat sonra hiperglisemik köpeklerde öglisemik köpeklere göre intraselluler pH'nın daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Reperfüzyon boyunca pH'nın eski değerine dönmesi daha uzun zaman almıştır.

## 2.7. Serebral Metabolizma Ölçüm Metotları

Serebral metabolizma ve global serebral kan akımının saptanması ile ilgili ilk prosedürler, 1990'lı yılların başlarında tanımlanmıştır. 1920'li yıllarda, juguler bulb kan örneklerinin alınabilmesi ile juguler ven ve arteryel kan arasındaki oksijen farkının hesaplanması yoluyla serebral kan akımı miktarının ölçümü için ilk büyük adım atılmıştır. Bu yaklaşım serebral kan akımında CO<sub>2</sub>'in dominant rolünün ve serebral kan akımının fizyolojisinin anlaşılmasında bilimsel bir temel olmuştur. Kety ve Schmidt 1945 yılında, serebral kan akımının kantitatif olarak ölçümü için, Fick prensibinin temel olarak alındığı modern serebral kan akımı ve oksijenin serebral metabolizmasının ölçümünü açıkladılar. Bu çalışmada, lipit çözünürlüğü yüksek, inert bir gaz olan nitroz oksit kullanıldı. Fick prensibine göre, doku tarafından tutulan gazın miktarı, her zaman diliminde dokuya arteryel kan akımı ile giren miktarından venöz kan ile ayrılan miktarının çıkarılması ile elde edilir. Buna da arteriovenöz differans (AVD) denmektedir, % 10'luk nitroz oksit ventilatör yoluyla inhale edilir, eşzamanlı olarak arteryel ve internal juguler ven kan örnekleri alınır ve bu değerler zamana karşı tabloya dökülür.<sup>36</sup> Global kan akımının ölçülebilmesi için nitroz oksit kullanımında uyulması gereken kurallar:

- Çalışma periyodu sırasında, kan akımı sabit olmalı ve kullanılan madde tarafından etkilenmemeli.
- Venöz kan, serebral venöz kanın bir örneği olan superior internal juguler venden alınmalı, ekstraserebral venöz kan ile kontamine olmamalı.
- Inert gazın serebral venöz kanda dengeli olarak dağılmasına sağlayacak kadar uzun, ölçüm periyoduna devam edilmeli.
- Beyinde anlamlı arterio-venöz şant olmamalı.

Nitroz oksit'in arteriovenöz differansı ile serebral kan akımı ilk olarak hesaplanır (CBF), daha sonra, oksijen'in serebral metabolik oranı (CMRO<sub>2</sub>) ile glukoz (CMRG) ve laktat'ın (CMRL) serebral metabolik oranları, bu maddelerin AVD'si kullanılarak hesaplanabilir.<sup>37</sup>



Serebral metabolik parametrelerin hesaplanması için formüller:	metotlarıdır. Bu metodların avantajı, multipl, kantitatif ve simultane bölgesel ölçümler yapılabilir.
$CaO_2$ (ml/dl): $1.34 \times Hgb \times SaO_2 + 0.0031 \times paO_2$	$AVDO_2 \times \%100$
$CjvO_2$ (ml/dl): $1.34 \times Hgb \times SjvO_2 + 0.0031 \times pjvO_2$	Al (%) : $\frac{AVDO_2}{6 \times AVDG}$
$AVD0_2$ (ml/dl): $CaO_2 - CjvO_2$	$AVDL \times \%100$
$CMRO_2$ (ml/100gr/dk) : $\frac{AVD0_2 \times CBF(ml/100gr/dk)}{100}$	ANI(%): $\frac{2 \times AVDG - AVDL}{AVDO_2}$
$AVDG$ (ml/dl): $ArtGluc - JVGluc$	LOI : $\frac{AVDL}{AVDO_2}$
$CMRG$ (ml/100gr/dk) : $\frac{AVDG \times CBF(ml/100gr/dk)}{100}$	
$AVDL$ (ml/dl) : $Art Lact - JVLact$	
$CMRL$ (ml/100gr/dk) : $\frac{AVDL \times CBF (ml/100gr/dk)}{100}$	

CBF: serebral kan akımı,  $CaO_2$ : arteryel oksijen içeriği,  $CjvO_2$ : juguler venöz oksijen içeriği,  $SaO_2$ : arteryel oksijen saturasyonu,  $SjvO_2$ : juguler venöz oksijen saturasyonu, Hgb: Hemoglobin,  $PaO_2$ : arteryel  $pO_2$ ,  $PjvO_2$ : juguler venöz  $pO_2$ ,  $AVDO_2$ : arteryel-venöz oksijen farkı,  $CMRO_2$ : oksijenin serebral metabolik oranı,  $O_2ER$ : oksijen atılım oranı, ArtGluc: arteryel glukoz konsantrasyonu, JVGluc: juguler venöz glukoz konsantrasyonu, AVDG: arteriovenöz glukoz farkı, CMRG: glukozun serebral metabolik oranı, ArtLact: arteryel laktat konsantrasyonu, JVLact: juguler venöz laktat konsantrasyonu, AVDL: arteriovenöz laktat farkı, CMRL: laktatın serebral metabolik oranı, Al: aerobik indeks, ANI: Anaerobik indeks, LOI; Laktat - oksijen indeksi.

Serebral kan akımı ve metabolizma ölçümleri için deneysel ve insanlarda uygulanabilen teknikler mevcuttur. Serebral kan akımını problemler kullanarak tek noktadan ölçme metotları, Termal temizlenme, Hidrojen temizlenme, Helium temizlenme ve Laser-Doppler flovmetridir. Bunlar içinde en gelişmiş olan laser doppler flovmetrinin avantajı, beyin penetrasyonu yapmaksızın devamlı olarak monitörizasyon sağlayabilmesi, dezavantajı ise kafatasının açılma gerekliliğidir, simultane bölgesel ölçümler yapılamaz, süperfisiyel beyin alanlarında iyi sonuç verir. Birçok beyin bölgesinden serebral kan akımını simultane ölçüm yapan teknikler; Autoradiography, Microspheres, Intrakarotid Xenon-133 ün eksternal tespit bilmesidir, dezavantajı ise ancak deneysel kullanılabilmesi, devamlı ölçümlerin yapılamamasıdır.

Serebral kan akımının global olarak ölçüm metodu, Kety ve Schmidt arteriyel iç akım / venöz dış akım metodudur. Kety-Schmidt tekniğinde global serebral kan akımı ve çeşitli moleküllerin (oksijen, glukoz, laktat vb.) metabolik oranları, multipl ve kantitatif olarak ölçülebilir. Ana dezavantajı ise, bölgesel ölçümlerin yapılamaması, serebral ve ekstraserebral venler arasında çok sayıda anostomozların olması nedeniyle serebral venöz kan örneklemesinde zorlukların olmasıdır.<sup>38</sup>

Daha çok insanlarda da uygulanabilen, yeni metodlar ise Positron Emission Tomography (PET), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Magnetic Resonance Imaging (fMRI)'dir. PET ve SPECT'de radyofarmasötik maddeler kullanılır. PET çalışmalarında pozitron yayan izotoplar kullanılır. PET tetkikinde, izotoplar intravenöz yada inhalasyon şeklinde verilir ve sonuçlar 2 veya 3 boyutlu tomografi ile haritalandırılır, tipik olarak kullanılan izotoplar oksijen-15, karbon-11, nitrojen 13, florin-18'dir. fMRI'da ise gadolinyum yada diğer paramagnetik kontrast maddeler kullanılarak aynı ölçümler yapılabilir. SPECT'te ise "single photon radyasyonu" yayan radyofarmasötikler kullanılır. Bunlara örnekler ise xenon-133, iodine-123, tecnesyum -99m' dir. Bu teknikler ile serebral metabolizma, kan akımı ve volümü, oksijen kullanımının serebral metabolik oranı, nörotransmitter sentezi ölçülebilir.

## **2.8. Enflamasyon Patofizyolojisi**

Enflamatuar yanıtta immün sistemle beraber, trombin, kompleman (C) sistemi, sitokinler, nötrofiller, adezyon molekülleri ve diğer enflamasyon mediatörlerinin aktiflenmesi ve birbirleriyle etkileşimleri önemli rol oynarlar. Koagülasyon, kompleman, fibrinolitik sistem, kinin – kallikrein kaskadını içeren "Humoral amplifikasyon sistemi" olarak adlandırılan homeostazisin sağlanmasında temel olan bu sistemler zinciri, KPB sonrası gelişen sistemik enflamatuar yanıtın parçalarını oluşturmakta ve klinik uygulamada karşımıza whole body inflammatory response- tüm vücudu etkileyen enflamatuar yanıt olarak çıkmaktadır. Bu etkileşim sonucu oluşan; ekstrasellüler sıvı artışı, mikrovasküler permeabilite artışı, endotel hasarı, lökositoz, trombosit fonksiyon bozukluğu, koagülopati ve ateşle karakterize bu duruma "perfüzyon sonrası sendromu" adı verilir.<sup>39</sup>

### 2.8.1. Enflamatuar Yanıt

İmmun sistem vücuda etki eden dış faktörlere karşı iki temel savunma mekanizması geliştirmiştir. Bunlar doğal ve kazanılmış immunitedir.

Doğal immunité, immun sistemin uyarılmasına sebep olan uyarana karşı özelliği olmayan ve uyarının tekrarlaması durumunda şiddetinde değişme olmayan yanıtlar oluşturmaktadır. Doğal immunitenin komponentleri arasında kompleman sistem aktivasyonu, akut faz proteinlerinde artma, natural killer hücreler ve lizozimal enzim aktivasyonu sayılabilir ve bu çok çeşitli immun sistem sayesinde organizma kendini savunmaktadır.

Kazanılmış immunité yine doğal immunité gibi kardiyopulmoner bypass ile uyarılabilmekte ve şiddetli enflamatuar yanıtın oluşmasına neden olur. Kazanılmış 9 immunitenin özelliği ise T ve B lenfositler vasıtası ile oluşmasıdır. Uyarın ile ikinci kez karşılaşıldığında yanıt daha şiddetli bir şekilde ortaya çıkar. Kardiyopulmoner bypass tüm vücutta etkileri olan, yaygın bir enflamatuar yanıtı sebep olmaktadır.

#### 2.8.1.1. Enflamatuar Yanıt Hücreleri

**Endotel:** Endotel bugün günümüzde endokrin bir organ olarak kabul edilmektedir. Dinamik bir doku olan endotel; vazoaaktif maddelerin sekresyonunda ve düzenlenmesinde, lökosit adezyonunda görev alır. Endotel'in damar duvarı ile kan arasında antitrombojenik bir bariyer oluşturmasının yanında kardiovasküler hemostazisin sürdürülmesinde de önemli fonksiyonları vardır. Endotel bu işlevlerini; yüzey proteinleri ve lokal olarak salgıladığı "solubl faktörler"(endotel kaynaklı biyolojik aktif ajanlar) aracılığı ile yapmaktadır. Endotel'in bu işlevleri temel olarak vazodilatasyon ve vazokonstrüksiyondur. Endotel fiziksel uyarılara ileri derece hassastır, uyarınlar endotelde değişikliklere ve inflamatuar yanıtta artışa yol açar. Kardiyopulmoner bypass sırasında endotelial hücreler uyarılmaktadır, selektin adı verilen ve monositler ile nötrofillerin endotelial hücelere adezyonunu sağlayan sitokinlerin salınımıyla bu adı geçen hücelerin etkinliği artmaktadır. Ayrıca nitrik oksit sentaz aktivitesinin artış göstermesine bağlı olarak da kapiller permeabilite artışı, kemotaksi sonucu enflamatuar bölgeye toplanan şekilli elemanların sayısında artar. Nitrik oksit dışında endotelial hüceler son derece güçlü vasokonstrüksiyona yol açan Endotelin-1'i de salgırlar.<sup>26</sup>

**Nötrofiller:** Nötrofiller granülosit olarak da adlandırılan lökosit hücreleridir. Lökositlerin en sık bulunan tipleridir, toplam lökosit sayısının %70 ini oluşturan nötrofillerin yaşam süreleri çok kısadır(ortalama olarak bir günden az). Kemik iliğinde üretilen aktif fagositozlardır. Nötrofiller kardiyopulmoner bypass esnasında şiddetli olarak uyarılırlar.

Buna ek olarak sitotoksin etkinliğini potansiyalize ederek total vücut enflamatuvar yanıtının birçok tablosunu ortaya çıkarırlar.<sup>27</sup> (Nötrofil sayısı KPB başlangıcında hemodilüsyona bağlı olarak azalsada KPB süresince enflamatuvar yanıtı bağlı olarak artar.<sup>40</sup>

**Monositler:** Lökositlerin %7 sini oluştururlar, kemik iliğinde üretildikten sonra kan dolaşıma geçer ve dokulara ilerlerler. Dokularda bu monositler ayrı makrofaj türlerine olgunlaşırlar. Fagositik özellikli hücreler olup KPB sırasında aktive olmaktadır.

Salgılamış oldukları moleküller fagozom içerisinde tutulur, nitrik oksit salınımı yaparak oksijen metabolitleri ile etkileşime girerler.<sup>41</sup>

**Trombositler:** Hematopoezde görev alan kan pulçuklarıdır, platelet olarak da adlandırılan trombositlerin dolaşımdaki ömrü 9-10 gündür. Membranlarına bağlı lizozomlara sahip olup bunlardan asit hidrolaz sentezler ve salınımını sağlarlar. KPB esnasında trombin tarafından aktiflenerek KPB'a bağlı enflamatuvar yanıtın oluşumuna katkıda bulunurlar.

### 2.8.1.2. Enflamatuvar Mediatörler

Özellikle sitokinler ve anaflatoksinler olarak adlandırılan biyolojik aktif proteinler kardiyopulmoner bypass sonrası gelişen enflamatuvar sürece eşlik eden önemli araçlar olarak günümüzde halen araştırılmaktadır. Örneğin C3a, C4a ve C5a anaflatoksinleri, kapiller permeabilityyi artırır ve nötrofil ile monosit kemotaksisinde önemli rol oynarlar. KPB sırasında pulmoner damar rezistansının, ödemin ve ekstravasküler akciğer sıvısının artmasına ve nötrofil sekestrasyonuna yol açarlar. Diğer plazma protein sistemlerini de aktive etme özelliği bulunduğundan C3a en önemli anaflatoksinidir. Anaflatoksinler dışında bir diğer enflamatuvar mediatörde sitokinlerdir.<sup>42</sup>

## 2.9. Akut Faz Reaksiyonları

Akut faz cevabı, enflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Açık kalp ameliyatı sırasında gelişen akut faz reaksiyonu, kanın yabancı bir yüzey olan nonendotelize KPB hatlarına temasına, bu temasın süresine, cerrahi travmaya, iskemi reperfüzyona ve endotoksemi gibi birçok faktöre bağlı olarak gelişebilir.<sup>18</sup> Bilindiği gibi infeksiyon, hücre hasarı, iskemi ve enflamasyona bağlı olarak vücutta bazı proteinlerin üretiminde bir artış meydana gelir, çoğu karaciğer orjinli olan proteinlere akut faz proteinleri (akut faz reaktanları) denir. Akut faz proteinleri, pozitif ve negatif akut faz proteinleri olmak üzere ikiye ayrılır. CRP, alfa-1 antitripsin, ferritin, fibrinojen, seruloplasmin pozitif akut faz reaktanları olup enflamasyonla beraber serum değerlerinde artış gözlenir. Albumin, prealbumin ve transferrin de negatif akut faz reaktanlarıdır, bunların serum seviyeleri enflamasyonda azalmaktadır. Akut faz proteinleri tarafından gerçekleştirilen reaksiyonlara da akut faz yanıtı adı verilir.

Kardiyopulmoner bypassa bağlı gelişen akut faz reaksiyonlarından sorumlu faktörleri şu şekilde sıralayabiliriz;

**a. Kompleman sistemi aktivasyonu:** Kompleman sistemi bir canlıdan patojenlerin temizlenmesine yardım eden biyokimyasal bir kaskattır. İmmun sistemin önemli bir komponentidir, enflamatuvar sürecin düzenlenmesinde rol alır. Kompleman sistemin aktivasyonunda klasik ve alternatif olmak üzere iki major yol vardır.

Kompleman sisteminin alternatif yolla aktivasyonu sonucu “anaflatoksinler” denilen C3a, C5a fragmanlarının seviyelerinin yükseldiği bilinmektedir. C5 fragmanının aktivasyonu ile klasik ve alternatif yolda ortak inaktif C5b-9 kompleksi aktiflenir. Bu kompleks ise arasıdonik asit metabolizmasını aktifler ve bu yolla meydana gelen ürünler granülosit aktivasyonuna sebep olur. Tüm bu mekanizmalar lökosit aktivasyonuna ve oluşan metabolitlerin başta akciğerler ve çeşitli organlarda birikimiyle disfonksiyon gelişiminden sorumludur.

**b. Endotoksinler:** Kardiyopulmoner bypass sonrası kanda endotoksinin varlığı yapılmış olan çalışmalarla gösterilmiştir. Endotoksinler bakterilerin (gram-negatif) duvarındaki lipopolisakkaridin sistemik dolaşıma karışması ile oluşur. Lipopolisakkarit endotel hücrelerini ve IL-6 salınımını uyarabilir.<sup>43</sup>

**c. Kontakt Aktivasyon:** Ekstrakorporeal devrenin fizyolojik olmayan yüzeylerine kanın teması sonucu hücrel ve humoral mediyatörler kontakt protein

kaskadını aktive eder. Kontakt aktivasyon kaskadında 4 protein görev alır: Faktör XII (Hageman faktör), faktör XI, prekallikrein ve yüksek moleküler ağırlıklı kininojen (HMWK). Kan ekstrakorporeal devreye temas edince prekallikrein ve HMWK varlığında F XII aktif formuna döner (XIIa). FXIIa, FXI'yi aktive eder, intrinsek koagülasyon kaskadı süreci sonunda trombin oluşumu gerçekleşir, prekallikrein de kallikreine dönüşür. Kallikrein FXII. nin aktivasyonu artırır, HMWK. dan bradikinin oluşumunu artırır ve plazminojenin plazmine dönmesini sağlar.<sup>44</sup>

**d. İskemi:** Kardiyopulmoner bypass ve aorta kross-klempi myokardial hipoksi ve iskemiye oluşturarak proinflamatuvar mediatörleri artırabilir. İskeminin neticesinde salınan kompleman, histamin, endotoksin ve trombin kompleks mekanizmalar ile enflamatuar reaksiyonları şiddetlendirmektedir.

**e. Proinflamatuvar Mediatörler:** Hücrel immünite ve enflamasyon arasındaki bağlantıyı sağlama dışında, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan bağışıklık ve enflamatuar olayları düzenleyen, çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptidlerdir. Üzerinde halen birçok çalışma mevcut olmasına rağmen, günümüzde en iyi bilinen proinflamatuvar mediatörler sitokinlerdir.

Kardiyopulmoner bypassın sitokin salınımını indüklediği kabul gören bir görüştür.

## 2.10. Sitokinler

Hücrelerin birbirleriyle iletişimini sağlayan, immun sistem hücreleri tarafından salgılanan protein ve peptidlerin bir grubudur. Özellikle lenfatik sistemdeki matür lenfositler tarafından üretilirler. Sitokinlere başlangıçta, sadece lenfositler tarafından üretildikleri sanıldığından Lenfokin adı verilmiştir. Daha sonra monositlerin de bu faktörleri ürettiği anlaşılmış ve Monokin adı verilmiştir. Bugün bu mediatörlerin sadece lenfoid hücreler tarafından salgılanmadığı görülmüş ve Sitokin ismi kullanılmaya başlanmıştır. Sitokinlerin son yıllarda platelet<sup>45</sup> ve endotel hücrelerinden<sup>46</sup> de üretildikleri gösterilmiştir. Çoğu peptid ve glikoprotein yapıdadır. Günümüze değin 100'ün üzerinde sitokin tanımlanmıştır. Hücreler arası sinyal proteinleri olan sitokinler, lokal ve sistemik immün ve inflamatuvar cevap yanında hematopoez, yara iyileşmesi ve diğer biyolojik olayları düzenlerler. Sitokinler hedef hücrelerin spesifik yüzey reseptörlerine bağlanarak etki gösterirler. Salındıktan sonra uzak bölgelere giderek

oradaki hücrelere etki ettiklerinden, hormonlara benzerler. Ancak, farklı olarak özelleşmiş bezler tarafından salgılanmazlar, etkileri daha geniştir ve dış uyaranlara yanıt olarak salınırlar. Her sitokin belirli hücre grubundan uyarana yanıt olarak salınır. Hedef hücrelerin, fonksiyonunu, diferansiasyonunu, motilitesini ve büyümesini etkiler. Sitokin ya tek başına ya da diğer sitokinlerle koordine olarak salınır. Sitokinler diğer sitokin ve mediyatörlerin salınımını indükleyebilir ve biyolojik etki kaskadını başlatabilir.

Sitokinlerin bir kısmı interlökin olarak adlandırılır, bir kısmı ise bilinen isimleriyle anılmaktadır.

### **2.10.1. Sitokinlerin Genel Özellikleri**

Sitokinler çok geniş bir protein ailesi olmakla beraber bu moleküllerin birçok ortak özellikleri vardır. Sistemik veya lokal etki gösterirler. Bazıları klasik hormon davranışı gösterirler. En önemli etkilerinden biri de hücre proliferasyonunda rol almalarıdır. Moleküler düzeyde etki mekanizmaları halen araştırma konusu olmakla beraber, genel hatlarıyla sitokinlerin özelliklerini şu şekilde sıralayabiliriz;

1- Naturel ve spesifik immunitenin efektör fazında üretilirler ve bağışıklık, enflamatuvar yanıtların oluşmasını ve düzenlenmesini sağlarlar. Doğal bağışıklıkta mikrobik ürünler mononükleer fagositleri direkt olarak uyararak kendi sitokinlerini salgılatırlar. T hücrelerinden türeyen sitokinler yabancı antijenlerin özel olarak tanınmasına yanıt sonucu meydana gelirler.

2- Sitokin salınımı kısa, kendini sınırlayan bir olgudur. Genel olarak öncül moleküller olarak depolanmazlar ve sentezleri yeni gen transkripsiyonu ile başlatılır.

3- Sitokinler çeşitli hücreler tarafından üretilirler. Yani bu moleküllere toptan sitokin demek ve lenfokin ya da monokin gibi sellüler kökenlerini belirtmemek daha doğru olur.

4- Sitokinlerin aynı hücrede farklı bir çok etkileri vardır. Bazı etkiler aynı anda meydana gelirken, bazı etkiler farklı zaman aralıklarıyla oluşabilir (dakikalar, saatler, günler).

5- Sitokinler birbirlerinin fonksiyonlarını ve sentezini etkilerler.

6- Sitokinler hedef hücrelerin yüzeyindeki özel membran reseptörlerine bağlanarak etkilerini gösterirler.

7- Sitokinler birçok hedef hücrenin bölünmesini düzenlerler.

8- Sitokinlere verilen hücresel yanıtların çoğu yeni mRNA ve protein sentezini gerektirmektedir.

### **2.10.2. Sitokinlerin İşlevleri ve Sınıflandırılması**

Anaflatoksinler gibi bir diğer enflamatuar yanıt mediatörleri olan sitokinlerin doğal immuniteye eşlik ederek enflamasyonu tetikleyen İL-6 ve TNF- $\alpha$  tipi en iyi bilinenleri olup akut faz cevabının major mediatörleridir. Etki şekilleri son derece kompleks olup, herhangi bir stimulasyonu takiben izole sitokin aktivasyonu değil, bir sitokin kaskadının aktivasyonu söz konusudur. Karşılıklı etkileşerek ve feedback mekanizmalar ile birbirlerini indükleyebilirler. Hatta bazı tip sitokinler kendi salınımlarını dahi indükleyebilir. Ayrıca lenfosit aktivasyonu, büyümeyi düzenleme gibi fonksiyonlara sahip olan bu protein parçacıklarının lökosit büyümesine eşlik ettikleri üzerinde halen çalışmalar yapılmaktadır. Sitokinlerin tanımlanması ve karakterize edilmesi çeşitli isimlendirme ve sınıflandırma sistemine göre yapılmıştır. Bu sınıflandırma sitokinler arasındaki fonksiyonel benzerliklere etki mekanizmalarına dayanmaktadır. Sitokinleri genel etki mekanizmalarına göre 4 ana sınıfa ayırmak mümkündür.

#### **a. Doğal immuniteye aracılık eden sitokinler**

- Tip I interferonlar (INF)
- Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)
- İnterlökin 1 (İL-1)
- İnterlökin 6 (İL-6)
- Kemokinler

#### **b. Lenfosit aktivasyonu, büyüme ve diferansiyal düzenleyicileri**

- İnterlökin 2 (İL-2)
- İnterlökin 6 (İL-6)
- Transforming büyüme faktörü-beta (TGF beta)



### **c. İmmünite aracıyla enflamasyonu düzenleyenler**

- İnterferon gama
- Lenfotoksin
- İnterlökin 10 (İL-10)
- İnterlökin 5 (İL-5)
- İnterlökin 12 (İL-12)

### **d. İmmatür Lökosit büyümesine eşlik edenler**

- İnterlökin 3 (İL-3)
- Granulosit-makrofaj koloni simülator faktör (GM-CSF)
- Monosit-makrofaj koloni stimülator faktör (M-CSF)
- Granulosit koloni stimülator faktör (G-CSF)
- İnterlökin 7 (İL-7)
- İnterlökin 9 (İL-9)
- İnterlökin 11 (İL-11)

#### **2.10.2.1. Tümör Nekrotizan Faktör- $\alpha$**

Nonglikolize bir transmembran proteini olup, molekül ağırlığı 17 kD'dir. İki çeşit TNF vardır. Bunlar, genellikle aktif makrofajlardan salınan TNF- $\alpha$  (orijinal olarak kaşektin de denir) ile aktif T hücrelerinden salınan TNF- $\beta$  (Lenfotoksin) dir. Her iki tip aynı reseptörlere bağlanır ve de etkileri birbirinden farklıdır.<sup>47</sup>

İnflamatuvar cevabın indüksiyonunda olan temel görevine ek olarak, diğer sitokin yollarının indüksiyon ve salınımını sağlar. Ayrıca ateş, C reaktif protein, fibrinojen, serum amiloid A proteini gibi karaciğer kaynaklı plazma proteinlerinin üretimini tetikler. Mononükleer fagositler ve endotelin genel aktivasyonuna yol açar. TNF'nin biyolojik birçok etkisi tanımlanmıştır. Bunlar mikroplara karşı verilen inflamatuvar yanıtta aktif rol alma, inflamatuvar lökositleri özellikle nötrofilleri aktive etme, İL-6 ile sinerjik etki göstererek mononükleer fagositleri uyarma, nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini arttırmasıdır. Ayrıca enfeksiyon gelişimiyle endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir, vasküler endotel hücrelere etki ederek İL-1 ve İL-6'nın salınımını uyarır, kompleman faktör 3, haptoglobulin, CRP, Faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezinin arttırır. Damar endotelinin prokoagulan ve

antikoagulan aktiviteleri arasındaki dengeyi değiştirerek pıhtılaşma sistemini aktive etmesi TNF alfanın bilinen diğer etkisidir.

Son yıllarda yapılan birçok çalışmada TNF alfa'nın enflamasyon sürecine eşlik etmesi dışında birçok özel etkisi olduğu üzerinde durulmaktadır, bunlar:

- Myokard kasılabilirliğini azaltarak doku perfüzyonunu azaltır.
- Vasküler düz kasları gevşeterek kan basıncını ve doku perfüzyonunu azaltır.
- İnvasküler koagülasyona neden olarak doku perfüzyonunu azaltır.

#### **2.10.2.1.1. İnterlökin 6 (İL-6)**

İnterlökin-6 (IL-6) yaklaşık 26 kD'lık sitokin olup, mononükleer fagositler, damar endotel hücreleri, fibroblastlar ve epitel hücreler ile bazı aktive T hücreleri tarafından sentez edilirler.<sup>48</sup>

İL-6 geni 7. kromozomda lokalizedir. Birçok hücre üzerine etki gösteren bir sitokindir. Esas etkisi İL-1 ve TNF- ile sinerji içinde çalışarak

T hücrelerini stimüle etmek, akut faz cevabı başlatmak, hipotalamik ateş merkezini indüklemek, B hücre replikasyonunu, diferansiyonunu arttırmak, hematopoez ve trombopoezi desteklemektir. En iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. Hepatik akut faz cevabının en önemli indükleyicisidir. İL-6'nın enflamatuar yanıtta rol oynaması dışında bilinen birçok etkisi de mevcuttur bunlar:

- Fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositler tarafından sentezine neden olur.  
41,42

- B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar.
- Kemik iliği hemopoetik ana hücreleri için erken dönemde büyüme kofaktörü olarak etki gösterir.

İL-6 genellikle, KPB başladıktan 30 dk-2 saat sonra plazmada ortaya çıkar, 4-6 saat sonra pik yapar ve 3-5 gün plazmada kalır, akut faz proteinlerindeki yükselmeden önce plazmada görülür.

#### **2.10.2.1.2. IL-6'nın Biyolojik ve Klinik Özellikleri**

**a. İmmun Sistem Üzerindeki Etkileri:** Aktive olmuş B hücre dizisinin Ig salgılayabilmesini sağlar, ancak B hücrelerinin büyüme ve çoğalmasında etkili

olmamaktadır. Aktive olmamış T hücrelerinin aktivasyonu ve çoğalmasında IL-1 ile TNF'ye yardımcı bir faktördür. IL-6, uyarılmış T hücreleri ve timositlerde hem IL-2 üretimini arttırarak hem de IL-2 reseptörlerini aktive ederek, bazen de bu yoldan bağımsız olarak T lenfositlerin büyüme, çoğalma ve farklılaşmasında rol oynar. Bu özellikleriyle IL-6 hem humoral hem de hücrel konak savunmasında önemli bir mediatördür. TNF ile IL-1 ve IL-6 antitümöral etki yapar.

**b. Hematopoez Üzerindeki Etkileri:** IL-6 hematopoetik sistem hücrelerini Go fazında iken aktive etmektedir. Aynı zamanda bir nötrofil aktivatörüdür ve diğer sitokinlerle kemik iliği kök hücre matürasyonunu destekler. Örneğin, multipotent progenitörlerin IL-3'e olan eğilimini arttırarak multipotent kök hücre kolonilerinin oluşumunu hızlandırır. Trombopoetik faktör olarak IL-6, megakaryositlerin olgunlaşmasını uyarır. Farelerde ise M1 akut lösemi hücrelerinin makrofajlara dönüşümünü sağladığı gösterilmiştir.

**c. Akut Faz Reaksiyonları Üzerindeki Etkileri:** Akut faz cevabı, inflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur.

Hepatositlerden akut faz proteinlerinin sentezi IL-6, IL-1 ve TNF gibi bazı sitokinler tarafından düzenlenir. Her üç sitokin aktive monositlerden koordine olarak salınabilir ve biri diğerini etkileyebilir. Örneğin, IL-1 veya TNF IL-6'nın, TNF IL-1'in, IL-1 kendisinin salınımını etkileyebilir. IL-6 ise IL-1 ve TNF'nin yapımını etkilemez, ancak aktive makrofajlardan salınımlarını suprese eder. Bu üç sitokin kan yoluyla uzak bölgelere giderek akut faz cevabını oluşturur. IL-6 hepatik protein sentezinin, dolayısıyla da CRP'nin major indükleyicisidir. IL-6 fibrinojen,  $\alpha$ -1 asit glikoprotein,  $\alpha$ -1 antitripsin, haptogloblin,  $\alpha$ -1 kimotripsin, C3, serum amiloid A ve CRP'nin yapımını uyarırken, prealbumin, albumin ve transferrin gibi proteinlerin yapımını engeller. Akut faz proteinlerine ait genlerin düzenlenmesinde sitokinler, kortikosteroidlere gereksinim duyarlar.<sup>49</sup>

#### **2.10.2.2. 1 IL 8**

Ekstravazasyondan sonra, zedelene bölgeye doğru lökosit emigrasyonu başlar. Bu olay, kemotaksis (hedefe yönelme) olarak adlandırılır. Hem ekzojen ve hem de endojen maddeler lökositler için, kemotaktik ajan olabilir. Özellikle bunlar; bakteriyel ürünler ve (kompleman sistem komponentleri (C5a), bazı araşidonik asit metabolizma

ürünleri (prostaglandin, lökotrien) ve sitokinler (interlökin-8) gibi, bazı kimyasal medyatörlerdir.

Son yıllarda lökositler ve fibroblastlar için kemotaktik aktivitesi olan yeni bir sitokin ailesi tanımlanmıştır. Bu kemotaktik sitokinler kemokinler olarak adlandırılmış olup moleküler ağırlıkları 8000 ile 16000 arasında değişir. % 20-50 aminoasit dizisi ile birbirlerine benzerler. 7-transmembran reseptörlerine bağlanarak, 10<sup>-8</sup>-10<sup>-11</sup>M konsantrasyonda aktive olurlar. IL-8' de bu kemokin ailesinin bir üyesidir.<sup>51</sup>

### **2.10.2.3. 2 IL 8 ve Kemokinlerin Özellikleri**

Kemokinler çeşitli hücreler tarafından üretilirler. Bu hücreler aktive monosit-makrofaj ve endotel hücreleridirler ve çeşitli hücre tipi kombinasyonları için kemotaktiktirler. Miktar olarak oldukça fazla üretilirler. Bu proteinler için henüz tek tip bir isimlendirme sistemi oluşturulamamıştır, yaptıkları işe yönelik isim alırlar. IL-8' in kaynağı monositler, makrofajlar, fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleridir. Kemokinler hedef hücrelerin dominant olarak büyümelerinden ziyade fonksiyonlarını etkiler. Doku yaralanması ve inflamasyonu olan yerlere spesifik tipte hücrelerin göçünde önemli rol oynar. IL-8 'in hedef hücreleri ise nötrofillerle T hücreleridir. Nötrofillerin mobilizasyonunu, aktivasyonunu ve degranulasyonunu sağlar, angiogenezde rolü vardır.<sup>51</sup>

### **2.10.2.4. 3 IL-8'in Biyolojik ve Klinik Özellikleri**

**a. Anjiogenezdaki rolü:** IL-8 kobayda korneal neovaskülarizasyon modelinde endotel hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ederek yeni kan damarları oluşumunu uyarmaktadır. Bu da organogenez yara iyileşmesi, tümör büyümesi, metastazlarda etkilerinin olabileceği yönünde fikirler oluşturmaktadır.<sup>52</sup>

**b. İmmun sistem üzerindeki etkileri:** Primer olarak mononükleer fagositlerden, endotelial ve epitelyal hücrelerden kaynaklanan IL-8, aynı zamanda T hücreleri, eozinofiller, nötrofiller, fibroblastlar, keratinositler, hepatositler ve kondrositlerden de salgılanabilir. IL-8 sentezi lipopolisakkaritler, IL-1, TNF ve virüsler tarafından da aktive olabilir. IL-8 nötrofiller için en potent kemotaktiklerden biridir. Aynı zamanda polimorfonükleer nötrofillerin degranulasyonunu (özellikle solunum yollarında) ve CD11b/CD18 ile endotel hücrelerine adezyonunu sağlar.

**c. Akut faz reaksiyonu ve inflamatuvar yanıt üzerindeki etkileri:** İnflamatuvar yanıtta diğer kemotaktiklerle karşılaştırıldığında IL-8 daha geç ortaya çıkar. Örneğin LTB4 hücre aktivasyonunda dakikalar içinde ortaya çıkıp, 3 saatte pik yaparken konsantrasyonu azalmaya başladığında IL-8 yeni sentezlenerek sekrete edilir ve salgılanması 24 saat sürer.<sup>52</sup> IL-8 ve diğer alfa kemokinler inflamatuvar reaksiyonu ve ağır travması olan hastaların kanında bulunmuş ve inflamasyon bölgesinde; romatoid artritte sinovyal sıvıda, psöriatik deride ve septik şoklu hastaların dolaşımında tesbit edilmiştir. Bu yüzden alfa kemokinler akutinflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynayıcı olarak pyojenik olmamaları ve akut faz reaktanlarını indüklememelerine rağmen görülmektedirler.

### **2.11. Prokalsitonin**

Prokalsitonin (PCT) moleküler olarak yaklaşık 13 kDa olan, 116 aminoasid içeren bir polipeptiddir.<sup>53</sup> Bu hormon, tiroid bezinde üretilen ve 32 aminoasid içeren kalsitoninin prekürsörü olarak ilk kez 1989 yılında Ghillani ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Aktif kalsitonin, tiroid bezinin C hücrelerinde spesifik proteolitik enzimler aracılığı ile Prokalsitoninden üretilir. PCT ve kalsitonin sentezi preprokalsitonin adı verilen 141 aminoasid içeren peptidin tanskripsiyonu ile başlamaktadır. Bu protein bir sinyal dizisi (1-25. aminoasidler), prokalsitoninin N-terminal bölgesi (N-ProCT), kalsitonin dizisi ve katakalsin adı verilen PCT'nin C-terminal bölgesini içermektedir.<sup>54</sup>

**Prokalsitoninin Klinik Kullanımı:** Pek çok klinik çalışma, PCT'nin çeşitli tıbbi durumların tanısı ve terapötik yaklaşımındaki yararlarını göstermiştir. PCT'nin klinik yararlanımının kanıtlandığı durumlar şunlardır.

#### **Dahili Bilimler:**

- Sepsisin erken ve güvenilir tanısında ve sepsis ciddiyetinin değerlendirilmesi,
- Akut pankreatitte infeksiyon ile steril nekrozun ayırıcı tanısında ve biliyer pankreatiti toksik etyolojiden erken dönemde ayırt etmede,
- Nedeni bilinmeyen ateşin infeksiyöz etyolojisinin belirlenmesinde,

- Otoimmün hastalıklarda; viral infeksiyon veya akut bakteriyel infeksiyondan ayırt etmede,
- Akut respiratuar distres sendromunda infeksiyöz ile noninfeksiyöz etyolojiyi ayırt etmede kullanılır.

### **Hematoloji ve Onkoloji:**

- İmmünoşüprese hastaların takibinde,
- Kemoterapi sonrasında nötropenik hastaların takibinde,
- Onkoloji hastalarında tümör lizisi veya kemoterapinin indüklediği ateş ile infeksiyöz etyolojilerin ayırıcı tanısında,
- Viral ve bakteriyel infeksiyonların ayırımında kullanılır.

### **Transplantasyon:**

- Akut organ reddi veya viral infeksiyonu, bakteriyel infeksiyondan ayırt etmede,
- Transplantasyon öncesi akut bakteriyel infeksiyonun dışlanmasında kullanılır.

### **Pediyatri:**

- Akut menenjitte bakteriyel ve viral etyolojilerin ayırımında,
- Yenidoğan ve sütçocuklarındaki akut ateşli durumunda sistemik bakteriyel infeksiyon veya sepsis oluşumunu nonseptik hastalıklardan ayırt etmede kullanılır.

### **Cerrahi ve Yoğun Bakım Ünitesi:**

- Postoperatif bakteriyel veya septik infeksiyöz komplikasyonların erken göstergesi olarak,
- Enfeksiyon odağının cerrahi eliminasyonu sonrası tedavi başarısının takibinde,
- Peritonitte, anastomoz kaçağında ve nonspesifik abdominal semptomların varlığında hastalık seyrinin takibinde,
- Sepsisin hızlı tanısında ve sepsis riski altındaki hastaların takibinde,
- Sistemik inflamasyon veya sepsis tanısı alan hastalarda, hastalığın seyri ve tedavisinin takibinde kullanılır.

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1. Gereç

Bu açık, prospektif, randomize çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında 2011-2012 yıllarında açık kalp cerrahisi uygulanan 40 pediatrik hasta alındı. Hastaların yaşları grup 1’de ortalama 48 aylık, grup 2’de 51 aylık, grup 1’de K/E oranı 13/7, grup 2’de 11/9 olarak seçildi. Hastaları eleme acil ameliyat, KPB olmadan yapılan kardiyak ameliyat ve derin hipotermik sirkulatuar arrest uygulanan hastalar çalışma dışı bırakıldı..

#### 3.2. Yöntem

Çalışmaya alınan hastalar KPB sırasında pompa akım hızı 2,4 L/m<sup>2</sup> olanlar normal akım (Grup I) ve pompa akım hızı 2,8 L/m<sup>2</sup> yüksek akım -düşük rezistanslı(Grup II) olmak üzere ikiye ayrıldı. Grup I ve grup II’de akımın sabit kalması şartı ile basınçları 35 mmHg değerinde tutulmaya çalışıldı. Gruplardaki hastalarda kan basınçları 35 mmHg’yi geçtiğinde önceden tanımlanan kan basınç değerine vazodilatatör ilaçlar (nitrogliserin veya sodyum nitroprusid) kullanılarak hedeflenen basınçta tutuldu. Hastalar hafif hipotermi (32°C-35°C) olacak şekilde soğutuldu. Hastalardan, anestezi induksiyonundan sonra, cilt insizyonundan önce ( Dönem I ), aortik kross klemp’ in 20. Dakikası ( Dönem II ), 40. Dakikası ( Dönem III ), 60. Dakikası ( Dönem IV ) ve kardiyopulmoner by pass durdurulduktan 10 dakika sonra ( Dönem V ) arteryel ve juguler-santral venöz kan örneklerinden glukoz, laktat, kan gazı parametreleri bakıldı. Ayrıca venöz kan örneklerinden immünolojik parametrelere interlökin 6 ( IL 6 ), interlökin 8 ( IL8 ), prokalsitonin (PCT ) dönem I, dönem V ve operasyondan 24 saat sonra ( Dönem VI ) bakıldı. Arter kan örnekleri arteryel hattan alındı. Venöz kan örnekleri intraoperatif vena cava superior (SVC)’den internal juguler vene gönderilen katater ile alındı. Parametrelerin Grup I arter- ven değerleri, Grup I arter -ven değerleri ile gruplar arasındaki değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Çalışmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken verilerin istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümlerin (cinsiyet, operasyon tipi gibi) sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümlerse (yaş, kilo, toplam pompa süresi gibi) ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum -

maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Farklı zamanlarda aynı bireylerin sürekli ölçümlerinin zaman içindeki değişimini karşılaştırmada Tekrarlı ölçümler analizi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ölçümleri iki grup arasında karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi ( $p=0,05$ ) olarak alındı.



## 4. BULGULAR

Grup I'de normal akım uygulanan 20 hastanın K/E oranı 13/7 idi. Yüksek akım uygulanan Grup II'de K/E oranı 11/9 idi. Hastaların grup I'de yaş ortalaması 48 ay, grup II'de 51 ay idi. BSA grup I'de ort. 0,617 m<sup>2</sup>, grup II'de 0,618 m<sup>2</sup> idi. Kros klemp süreleri ise grup I'de 44 dk, grup II'de ise 45,4 dk idi. Bu veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p<0,05).

**Tablo 1. Grupların Cinsiyet, Yaş, BSA, Kros Klemp ve Total Perfüzyon Süreleri**

	K/E	Yaş (ay)	BSA m <sup>2</sup>	Kross klemp (dk)	Total perfüzyon (dk)
Grup I	13/7	48	0.617	44dk	95dk
Grup II	11/9	51	0.618	45.4dk	86dk

Kan glukozunun grup I ve grup II'de dönem I, dönem II, dönem III, dönem IV, dönem V de arter ve ven değerleri Tablo 2'de belirtildi. Verilerin hem grup içerisinde arter ve ven değerleri arasında, hem de gruplar arasında istatistiksel olarak analizi yapıldı. Her iki grupta da kan glukoz düzeyi operasyon boyunca artma eğiliminde idi. Yapılan istatistiksel analizde grup I'de başlangıç kan glukoz düzeyinin arter ve ven değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0.05). Gruplar arasında ise kan glukoz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

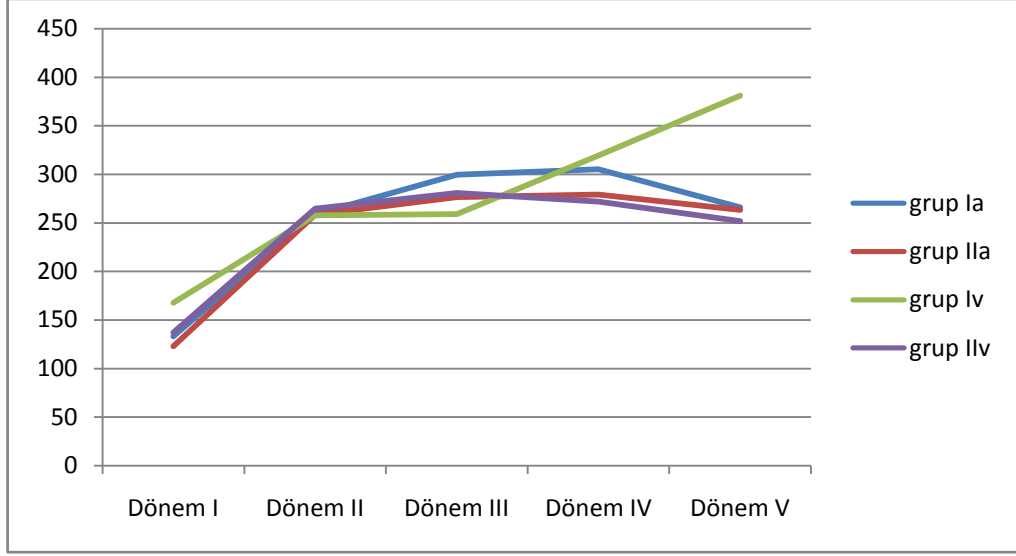
**Tablo 2. Kan Glukoz Düzeylerinin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması**

GRUP	Grup I					Grup II					p
Kan Glukozu	ort	SS	Medyan	AS	ÜS	Ort	SS	Medyan	AS	ÜS	
Arter											
Dönem I	133,05*	51,12	112,5	84	300	122,70	38,84	116,5	53	190	0,878
Dönem II	258,65	60,97	280,5	153	375	258,60	53,91	262,5	185	327	0,965
Dönem III	299,63	78,96	307	128	404	276,75	40,71	281	219	327	0,396
Dönem IV	305,25	82,90	306	162	441	279,25	61,72	261,5	226	368	0,508
Dönem V	265,85	73,96	282,5	152	391	263,40	48,53	264	207	352	0,843
Ven											
Dönem I	167,80*	92,56	136	40	393	137,10	30,59	135	95	186	0,660
Dönem II	257,87	101,66	281	7,35	421	264,50	56,03	264	187	352	0,912
Dönem III	259,02	111,40	296	7,36	412	280,75	34,02	289,5	215	326	0,791
Dönem IV	319,38	86,29	333,5	126	469	272,00	45,92	264,5	230	329	0,186
Dönem V	381,05	459,12	304	124	2299	251,80	48,29	249	200	363	0,262

\*p<0,05 grup 1'de arter ve ven karşılaştırması

\*\*p<0,05 grup 2'de arter ve ven karşılaştırması

Ort: ortalama, SS: standart sapma, AS: alt sınır, ÜS: üst sınır



**Şekil 1. Kan Glukoz değerlerinin gruplarda dağılımı**

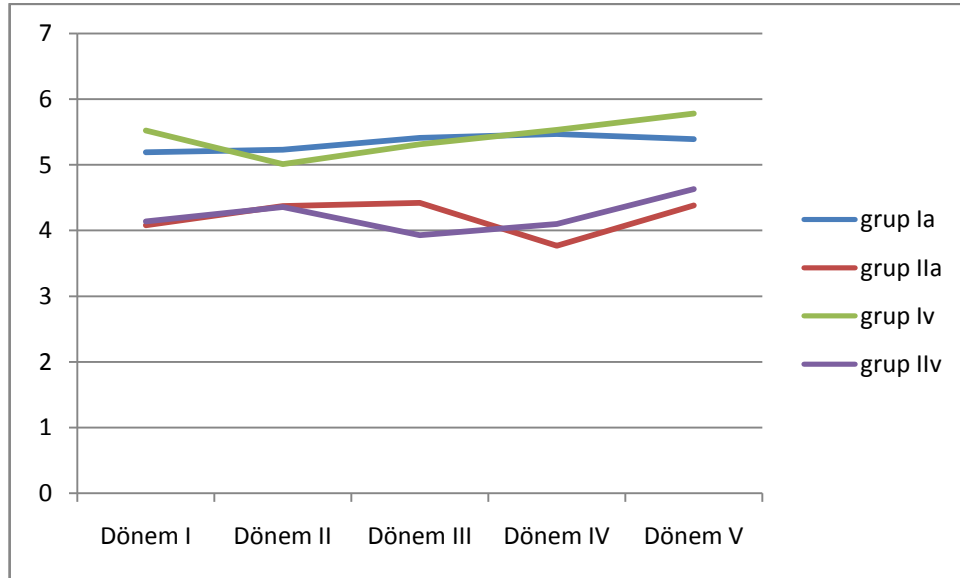
Kan laktat düzeyi grup I ve grup II’de dönem I, dönem II, dönem III, dönem IV, dönem V de arter ve ven değerleri Tablo 3’de belirtildi. Verilerin hem grup içerisinde arter ve ven değerleri arasında, hem de gruplar arasında istatistiksel olarak analizi yapıldı. Grup I başlangıç döneminde arter kan laktat düzeyi 5,19 dönem V de arter laktat düzeyi 5,39 idi. Grup II’de arter laktat oranı dönem I de 4,08 iken dönem V de 4,38 idi. Dönem IV de bakılan arter ve ven kan laktat düzeyleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Grup II’de ise dönem IV ve dönem V de ölçülen laktat düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Gruplar arasında laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p > 0,05$ ).

**Tablo 3. Kan Laktat Düzeyinin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması**

GRUP	Grup I					Grup II					p
Kan Laktatı	Ort	SS	Medyan	AS	US	Ort	SS	Medyan	AS	US	
<b>Arter</b>											
Dönem I	5,19	1,72	5	3	8,4	4,08	1,69	3,8	2,3	7,6	0,073
Dönem II	5,23	1,59	4,95	2,9	8,2	4,37	1,53	4,3	2,4	7,9	0,164
Dönem III	5,41	1,70	5,3	3,1	8,5	4,42	1,45	4,3	2,7	7,34	0,140
Dönem IV	5,47	2,04	4,8	2,2	10,8	3,77	0,90	3,7	2,9	4,7	0,080
Dönem V	5,39	2,56	4,65	2,6	14	4,38	1,95	4,3	1,7	8,3	0,288
<b>Ven</b>											
Dönem I	5,52	2,13	5,3	3	10	4,14	1,34	4	2,4	6,6	0,099
Dönem II	5,01	1,60	4,9	2	8,2	4,36	1,74	4,3	2,5	8,5	0,194
Dönem III	5,31	1,67	5,3	3	8,9	3,93	0,87	4,2	2,7	4,9	0,037
Dönem IV	5,53*	2,09	4,7	2,5	10,6	4,10**	0,85	4	3,3	5	0,263
Dönem V	5,78	3,36	4,3	2,8	17	4,63**	1,85	4,2	2,6	8,6	0,423

\*p<0,05 grup 1'de arter ve ven karşılaştırması

\*\*p<0,05 grup 2'de arter ve ven karşılaştırması



**Şekil 2. Kan laktat düzeyinin gruplarda dağılımı**

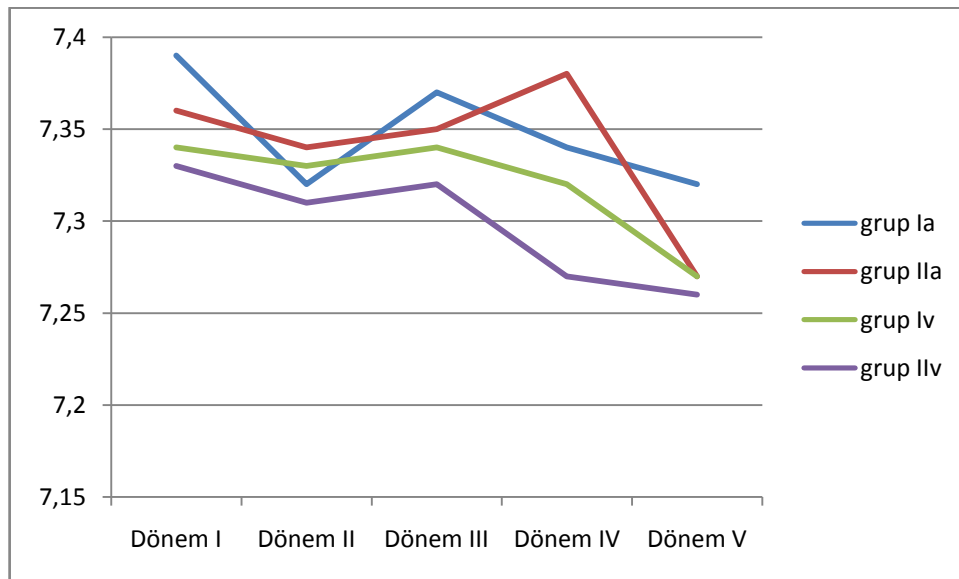
Kan pH grup I’de dönem I de arter kanında 7,39, venöz kanda 7,34 idi. Dönem V de arter kanında 7,32, venöz kanda 7,27 idi (Tablo 4). Grup II’de dönem I de arter kanında 7,36, venöz kanda 7,33 idi. Dönem V de ise arter kanında 7,27, venöz kanda 7,29 idi. Grup I’de dönem I, dönem III ve dönem V de arter ve venöz pH arasında fark istatistiksel olarak anlamlı idi. Grup II’de ise dönem II, dönem III arter ve venöz kanda ölçülen pH değerleri istatistiksel olarak anlamlı idi. Gruplar arasında ise ölçülen pH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 4. Kan pH’sının Grup I ve Grup II’de Karşılaştırılması**

GRUP	Grup I					Grup II					P
pH	Ort	SS	Medyan	AS	US	Ort	SS	Medyan	AS	US	
<b>Arter</b>											
Dönem I	7,39*	0,06	7,39	7,3	7,5	7,36	0,12	7,36	7,19	7,52	0,671
Dönem II	7,32	0,05	7,315	7,24	7,4	7,34	0,06	7,35	7,2	7,4	0,266
Dönem III	7,37*	0,08	7,36	7,28	7,63	7,35**	0,02	7,35	7,32	7,39	0,977
Dönem IV	7,34	0,05	7,325	7,27	7,45	7,38**	0,05	7,35	7,35	7,43	0,218
Dönem V	7,32*	0,07	7,31	7,2	7,4	7,27	0,10	7,3	7,1	7,39	0,395
<b>Ven</b>											
Dönem I	7,34*	0,07	7,335	7,2	7,45	7,33	0,10	7,31	7,15	7,47	0,759
Dönem II	7,33	0,06	7,335	7,23	7,48	7,31	0,08	7,33	7,1	7,4	0,570
Dönem III	7,34*	0,08	7,33	7,24	7,58	7,32	0,04	7,31	7,28	7,39	0,338
Dönem IV	7,32	0,05	7,32	7,23	7,45	7,27	0,08	7,26	7,2	7,36	0,310
Dönem V	7,27*	0,09	7,25	7,1	7,51	7,26	0,07	7,29	7,1	7,32	0,795

\* $p<0,05$  grup 1’de arter ve ven karşılaştırması

\*\* $p<0,05$  grup 2’de arter ve ven karşılaştırması



**Şekil 3. Kan pH’sının gruplar arasında dağılımı**

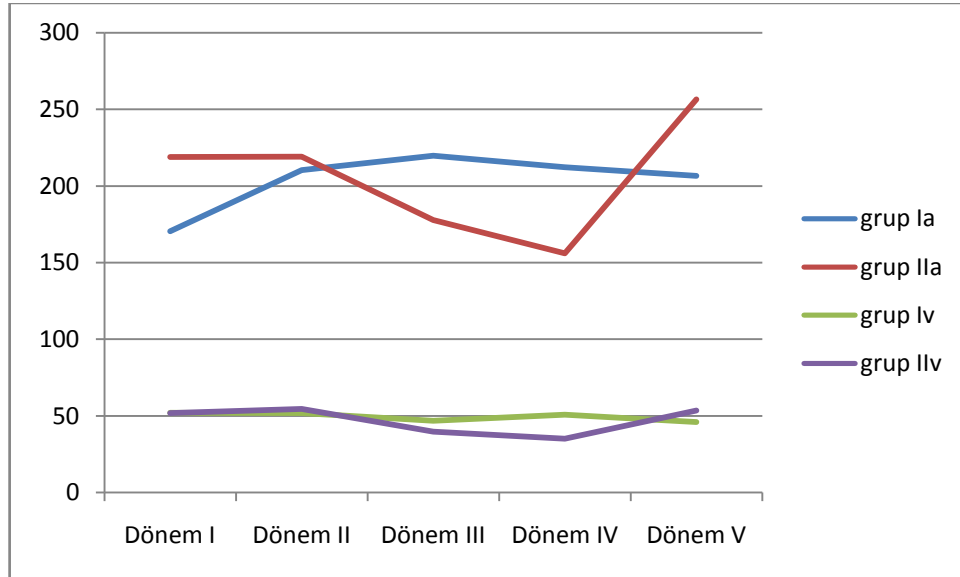
PaO<sub>2</sub> düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Her iki grupta da tüm zamanlarda arteryel kandaki PaO<sub>2</sub> düzeyi venöz kana göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p<0,05).

**Tablo 5. PaO<sub>2</sub>'nin Grup 1 ve Grup 2'de Karşılaştırılması**

GRUP	Grup I					Grup II					p
PaO <sub>2</sub>	Ort	SS	Medyan	AS	US	Ort	SS	Medyan	AS	US	
<b>Arter</b>											
Dönem I	170,51	126,94	160,95	40,9	534	218,88	84,42	176,3	140	399	0,144
Dönem II	210,40	62,38	194	116	326	219,03	94,14	197	145	453,3	0,887
Dönem III	219,68	95,70	209	40	480	177,86	41,88	175	116	240	0,156
Dönem IV	212,25	75,10	223,5	100	368	156,07	26,17	143	139	186,2	0,263
Dönem V	206,55	148,06	158,25	55,5	534	256,47	124,08	248,7	118,8	486	0,203
<b>Ven</b>											
Dönem I	52,03	30,33	44,85	18,3	167	51,78	11,39	47,9	40,9	76,6	0,220
Dönem II	51,79	12,39	49,85	32	80	44,51	8,03	41,8	34,5	58	0,131
Dönem III	46,82	11,33	42,7	29,9	74	39,61	5,93	38,4	31	48	0,165
Dönem IV	50,71	14,46	48,5	28	78,7	35,10	13,21	33,1	23	49,2	0,117
Dönem V	46,10	10,85	43,2	27,7	73	53,51	11,80	52,2	41	77	0,066

\*p<0,05 grup 1'de arter ve ven karşılaştırması

\*\*p<0,05 grup 2'de arter ve ven karşılaştırması



**Şekil 4. PaO<sub>2</sub> gruplar arasında dağılımı**

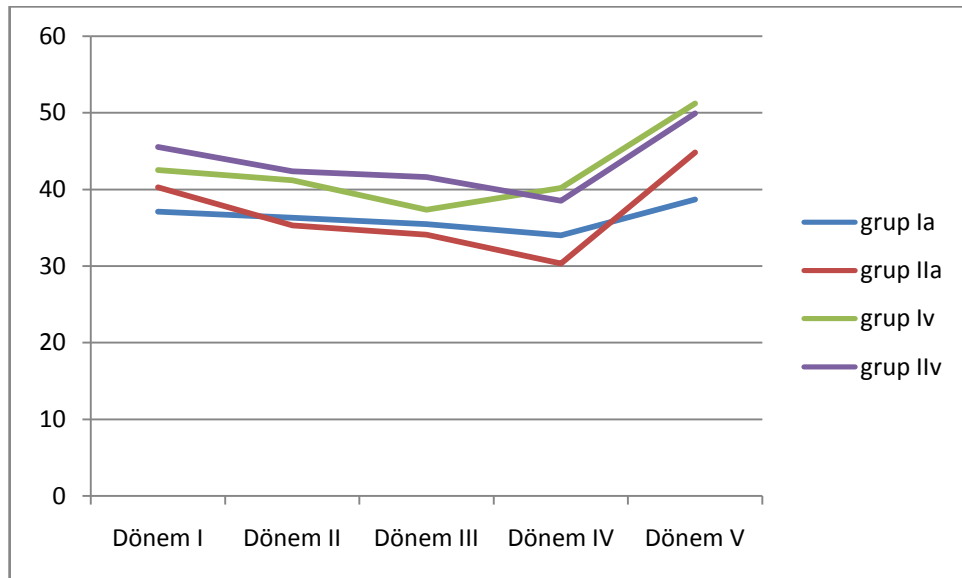
Grup I'de PaCO<sub>2</sub>'nin arter ve ven değerleri arasındaki fark dönem I, dönem II, dönem IV ve dönem V de istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 6). Grup II'de ise dönem II, dönem III de arter-ven PaCO<sub>2</sub> düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında ise PaCO<sub>2</sub> düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

**Tablo 6. PaCO<sub>2</sub>'nin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması**

Grup	Grup I					Grup II					p
pCO <sub>2</sub>	Ort	SS	Medyan	AS	US	Ort	SS	Medyan	AS	US	
<b>Arter</b>											
Dönem I	37,09*	8,94	37,95	22,3	60	40,27	16,77	34,4	20,7	69,6	0,814
Dönem II	36,29*	3,84	36,95	30	42	35,28**	4,27	36,6	26,9	40	0,723
Dönem III	35,45	4,77	35	27,3	47	34,09**	2,71	33,6	31	38	0,506
Dönem IV	33,99*	4,41	33,95	28	41,9	30,33	2,58	29,9	28	33,1	0,179
Dönem V	38,67*	8,62	38,25	24	56,9	44,82	12,29	38,4	30	66,2	0,258
<b>Ven</b>											
Dönem I	42,52*	7,32	44,2	29	57	45,52	13,57	42	29,2	78,8	0,944
Dönem II	41,17*	6,32	40,7	25,9	54	42,36	9,19	40,6	34,6	65,3	0,706
Dönem III	37,34	5,64	38,8	27,2	45,5	41,60	4,30	42	34,2	47	0,105
Dönem IV	40,19*	5,79	40,55	28	48	38,50	3,12	39,5	35	41	0,401
Dönem V	51,22*	12,82	49,15	33	97,4	49,91	10,52	48,7	36	69,5	0,962

\*p<0,05 grup 1'de arter ve ven karşılaştırması

\*\*p<0,05 grup 2'de arter ve ven karşılaştırması



**Şekil 5. pCO<sub>2</sub> gruplar arasında dağılımı**

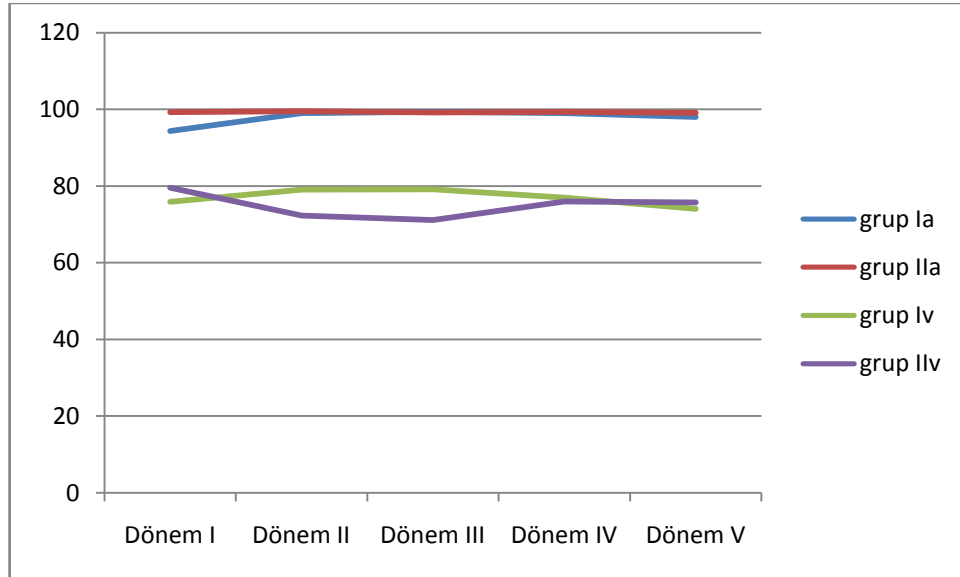
StO<sub>2</sub> düzeyleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Her iki grupta da tüm zamanlarda arteriyel kanda StO<sub>2</sub> düzeyi venöz kana göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p<0,05).

**Tablo 7. StO<sub>2</sub>'nin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması**

Grup	Grup I					Grup II					p
stO <sub>2</sub>	Ort	SS	Medyan	AS	US	Ort	SS	Medyan	AS	US	
<b>Arter</b>											
Dönem I	94,36	12,30	99	46,6	100	99,30	0,44	99,4	98,5	99,8	0,420
Dönem II	98,97	1,28	99,1	93,9	100	99,52	0,46	99,7	99	100	0,111
Dönem III	99,33	0,60	99,6	97,9	99,9	99,21	1,52	99,7	95,8	100	0,253
Dönem IV	99,01	1,04	99	96,5	100	99,37	0,32	99,5	99	99,6	0,909
Dönem V	98,00	2,75	99,3	90	100	99,09	0,69	99,1	97,5	99,9	0,981
<b>Ven</b>											
Dönem I	75,92*	13,06	76,5	34,8	99,4	79,53**	6,46	81,3	68	89,5	0,396
Dönem II	79,06*	8,07	78,75	68	98,7	72,24**	7,03	74,9	60,5	80,5	0,069
Dönem III	79,13*	8,79	78,7	65	98	71,10**	13,90	67,9	50	90,2	0,165
Dönem IV	76,95*	7,00	76,2	64	89,2	75,90**	5,11	78,8	70	78,9	1,000
Dönem V	74,09*	10,51	74	58	90	78,68**	8,60	82,6	67,3	88	0,278

\*p<0,05 grup 1'de arter ve ven karşılaştırması

\*\*p<0,05 grup 2'de arter ve ven karşılaştırması



**Şekil 6. StO<sub>2</sub> gruplar arasında dağılımı**

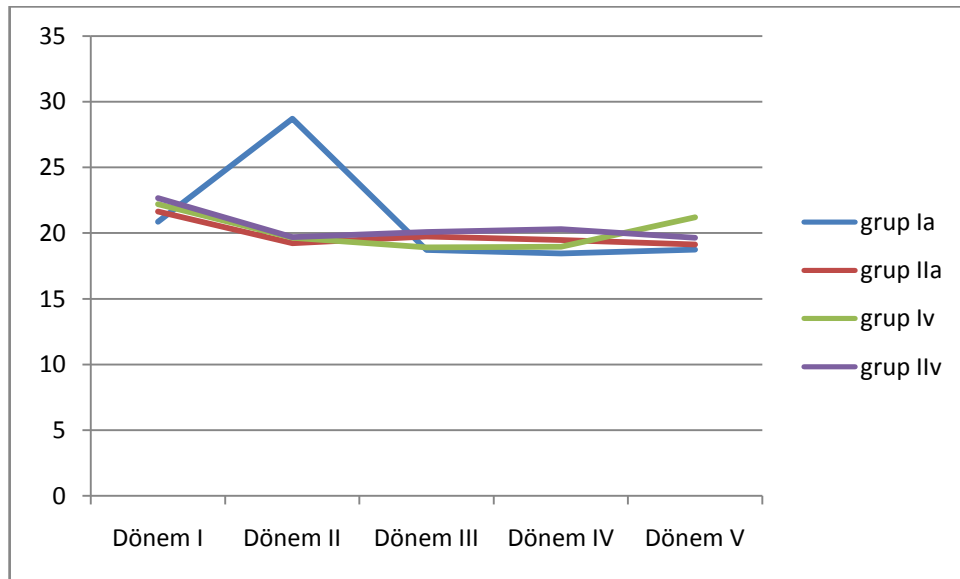
HCO<sub>3</sub> düzeyi grup I'de arteryel kanda dönem I de 20,87, venöz kanda 22,20, dönem V de ise arteryel kanda 18,75, venöz kanda 21,21 idi (Tablo 8). Grup II'de ise arteryel kanda dönem I de 21,63, venöz kanda 22,67, dönem V de ise arteryel kanda 19,12, venöz kanda 19,63 idi. grup I'de dönem V de arter ve ven düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı iken, Grup II'de dönem I, dönem II, dönem III arter ve ven düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlı değildi (p>0,05).

**Tablo 8. HCO<sub>3</sub> Düzeyinin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması**

Grup	Grup I					Grup II					p
HCO <sub>3</sub>	Ort	SS	Medyan	AS	US	Ort	SS	Medyan	AS	US	
<b>Arter</b>											
Dönem I	20,87	2,12	20,85	17,1	25	21,63**	1,33	21,5	19,7	24	0,288
Dönem II	28,71	42,48	19,25	15	209	19,22**	1,36	19,9	16,7	20,7	0,869
Dönem III	18,73	1,80	18,9	14,2	21,4	19,73**	1,02	20,1	18	20,9	0,131
Dönem IV	18,46	1,49	18,7	15,1	20,9	19,47**	1,39	19,1	18,3	21	0,288
Dönem V	18,75*	1,97	18,95	14,9	23,1	19,12	2,67	18	16,4	24,2	0,981
<b>Ven</b>											
Dönem I	22,20	2,93	21,95	17,4	29,6	22,67	1,50	23,1	20,3	24,7	0,588
Dönem II	19,64	2,50	19,5	14	23,7	19,67	0,94	20,2	18,4	20,6	0,724
Dönem III	18,92	2,24	19	14,1	23,8	20,07	0,79	20,4	19	21	0,077
Dönem IV	18,97	2,95	19	13,4	26,5	20,30	1,57	21	18,5	21,4	0,218
Dönem V	21,21*	3,97	20,2	17,4	34	19,63	2,08	20	16	22,6	0,509

\*p<0,05 grup 1'de arter ve ven karşılaştırması

\*\*p<0,05 grup 2'de arter ve ven karşılaştırması



**Şekil 7. HCO<sub>3</sub> gruplar arasında dağılımı**



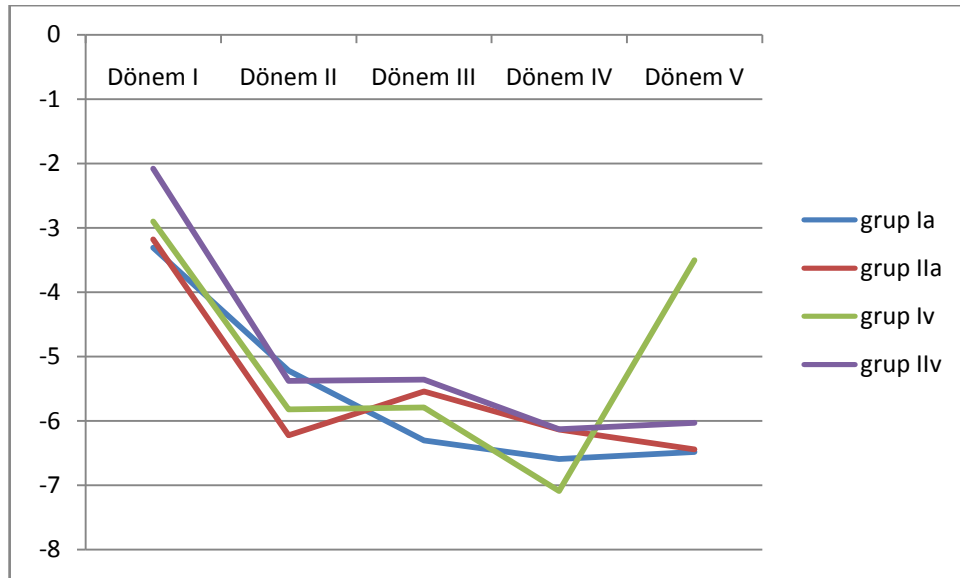
BE tüm gruplarda operasyon başından sonuna doğru arttı (Tablo 9). Grup I'de dönem V arter ve ven BE farkı istatistiksel olarak anlamlı idi. Grup II'de ise dönem I, dönem II arter ve ven BE değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Gruplar arasında ise anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ).

**Tablo 9. BE (Baz açığı) Değerlerinin Grup I ve Grup II'de Karşılaştırılması**

Grup	grup 1					grup 2					p
BE	Ort	SS	Medyan	AS	US	Ort	SS	Medyan	AS	US	
<b>Arter</b>											
Dönem I	-3,31	2,22	-3,95	-6,6	1	-3,18**	1,63	-2,9	-5,8	-0,5	0,724
Dönem II	-5,22	2,80	-5,05	-10,8	-1	-6,22**	1,98	-5,5	-10	-3,9	0,334
Dönem III	-6,30	2,14	-6,3	-10,5	-2,8	-5,54	0,99	-5,7	-6,8	-4,2	0,418
Dönem IV	-6,59	2,27	-7	-12	-3,1	-6,13	1,75	-6,6	-7,6	-4,2	0,737
Dönem V	-6,48*	2,41	-6,6	-11,4	-0,6	-6,44	3,12	-7,1	-10,1	-0,4	0,637
<b>Ven</b>											
Dönem I	-2,90	2,52	-2,9	-8,2	1,6	-2,08**	1,31	-2	-4,1	-0,5	0,479
Dönem II	-5,82	2,72	-6	-11,9	-1,1	-5,38**	1,25	-5,2	-7,2	-3,2	0,706
Dönem III	-5,79	3,21	-6,6	-10,7	4	-5,36	1,23	-5,8	-6,7	-3,5	0,247
Dönem IV	-7,09	2,90	-6,65	-14,7	-2	-6,13	2,28	-7,4	-7,5	-3,5	0,911
Dönem V	-3,50*	5,80	-5,6	-9,5	12,6	-6,03	2,78	-6,8	-10,6	-1,8	0,334

\* $p<0,05$  grup 1'de arter ve ven karşılaştırması

\*\* $p<0,05$  grup 2'de arter ve ven karşılaştırması



**Şekil 8. BE gruplar arasında dağılımı**

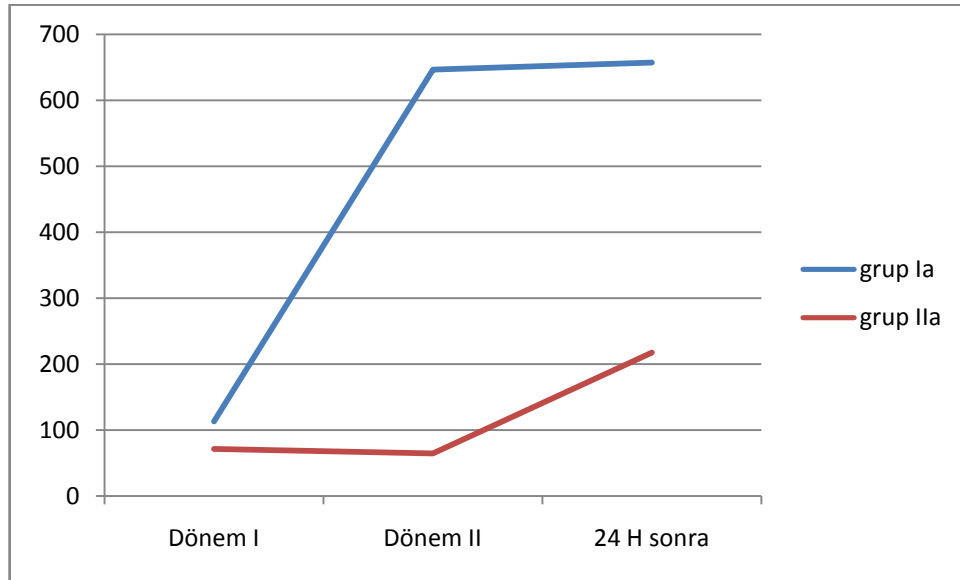
IL 6, IL 8 ve PCT düzeylerine grup I ve Grup II’de hastaların kanlarında dönem I, dönem II, dönem VI bakılarak veriler istatistiksel olarak grup içi ve ve gruplar arasında karşılaştırıldı (Tablo 10). Gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken grup I ve grup II içerisinde operasyon sonunda PCT değerleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. IL 6 için ise Grup II’de dönem V de ölçülen değer anlamlı bulundu.

**Tablo 10. IL-6, IL-8 ve PCT Düzeylerinin Grup I ve Grup II’de Karşılaştırılması**

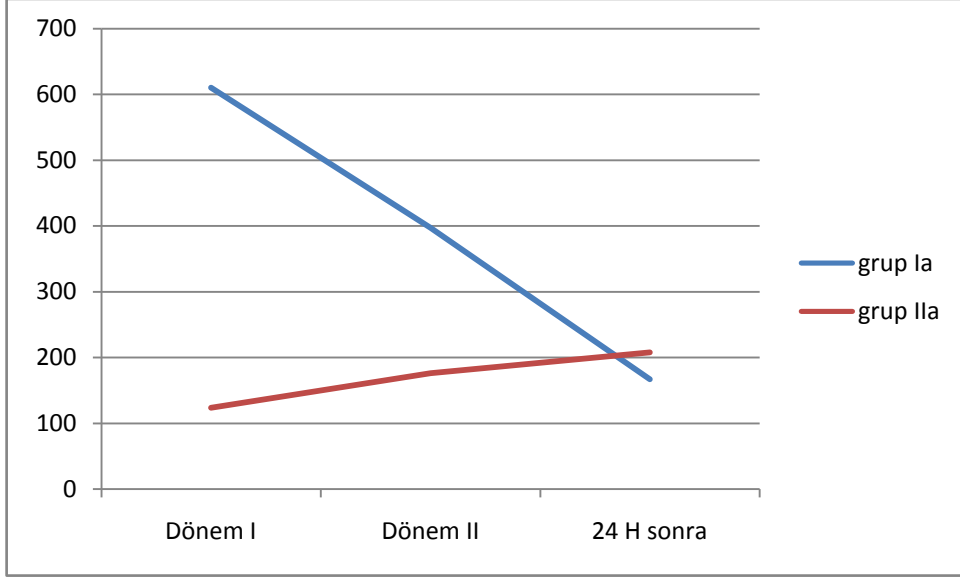
Grup	grup 1					grup 2					p
	Ort	SS	Medyan	AS	US	Ort	SS	Medyan	AS	US	
<b>IL6</b>											
Dönem I	113,02	61,66	100	52,3	216	71,18	67,92	65,6	10	177,5	0,251
Dönem V	646,18	837,17	366,6	71,3	2094	64,32	35,70	59	25,7	106,4	0,047
Dönem VI	656,82	762,22	347	37,1	1872	217,18**	159,02	191,7	68,5	486,6	0,602
<b>IL8</b>											
Dönem I	609,98	712,34	180,6	105	1773	123,28	93,70	103,1	17,7	259,1	0,076
Dönem V	397,10	280,47	257,8	130	786,5	175,78	183,64	103,1	40,3	498,3	0,076
Dönem VI	166,92	110,86	152,5	29,3	323,5	207,56	181,43	140	106,8	530,4	0,754
<b>PCT</b>											
Dönem I	0,31	0,39	0,07	0,04	0,96	0,06	0,02	0,06	0,04	0,1	0,206
Dönem V	0,33*	0,26	0,4	0,012	0,6	0,04**	0,01	0,04	0,02	0,05	0,116
Dönem VI	5,92	9,79	0,5	0,24	23	2,64	1,55	2,7	0,5	4,87	0,751

\*p<0,05 grup 1’de arter ve ven karşılaştırması

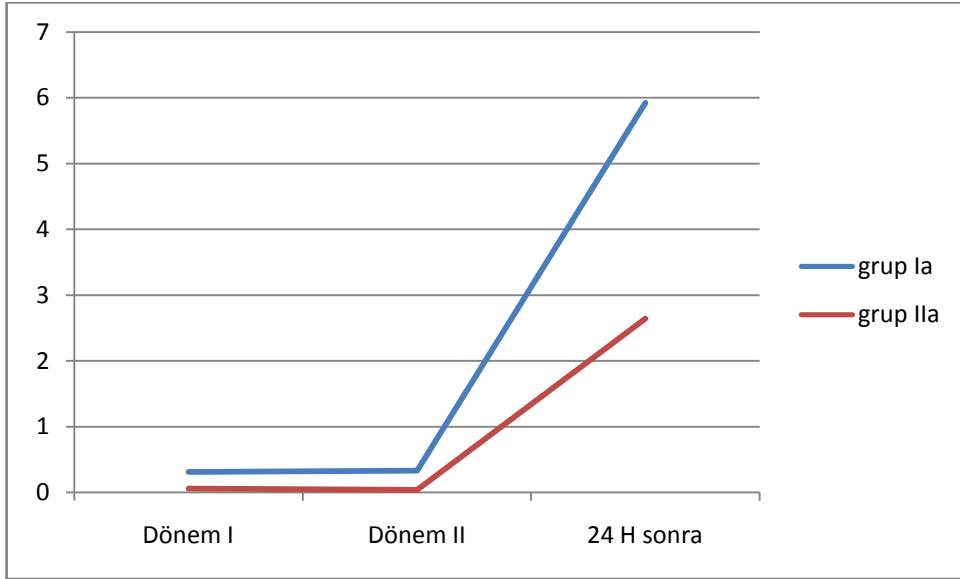
\*\*p<0,05 grup 2’de arter ve ven karşılaştırması



**Şekil 9. IL6 gruplar arasında dağılımı**



Şekil 10. IL8 gruplar arasında dağılımı



Şekil 11. PCT gruplar arasında dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Pediyatrik konjenital kalp cerrahisinde, KPB’da uygun perfüzyon tekniğinin seçiminin yüksek riskli hastalarda önemli etkisi bulunmaktadır.<sup>55,56,57,58</sup> Perfüzyon tekniğinde normal flow, düşük flow ve yüksek flow düşük rezistans tiplerinin kullanılması ile ilgili değişik çalışmalar yapılmış olmakla birlikte pediatrik hastalarda sınırlı sayıda araştırmalar yapılmıştır.<sup>55,59-70</sup>

Yapılan çalışmalarda derin hipotermide normal akım ile yüksek akım düşük rezistans perfüzyon tekniği arasında santral venöz oksijen saturasyonu ve idrar çıkışı dışında anlamlı fark olmaması nedeni ile biz normotermide normal akım ile yüksek akım-düşük rezistans perfüzyon tekniğinin beyin metabolizması ve immünolojik parametreler üzerine etkisini araştırdık.

Kan akım hızı, perfüzyon basıncı ile beraber yeterli doku oksijenasyonu sağlanmasında önemli diğer bir faktördür. KPB’ta hematokrit % 22 civarında iken 1,2 lt/dakika/m<sup>2</sup>’ye kadar inen pompa kan akım hızının genellikle yeterli olabildiği düşünülmektedir.<sup>71</sup> Beyin kan akımının otoregülasyonunun da pompanın daha yüksek kan akımlarında anlamlı iyileşme sağlamadığı; beyin kan akımının öncelikle perfüzyon basıncına daha bağımlı olabileceği belirtilmiştir.<sup>73</sup>

KPB’ta hiperglisemi sık gözlenir. Bunun nedeni, adrenalın seviyelerinin yükselmesiyle indüklenen glikojenoliz, insüline doku cevabının azalması, insülinin ekstrakorporeal hatlara bağlanması ve glukoz kullanımının azalmasıdır.<sup>99-101</sup>

Bizim çalışmamızda pompa akım hızı I. gruba 2,4 L/m<sup>2</sup>/dk II. gruba 2,8 L/m<sup>2</sup>/dk uygulanmıştır. Her iki grupta da kan glukoz düzeyi operasyon boyunca artma eğiliminde idi. I. grupta arterde başlangıç glukoz değeri ort.133,05 mg/dl iken juguler bulb vende ort.167,80 mg/dl idi. Yapılan istatistiksel analizde grup I içinde glukoz düzeyleri arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu (p<0,05). Gruplar arasında ise kan glukoz düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05).

Kardiyak cerrahi sonrası artmış kan laktat düzeyleri oldukça sık gözlenen bir metabolik bozukluktur. Bu durum doku hipoksisi nedeniyle olabileceği gibi, bazı vakalarda doku hipoksisi olmadan da görülebilmektedir. Demers ve arkadaşları, kardiyopulmoner bypass (KPB) sırasında gelişen laktat artışı için pek çok farklı

preoperatif faktör ve komorbiditenin uygun ortam yarattığını belirtmişlerdir. Bir çalışmada yaş, konjestif kalp yetmezliği (KKY), düşük sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), revizyon cerrahisi ve acil müdahalelerin hiperlaktatemi(HL için risk faktörleri olduğunu belirtilmiştir. Yükselmekte veya yükselmiş laktat seviyeleri azalmış oksijen dağılımının ikincil bir göstergesidir. Yeni çalışmalar serum laktat seviyelerindeki yükselmelerin doku oksijen yetersizliği, morbidite ve mortalite ile yüksek düzeyde bağlantılı olduğunu göstermiştir.<sup>74,76</sup>

KPB esnasında görülen hiperlaktateminin esas nedeni aşırı hemodilüsyon ve düşük periferik O<sub>2</sub> sunumunun neden olduğu organ disoksidir. Ranucci M ve ark. KPB sonrası HL'nin, daha uzun süreli KPB gerektiren prosedürlerde görülmeye eğilimli olduğu, düşük bir oksijen sunumu ile bağımsız ilişkili olduğu ve neredeyse hemen her zaman hiperglisemi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. O<sub>2</sub> sunumu kritik bir seviyenin altına indiğinde O<sub>2</sub> tüketimi sunuma bağımlı hale gelir ve azalmaya başlayarak sonuçta laktik asidoz oluşabilir. Madias NE ve ark. O<sub>2</sub> sunumunun 32 ml/dk/m<sup>2</sup>'nin altına düştüğü hastalarda laktat düzeyi artmaya başladığı bildirmişlerdir. Laktat değerinde 3 mmol/L'lik yükselmenin mortalite için önceden belirleyici olduğunu belirten çalışmalar yayınlanmıştır. Ricardo Munoz ve ark. KPB sırasındaki serebral venöz-juguler Laktat seviyesinde 3 mmol/L'den daha yüksek değişikliklerin mortalite için yüksek sensitivite (% 82) ve spesifite (% 80) gösterdiğini, bununla birlikte erken belirti<sup>75</sup> verme pozitivitesindeki değerlerin düşük olduğunu belirtmişlerdir. Başka bir çalışmada ise KPB ile opere edilecek çocukların preoperatif laktat değerinin 4,5 mmol/L'den yüksek seviyelerde bulunması mortaliteyi önceden gösteren bir belirteç olduğu<sup>76</sup> bildirilmiştir.

HL'nin oluşumunu önlemek için, KPB esnasında hemodinamik instabilizasyonun, aşırı hipotermi, hemodilüsyondan ve hipotansiyon kaçınılması çok önemlidir. Ek patolojiler, hasta yönetimi, kardiyak cerrahinin yöntemindeki hatalar, birçok faktör laktat değerinin yükselmesine ve hasta mortalitesine etki etmektedir.<sup>76,77</sup>

Çalışmamızda Grup I dönem I de arter kan laktat düzeyi ort. 5,19 mmol/L dönem V de arter laktat düzeyi ort. 5,39 mmol/L idi. Grup II'de arter laktat oranı dönem I de ort. 4,08 mmol/L iken dönem V de ort. 4,38 mmol/L idi. Grup I'de dönem IV de arter ve juguler ven kan laktat düzeyleri arasında fark istatistiksel olarak anlamlı

bulundu ( $p<0,05$ ). Grup II'de ise dönem IV ve dönem V de ölçülen arter, juguler ven laktat düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p<0,05$ ). Gruplar arasında laktat düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ( $p>0,05$ ). Anaerobik metabolizmanın artışı ile de açıklanabilecek artan laktat düzeyi gruplardaki genel pH seyirleri ile uyumlu idi. Anaerobik metabolizma ürünü olan laktatın artışı ile pH asiditeye doğru kaymıştır.

Kardiyopulmoner bypassdan (KPB) sonra santral sinir sistemi disfonksiyonu sıktır ve bu durum uzun süreli nörolojik bozukluklarla sonuçlanmaktadır. Bu serebral bozukluğun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber, yetersiz serebral perfüzyona bağlı olarak serebral oksijenizasyonda azalma veya mikroembolik değişikliklere bağlı olabilir. Kardiyopulmoner bypass esnasında perfüzyonun düşmesiyle birlikte serebral arteriyel hemoglobindeki oksijen kullanım oranı artmaktadır. Bu durumu, juguler vendeki oksijen saturasyonu ( $SjvO_2$ ) değerindeki azalma yansıtmaktadır. Juguler ven oksijen saturasyonundaki bu düşüş, serebral oksijen arzı ve talebi arasındaki dengesizliğin bir göstergesidir. Kardiyopulmoner bypass esnasında  $SjvO_2$ 'deki bu azalma, serebral perfüzyon basıncındaki (SPB) azalma ve postoperatif serebral disfonksiyon ile birliktedir. Bu yüzden, KPB ile ilişkili olan serebral hasar serebral hipoperfüzyona bağlı olabilir.<sup>78,79</sup>

Serebral perfüzyon, SPB'nin (SPB = ortalama arteriyel basınç-juguler venöz basınç) geniş marjı (50-150 mmHg) üzerindeki otoregulasyonu ile sağlanmaktadır. Kardiyopulmoner perfüzyon çoğunlukla orta derecedeki hipotermi ile yapılmaktadır. Fakat, KPB'nin başlangıç ve bitiminde normotermik perfüzyon söz konusudur. Bu periyotlarda serebral oksijen imbalansına bağlı olarak serebral kan akımı ve oksijen tüketimi değişebilir.<sup>80,81</sup> Fick prensibine göre,  $SjvO_2$ 'nin en önemli belirleyicileri serebral metabolik oksijen tüketimi ve serebral kan akımıdır. Serebral metabolik oksijen oranı, verilen anestezinin derinliğinden ve serebral ısıdan etkilenmektedir. Juguler venöz oksijen saturasyonunun ikinci önemli belirleyicisi serebral kan akımıdır. Kardiyopulmoner bypass esnasında ortalama kan basıncı 50-90 mmHg arasında olacak şekilde regüle iken serebral kan akımında önemli bir değişiklik olmamaktadır.<sup>82,83</sup> Ayrıca, serebral kan akımı üzerinde  $PaCO_2$ 'nin de etkisi vardır. Hiperkapni serebral kan akımını artırırken, hipokapni azaltmaktadır. Serebral metabolik gereksinimlerin karşılanması için  $PaCO_2$ 'nin yaklaşık olarak 30-40 mmHg olması gerekmektedir.<sup>84</sup>

Juguler venöz oksijen saturasyonu değerinin tayini ile serebral balans hakkında değerli bilgiler elde edilir. Bu işlem için juguler vene oksimetri kateteri yerleştirilerek devamlı S<sub>jv</sub>O<sub>2</sub> takibi oldukça değerlidir. Daha ideali, bu işlemin noninvaziv olarak yapılmasıdır. Nakajima ve ark.<sup>80</sup> yaptığı çalışmada S<sub>jv</sub>O<sub>2</sub> değerinde KPB esnasında artış, ısınma döneminde azalma tespit etmişlerdir. Grubhofer ve ark.<sup>79</sup> serebral perfüzyon basıncında 47 mmHg'dan 93 mmHg'ya kadar olan değişikliklerin S<sub>jv</sub>O<sub>2</sub>'de % 4,9'luk artış ve serebral kan akımında ise % 19,9'luk artış meydana getirdiğini, bu durumun serebral otonöregülasyonun bozulmasının bir işareti olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Çalışmamızda PaO<sub>2</sub> düzeyleri açısından yüksek akım ve normal akım uygulanan gruplar arasında tüm dönemlerde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0,05). Her iki grupta da tüm dönemlerde arteriyel kandaki PaO<sub>2</sub> düzeyi venöz kana göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek idi (p<0,05).

Bizim çalışmamızda hastalar normotermik ısılarda opere edilmiştir. pH değerleri anestezi indüksiyonunu takiben KPB sürecinde kabul edilebilir sınırların altına inmemekle birlikte genel bir düşüş göstermiştir. KPB'ta hematokrit % 25-28 civarında tutulmuştur. Ölçümlerde özellikle KPB'nin sonuna doğru en düşük pH değerleri tespit edilmiştir. Ölçülen en düşük değer 7,26 idi. Gruplar pH değerleri açısından benzer seyir göstermiş, gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4).

Eş zamanlı ölçümlerde pCO<sub>2</sub> değerlerinde gruplar arası anlamlı fark bulunmamış, tüm ölçümler boyunca ortalama değerler arteriyel kanda 33-38 mmHg arasında seyretmiştir (p>0,05). (Tablo 7).

Ortalama HCO<sub>3</sub> değerleri de hem gruplar arasında hem de her grupta dönem V de dönem I değerlerine göre anlamlı fark göstermemiştir (Tablo 8). BE tüm gruplarda operasyon başından sonuna doğru arttı. Grup I'de dönem V de arter ve ven BE farkı istatistiksel olarak anlamlı idi. Grup II'de ise dönem I ve dönem II de arter ve ven BE değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Sonuçta BE değerleri de kabul edilebilir sınırlarda seyretmiş ve gruplar arasında anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 10). (p>0,05).

Kardiyopulmoner bypass süresince TNF- $\alpha$ , IL 6, IL 8 ve PCT plazma seviyelerinde artış olduğu önceki çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>85,86</sup> Buradaki bilgiler kardiyopulmoner bypass'ın kendisinden ziyade kalp ve akciğerin reperfüzyonunun sistemik enflamatuar yanıtı tetiklediğini göstermiştir. Çocuk hastalarda KPB sırasında

dolaşımdaki kanın endotelize olmayan yüzeyle teması dolaşımdaki inflamatuvar cevabı arttırmakta ve sitokin salınımı ile serbest oksijen radikalleri direkt olarak organ hasarı ve mikrosirkülasyonu değiştirmektedir.

Gerçekten de kardiyak arrest altında gerçekleştirilen kardiyak girişimler esnasında lökositlerin koroner ve vasküler yatakta toplandığı bilinmektedir.<sup>86</sup> Bundan başka kan akımının durağanlaşması ile lökositlerin adezyon ve aktivasyonunun kolaylaşmaktadır. Aortik kross klempin kaldırılmasıyla aktive olmuş lökositler sistemik dolaşım boyunca organlara nüfuz etmekte ve bu şekilde sistemik enflamatuvar yanıt zayıflamaktadır. Yapılan araştırmalarda yüksek IL-6 değerleri ile postkardiyopulmoner bypass sol ventrikül duvar hareket bozukluğu geliştiği ileri sürülmüştür, aynı araştırmada TNF alfanın kuvvetli nitrik oksit induksiyonu neticesinde de doku hasarı gelişiminden bahsedilmektedir.<sup>87</sup> Rubens ve ark. yaptıkları çalışmada KPB sonrası gelişen inflamatuvar sürecin, steroid kullanımıyla minimize edilebileceği üzerinde durmuşlardır.<sup>88</sup>

Soares ve ark. uzun süren kardiyopulmoner bypass'ın indüklediği sistemik inflamatuvar yanıt sendromununun dolayı pediatrik hastaların mekanik ventilatör destek ihtiyacının arttığını ve postoperatif yoğun bakımda kalış sürelerinin uzadığını gösteren başarılı bir çalışma yapmışlardır.<sup>89</sup>

Bundan dolayı sistemik enflamasyon ile mekanik ventilatör desteğinin, birbirlerinin etkilerini potansiyelize ettiklerini belirtmek gerekir.

Proenflamatuvar bir sitokin olan interlökin-8 (IL-8) düzeylerinin, iskemi sonrası miyokart depresyonu veya miyokardiyal sersemleme (stunning) olarak ifade edilen ve reperfüzyon sonrası geri dönüşsüz hasar olmaması ve perfüzyonun normal veya normale yakın olmasına rağmen devam eden mekanik disfonksiyonun olduğu durumlarda yükseldiği bildirilmiştir.<sup>90,91</sup> IL-8 düzeylerinin miyokart disfonksiyonu olan çocuklarda kalp cerrahisi sonrasında yükseldiği gösterilmiş ve bu durumun KPB süresi ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur.<sup>92</sup> IL-8 sitokininin iskemik miyokartta oluştuğu gösterilmiştir.<sup>93</sup> Çocuklarda, kardiyak ameliyat sonrası erken dönemde yükselir ve KPB süresi ile ilişki gösterir.

Sağlıklı kişilerde PCT'nin normal değeri <0,1 ng/ml'dir. Enfeksiyon sırasında bu değer 0,5 ng/ml'nin üzerine çıkmaktadır. Sistemik bulguları olan ciddi bakteriyel, paraziter veya fungal infeksiyonlarda 1.000 ng/ml'nin üzerinde serum PCT düzeyleri



ölçülebilmektedir. Bakteriyel uyarıya verdiği yanıt, PCT'yi ağır bakteriyel infeksiyonun erken ve sensitif bir göstergesi haline getirmiştir. Yeni yapılan araştırmalar PCT'nin lenfositlerde in vitro prostaglandin ve tromboksan sentezinin belirgin inhibisyonuna yol açtığını göstermiştir. Buradaki sorumlu mekanizma olasılıkla siklooksijenaz aktivitesinin inhibisyonudur.<sup>94</sup> PCT değerleri, septik şoktaki hastalarda görülen oldukça büyük artışlarla (ort. 72-135 ng/ml) karşılaştırıldığında kardiyojenik şokta çok az bir artış (ort. 1,4 ng/ml) göstermektedir.<sup>95</sup> IL-6 ve TNF- $\alpha$  da sistemik inflamatuvar yanıtın büyüklüğü ile yakından ilişkilidir. Normal kişilere endotoksin injeksiyonunu takiben, TNF- $\alpha$  düzeyleri 1. saatte keskin bir şekilde artar, 2. saatte pik yapar ve daha sonra düşmeye başlayarak 6. saatte normale döner. IL-6 düzeyleri daha yavaş bir artış gösterir. Maksimum değerleri 12-48. saatler arasında plato yapar. PCT'nin plazmada saptanmasından önce TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın pik yapması, hedef hücreden PCT salınımının indüklenmesinde bu sitokinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>96</sup>

Cerrahi prosedürleri takiben de yüksek IL-6 düzeyleri saptanması sitokinlerin akut bakteriyel infeksiyonları, normal yara iyileşmesinden ayırt edemeyeceğini göstermektedir. Diğer yandan PCT düzeyleri sadece bakteriyel infeksiyonda ve majör cerrahi sonrasında artmaktadır.<sup>97,98</sup>

Serum PCT düzeyi; TNF- $\alpha$  ve IL-6'dan daha sonra artmaya başlar. PCT endotoksin verilmesinden 4-6 saat sonra artar, 6-8. saatte pik yapar ve 25-30 saatlik uzun yarılanma süresi nedeniyle maksimum değerler 12-48. saatler arasında plato yapar. PCT'nin plazmada saptanmasından önce TNF- $\alpha$  ve IL-6'nın pik yapması, hedef hücreden PCT salınımının indüklenmesinde bu sitokinlerin rolü olabileceğini düşündürmektedir.<sup>98</sup>

IL 6, IL 8 ve PCT düzeylerine juguler venden alınan venöz kan örneklerinde grup I ve Grup II'de grup içi ve gruplar arasında karşılaştırıldı. Grup I ve grup II içerisinde operasyon sonunda PCT değerleri açısından fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. IL 6 için ise Grup 2'de dönem VI da ölçülen değer anlamlı bulundu.

Sonuç olarak İmmünolojik parametreler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışılan parametrelerdeki kısmi artış diğer araştırmacıların bulduklarına benzer olup kayda değer değildi.

Normal akım ve yüksek akım, düşük rezistans perfüzyon tekniğinin arasında bir fark olmaması muhtemeldir ki; kross klemp ve total KPB süresi rölatif olarak kısa

olduğu vakalardan dolayı olabilir. Bu konuda kros klemp ve total kpb süresinin daha uzun olduğu kompleks kardiyak patolojilerde aynı çalışmanın yapılması farklı sonuçlar doğurabilir. Bu çalışmaların yapılması hangi tür operasyonlarda yararlı olacağı konusunda daha çok bilgi sahibi olmamızı sağlayacaktır.

## **6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER**

Çalışmamızda açık kalp cerrahi uygulanan pediatrik hastalarda yüksek akım-düşük rezistanslı tekniğinin normal akıma göre anlamlı derecede üstün olmadığı gösterilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Ali MA. Response of some biophysical properties of blood to changes in the perfusion flow rate during cardiopulmonary bypass. *Physiol Meas* **2002**; 23: 11-22.
2. Booker PD, Romer H, Franks R. Gut mucosal perfusion in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* **1996**;77: 597-602.
3. DeCampi WM, Schears G, Myung R, Schultz S, Creed J, Pastuszko A, Wilson DF. Tissue oxygen tension during regional low-flow perfusion in neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2003**;125:472-80.
4. Jonassen AE, Quaejfebur JM, Young WL. Cerebral blood flow velocity in pediatric patients is reduced after cardiopulmonary bypass with profound hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1995**; 110: 934-43.
5. Stein Jly Gombotz H, Kigkr By Metzler H, Suppan C, Beitzke A. Open heart surgery in children of Jehovah's Witnesses: extreme hemodilution on cardiopulmonary bypass. *Pediatr Cardiol* **1991**; 12: 170-4.
6. Johnston WE, Jenkins UN, Lin C-T. et. al. Cerebral metabolic consequences of hypotensive challenges in hemodilution in pigs with and without cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* **1995**; 81: 911-8
7. Huang H, Wang W, Zhu D. Moderate hypothermia with low flow rate cardiopulmonary bypass used in surgeries for congenital heart defects. *ASAIO J* 2007;53:684-6.
8. Taylor CA. Surgical hypothermia. *Pharmacol. Ther.* **1988**; 38: 169,
9. Ralley FE, Wynands JE, Ramsay JG et al. The effects of shivering on oxygen consumption and carbon dioxide production in patients rearming from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Can. J. Anaesth* **1988**; 35: 332
10. Hearse DJ, Stewart DA, Baimbridge MV. Hypothermic arrest and potassium arrest metabolic and myocardial protection during elective cardiac arrest. *Am. J. Cardiol.* **1977**; 39: 986
11. Beyesdorf F MD, Allen BS MD. Myocardial protection with integrated blood cardioplegia. In: Franco KL MD, Verrior ED MD. Editors. Advanced therapy in cardiac surgery, Hamilton: *B C Decker*; **1999**
12. Corr PB, Gross RW, Sobel BE. Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ. Res.* **1991**; 55: 135,19
13. Yalçınbaş YK, Sarıoğlu T. "Pediatrik Kardiyopulmoner Bypass ve Myokard Koruması", Kalp Damar Cerrahisi ed.M. Paç, A. Akçevin 2004;6:1270.
14. Drinkwater DC, Laks H. Pediatric cardioplegic techniques. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* **1993**;52(2):168-175.
15. Swensson LG, Crawford ES, Hess KR et all. Deep hypothermia with circulatory arrest determinants of stroke and early mortality in 656 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* **1992**; **106**:19-31.
16. Siesjo B.K. Cerebral circulation and metabolism. *J. Neurosurg* **1984**; 62: 883

17. **Hasselbach S, Knudsen G, Jacobsen J et.al.** Brain metabolism during short term starvation in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* **1994**; 14: 125
18. **AusTrup J.** Energy-requiring cell function in the ischemic brain. *J Neurosurg* **1982**; 56: 482
19. **Schell RM, Kern FH, Greeley WJ, et al.** Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* **1993**; 76: 849-65.
20. **Prough DS, Rogers AT.** What are the normal levels of cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption during cardiopulmonary bypass in humans? *Anesth Analg* **1993**; 76: 690-3.
21. **Gibbs E, Lennox W, Nims L et. al.** Arterial and cerebral venous blood: Arterial-venous difference in man. *J Biol Chem* **1942**; 144: 325
22. **Gertz EW, Wisneski JA, Neese R.** Myocardial lactate extraction; Multi determined metabolic function. *Circulation* **1980 Feb**; 61 (2) 256-61.
23. **Ferry PC.** Neurologic sequelae of open-heart surgery in children. An 'irritating question'. *Am J Dis Child* **1990**; 144: 369-73.
24. **Ferry PC.** Neurologic sequelae of cardiac surgery in children. *Am J Dis Child* **1987**; 141: 309-12.
25. **Rebeyka IM, Coles JG, Wilson GJ, et al.** The effect of low-flow cardiopulmonary bypass on cerebral function: an experimental and clinical study. *Ann Thorac Surg* **1987**; 43: 391-6.
26. **Watanabe T, Orita H, Kobayashi M, Washio M.** Brain tissue pH, oxygen tension, and carbon dioxide tension in profoundly hypothermic cardiopulmonary bypass. Comparative study of circulatory arrest, nonpulsatile low-flow perfusion, and pulsatile low-flow perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1989**; 97: 396-401.
27. **Watanabe T, Washio M.** Pulsatile low-flow perfusion for enhanced cerebral protection. *Ann Thorac Surg* **1993**; 56: 1478-81.
28. **Hindman BJ, Dexter F, Ryu KH, Smith T, Cutkomp J.** Pulsatile versus nonpulsatile cardiopulmonary bypass. No difference in brain blood flow or metabolism at 27 C. *Anesthesiology* **1994**; 80: 1137-47.
29. **Stocker F, Herschkowitz N, Bossi E, et al.** Cerebral metabolic studies *in situ* by <sup>31</sup>P-nuclear magnetic resonance after hypothermic circulatory arrest. *Pediatr Res* **1986**; 20: 867-71.
30. **Greeley WJ, Kern FH, Ungerleider RM. et. al.** The effect of hypothermic cardiopulmonary bypass and total circulatory arrest on cerebral metabolism in neonates
31. **Foster JMT, Burrows FA, Bissonnette B.** Does the brain cool evenly during hypothermic cardiopulmonary bypass? *Can J Anaesth* **1993**; 40: A67. instance increases
32. **Kern FH, Ungerleider KM, Quill TJ, et. al.** Cerebral blood flow response to changes in arterial carbon dioxide tension during hypothermic cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1991**; 101: 618-22.
33. **Kawaguchi M, Ohsumi H, Ohnishi T, Nakajima T, Kuro M.** Cerebral vascular reactivity to carbon dioxide before and after cardiopulmonary bypass in children with congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1993**; 106: 823-7.
34. **Lichtenberg RC, Zeller WP, Goto M, Hurley RM, Sullivan HJ, Scanlon PJ.** Lactic acid changes during and after hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Lab Clin Med* **1993**; 121: 697-705.

35. **Steward DJ, Da Siha CA, Ftyel T.** Elevated blood glucose levels may increase the danger of neurological deficit following profoundly hypothermic cardiac arrest [Letter]. *Anesthesiology* **1988**; 68: 653.
36. Neurosurgery Clinics of North America Vol 5 / No:4 October, **1994** pp:633-647.
37. **Kety S, Schmidt C.** The nitrous oxide method for the quantitative determination of cerebral blood flow in man: Theory, procedure and normal values. *J Clin Invest* **1948**; 27: 476
38. Cerebrovascular Diseases K. M. H. Welch, Lois R. Caplan, Donald. Reis, Bo K. Siesjo, Bryce Weir. By Academic Press, USA **1997**; pp 21-42
39. **Paparella D, Yau TM, Young E.** Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* **2002**;21:232-244.
40. **Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, Mathew J, Hines R, Smith BR.** Cardiopulmonary bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* **1992**; 79:1201-1205.
41. **Wewers MD.** *Cytokines and macrophages.* In: Remick DG, Friedland JS (eds). Cytokines in Health and Disease. Marcel Dekker; New York, **1997**: 339.
42. **Steinberg JB, Kapelanski DP, Olson JD, Weiler JM.** Cytokine and complement levels in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1993**;106:1008-1016.
43. **Jirik FR, Podor TJ, Hirano T.** Bacterial lipopolysaccharide and inflammatory mediators augment IL-6 secretion by human endothelial cells. *J Immunol* **1989**; 142: 144-7.
44. **Levy JH.** *Complement and contact activation, in Levy JH: Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care.* Boston, MA, Butterworth-Heinemann, **1992**; pp 51-62.
45. **Soslau G, Morgan DA, Jaffe JA, Brodsky I, Wang Y.** Cytokine mRNA expression in human platelets and a megakaryocytic cell line and cytokine modulation of platelet function. *Cytokine* **1997**; 9:405-11.
46. **Montovani A, Sozzani S, Vecchi A, Introna M, Allavena P.** Cytokine activation of endothelial cells: new molecules for an old paradigm. *Thromb Haemost* **1997**; 78: 406-14
47. **Aggarwal B, Vilcek J.** Tumor Necrosis Factor: Structure, Function and Mechanism of Action. *Marcel Dekker*, **1992**; pp 1-624.
48. **Kishimoto T.** The biology of interleukin - 6: *Blood* **1989**; 74 : 1-10.
49. **Chiesa C, Signore F, Assuma M, Buffone E, Tramontozzi P, Osborn J, Pacifico L.** Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders. *Clinical Chemistry.* **2001**;47:1016-1022.
50. **Oppenheim JJ, Ruscetti FW.** Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. Medical Immunology. 9th ed. USA: *Appleton & Lange* **1997**;10:162-164.
51. **Parham P.** *The Immun System.* Londra 2000 : Garland Publishing **2000**; 216.
52. **Alam R.** Chemokines in cell movement and inflammation. Rosenwasser LJ, Borish L. Cytokines in allergic inflammation. Church MK, Shute JK, Sampson AP. Mast cell-derived mediators. Hirota K, Adolphson CR, Gleich GC. Biology of eosinophils. In: Adkinson NF, Yunginger JW, Busse WW, Bachner BS, Holgate ST, Simons FER. Middleton's Allergy. 6th ed. USA: *Mosby* **2003**; 164-165, 138-139, 205, 314.

53. **Meisner M.** Procalcitonin: a new innovative infection parameter. In: Meisner M, ed. *Biochemistry*. Stuttgart: *Brahms Diagnostica*; **2000**: 15.
54. **Aouifi A, Piriou V, Blanc P, et al.** Effect of cardiopulmonary bypass on serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations. *Br J Anaesth* **1999**; 83:602-7
55. **Schindler E, Photiadis J, Lagudka S.** Influence of two perfusion strategies on oxygen metabolism in paediatric cardiac surgery. Evaluation of the high-flow, low resistance technique. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* **2010**;37: 651-657
56. **Booker PD, Romer H, Franks R.** Gut mucosal perfusion in neonates undergoing cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* **1996**;77: 597-602.
57. **Corr PB, Gross RW, Sobel BE.** Amphipathic metabolites and membrane dysfunction in ischemic myocardium. *Circ. Res.* **1991**; 55: 135,19
58. **Beyesdorf F MD, Allen BS MD.** Myocardial protection with integrated blood cardioplegia. In: Franco KL MD, Verrier ED MD. Editors. *Advanced therapy in cardiac surgery*, Hamilton: *B C Decker*; **1999**
59. **Maha AA.** Response of some biophysical properties of blood to changes in the perfusion flow rate during cardiopulmonary bypass. *Physiol. Meas* **2002**; 23:11-22.
60. **Haldenwang PL, Srauch JT, Amann I.** Impact of pump flow rate during selective cerebral perfusion on cerebral hemodynamics and metabolism. *Ann Thorac Surg* **2010**;90: 1975-84.
61. **Sasaki T, Boni L, Riemer RK.** Cerebral oxygen metabolism during total body flow and antegrade cerebral perfusion at deep and moderate hypothermia. *Artif Organs* **2010**;34(11): 980-986.
62. **Chow G, Roberts IG, Fallon P.** The relation between arterial oxygen tension and cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. **1997**;11: 633-639.
63. **Murdoch J.** Brain protection: physiological and pharmacological considerations. PartI: The physiology of brain injury. *Can J Anesth.* **1990**;37(6):663-71.
64. **Pastuszko P, Pirzadeh A.** The effect of hypothermia on neuronal viability following cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in newborn piglets. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. **2009**;35:577-581.
65. **Sakamoto T, Nollert GDA, Zurakowski D.** Hemodilution elevates cerebral blood flow and oxygen metabolism during cardiopulmonary bypass in piglets. *Ann Thorac Surg*. **2004**;77:1656-63.
66. **David JC, Jacqueline AP, Thomas A.** Effect of pump flow rate on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass in adults. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. **1997**;11:415-419.
67. **William J, Greely FH, Kern JM.** Monitoring the brain during cardiac surgery in children. *Can J Anesth.* **1993**;40(4): 291-7.
68. **Hwee Leng Pua.** Cerebral physiology in paediatric cardiopulmonary bypass. *Can J Anesth.* **1998**;45(10): 960-978.
69. **Amir G, Ramamoorthy C.** Neonatal brain protection and deep hypothermic circulatory arrest: pathophysiology of ischemic neuronal injury and protective strategies. *Ann Thorac Surg*. **2005**;80:1955-64.

70. **Schultz S, Creed J, Schears G.** Comparison of low- flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on brain oxygen and metabolism. *Ann Thorac Surg*. **2004**;77:2138-43.
71. **Fox LS, Blackstone EH, Kirkline JW.** Relationship of whole-body oxygen consumption to perfusion flow rate during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1982**;83:239
72. **Dexter E, Hindman BJ.** Theoretical analysis of cerebral venous blood hemoglobin oxygen saturation as an index of cerebral oxygenation during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* **1995**; 83:405
73. **Slogorf S, Reul GJ, Keats AS, et. al.** Role of perfusion pressure and flow in major organ dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **1990**; 50:911
74. **Rauucci M, De Toffol B, Isgro G, Roinitti F, Conti D. Viceutiui M.** Hyperlactatemia during cardiopulmonary bypass: determinants and impact on postoperative outcome. *Crit Care Med* **2006**; 10(6)
75. **Ricardo Munoz, MD, Peter C. Laussen. MBBS Guillermo palacio. MD.** Lynne Zienko. BS David L. Wessel. *MD Thorac Cardiovasc Surg* **2000**; 119:155-62
76. **Jean-Michel Maillet. Paul Le Basnerais, Manuel Cautoui, Patric Nataf, Alain Ruffenach, Arrigo Lessana and Deuis Brodaty,** Frequency. Risk Factors and Outcom of Hyperlactatemia After Cardiac Surgery. *Chest* **2003**;123;1361-1366
77. **Baraka A, Baroody M, Haiouu S. et. al.** Continous venous oximetry during cardiopulmonary bypass: influence of temperature changes, perfusion flow and hematocrit levels. *J. Cardithorac. Vase. Anesth.* **1990**; 4: 35.
78. **Croughwell ND, Newman MF, Blumenthal JA, et al.** Jugular bulb saturation and cognitive dysfunction after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **1994**; 58:1702-8.
79. **Grubhofer G, Lassnigg AM, Schneider B, et al.** Jugular venous bulb oxygen saturation depends on blood pressure during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **1998**; 65:653-8.
80. **Nakajima T, Kuro M, Hayashi Y, et al.** Clinical evaluation of cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass: On-line continuous monitoring of jugular venous oxyhemoglobin saturation. *Anesth Analg* **1992**; 74:630-5.
81. **Ceviz M, Konat H, Cerrahoğlu M, Doğan N, Unlu Y, Koçak H.** Hipotermik kardiyopulmoner bypassda juguler venoz oksihemoglobin saturasyonu takibinin önemi. *AÜTD* **1996**; 28:251-4.
82. **Brusino FG, Reves JG, Smith LR, et al.** The effect of age on cerebral blood flow during hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1989**; 97:541-2.
83. **Mutch WAC, Sutton IR, Teskey JM, Cheang MS, Thomson IR.** Cerebral pressure-flow relationship during cardiopulmonary bypass in the dog at normothermia and moderate hypothermia. *J Cereb Blood Flow Metab* **1994**; 14:510-8.
84. **Murkin JM, Farrar JK, Tweed WA, et al.** Cerebral autoregulation and flow/metabolic coupling during cardiopulmonary bypass. The influence of PaCO<sub>2</sub>. *Anesth Analg* **1987**;66:825-32.
85. **Kern FH, Greeley WJ, Ungerleider RM, et al.** Cerebral blood flow response to changes in PaCO<sub>2</sub> during hypothermic cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1991**;101:618-20.



86. **Ito H, Hamano K.** Relationship between respiratory distress and cytokine response after cardiopulmonary bypass. *Surg Today* **1997**;27:220-5.
87. **Hall R. I., Stafford Smith M., Rocker G.** The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* **1997**; 85:766
88. **Rubens FD.** Effects of methylprednisolone and a biocompatible copolymer circuit on blood activation during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* **2005 Feb**; 79(2):655-65.
89. **Soares LC.** Clinical profile of systemic inflammatory response after pediatric cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Arq Bras Cardiol.* **2010 Jan**; 94(1):127-33.
90. **Finn A, Naik S, Klein N, Levinsky RJ, Strobel S, Elliott M.** Interleukin-8 release and neutrophil degranulation after pediatric cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1993**; 105:234-41.
91. **Hövels-Gürich HH, Vazquez-Jimenez JF, Silvestri A, Schumacher K, Minkenberg R, Duchateau J, et al.** Production of proinflammatory cytokines and myocardial dysfunction after arterial switch operation in neonates with transposition of the great arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2002**; 124:811-20.
92. **Seghaye MC, Grabitz RG, Duchateau J, Busse S, Däbritz S, Koch D, et al.** Inflammatory reaction and capillary leak syndrome related to cardiopulmonary bypass in neonates undergoing cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* **1996**; 112:687-97.
93. **Gessler P, Pfenninger J, Pfammatter JP, Carrel T, Baenziger O, Dahinden C.** Plasma levels of interleukin-8 and expression of interleukin-8 receptors on circulating neutrophils and monocytes after cardiopulmonary bypass in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* **2003**; 126: 718-25.
94. **Oczenski W, Fitzgerald RD, Schwarz S.** Procalcitonin: a new parameter for the diagnosis of bacterial infection in the peri-operative period. *Eur J Anaesthesiol* **1998**; 15:202-9
95. **De Werra I, Jaccard C, Corradin SB, et al.** Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia. *Crit Care Med* **1997**; 25: 607-13
96. **Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicol M, et al.** Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Me tab* **1994**; 79: 1605-8
97. **Shenkin A, Fraser WD, Series J, et al.** The serum interleukin 6 response to elective surgery. *Lymphokine Res* **1989**; 8: 123-7
98. **Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowsci D, Dallman MJ, Morris PJ.** Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* **1992**; 79: 757-60
99. **Kay PH.** Techniques in Extracorporeal Circulation. *Butterworth-Heinemann Ltd. Oxford, 1992.*
100. **Agaoka H, Innami R, Watanabe M, Satoh M, Murayama F, Funakoshi N.** Preservation of pancreatic beta cell function with pulsatile cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* **1994**;48:798-802.
101. **Del Castillo CF, Harrigner W, Warshaw AL, Wlakahes FJ, Koski, Zaslavsky AM, Rattner RW.** Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *Engl J Med* **1991**;325:382-7.

## ÖZGEÇMİŞ

**Adı Soyadı** : Yasin GÜZEL  
**Doğum Tarihi ve Yeri** : 25.10.1976  
**Medeni Durumu** : Evli (3 çocuk babası)  
**Adres** : Mahfesiğmaz Mah. 79072 Sok. Yücel Sit. B Blok No:1  
İç Kapı: 3 Çukurova/ADANA  
**Telefon** : 0 505 258 20 08  
**E-mail** : yasinguzel7@hotmail.com  
**Mezun Olduğu Tıp Fakültesi** : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi  
**Varsa Mezuniyet Derecesi** : Yok  
**Görev Yerleri** : Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi AD.  
Adana 112 İl Ambulans Servisi  
Adana Başkent Hastanesi Acil Servisi  
İstanbul Haznedar Sağlık Ocağı  
Niğde Çukurkuyu Sağlık Ocağı  
**Dernek Üyelikleri** : TKDC Derneği  
**Alınan Burslar** : Yok  
**Yabancı Dil** : İngilizce