

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ASİYANOTİK VE SİYANOTİK KONJENİTAL KALP
HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA ANTİOKSİDAN
REZERV KAPASİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hatice Hale TEMEL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

Ankara 2015

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**ASİYANOTİK VE SİYANOTİK KONJENİTAL KALP
HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA ANTİOKSİDAN
REZERV KAPASİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Hatice Hale TEMEL

UZMANLIK TEZİ

Olarak Hazırlanmıştır

Danışman Öğretim Üyesi

Prof. Dr. İlhan PAŞAOĞLU

Ankara 2015

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sürecinde engin bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyeleri, saygıdeğer hocalarım Sayın Prof.Dr. İlhan PAŞAOĞLU başta olmak üzere diğer hocalarım Sayın Prof.Dr. Metin DEMİRCİN, Sayın Prof.Dr. Rıza DOĞAN, Sayın Prof.Dr. Mustafa YILMAZ, Sayın Prof.Dr. Murat GÜVENER, Sayın Prof.Dr. A.Tulga ULUS, Sayın Doç.Dr. R.Oktay PEKER ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Ulaş KUMBASAR' a saygılarımı sunarım.

Göğüs Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç.Dr. Erkan DİKMEN'e mesleki gelişimime bulunduğu katkılar sebebiyle teşekkür ederim.

Anestezi ve Reanimasyon Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Sayın Prof.Dr. Ülkü AYPAR, Sayın Prof.Dr. Meral KANBAK ve Sayın Prof.Dr. Bilge ÇELEBİOĞLU başta olmak üzere diğer bütün hocalarıma eğitimimde verdikleri katkı ve destekleri için teşekkür ederim.

Asistanlığım süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ameliyathane teknisyeni, anestezi teknikeri, perfüzyonist, hemşire ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan ve uzman arkadaşlarıma benimle paylaştıkları her an ve her anı için teşekkür ederim.

Çalışmam süresince desteklerini esirgemeyen Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Sayın Prof.Dr.Yasemin AKSOY ve Sayın Yrd.Doç.Dr. Esra BÜBER'e de tüm katkıları için ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmam için maddi destek sağlayan Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne de teşekkür ederim.

Son olarak, hak ve emekleri asla ödenmeyecek olan ve her zaman yanımda olup desteğini bir an olsun esirgemeyen sevgili aileme ve dostlarıma teşekkür etmekten mutluluk duyarım.

ÖZET

TEMEL H.H., ASİYANOTİK VE SİYANOTİK KONJENİTAL KALP HASTALIĞI OLAN ÇOCUKLARDA ANTİOKSİDAN REZERV KAPASİTESİNİN KARŞILAŞTIRILMASI, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kalp ve Damar Cerrahisi Tezi. Ankara, 2015. Konjenital kalp hastalıklarının prooksidan süreci tetiklediği düşünülmektedir. Hücresel düzeyde myokard kasılmasına olan etkilerinden, iskemi ve hipoksi sebebiyle oluşturduğu reaksiyonlara kadar birçok tez mevcuttur. Oksidatif stresin birçok hastalığın temelini oluşturmakla birlikte, postoperatif komplikasyon riskini arttırdığı, hastaların nörokognitif gelişimlerini belirgin olarak etkilediğine dair çalışmalar da mevcuttur. Bu sebeplerle; pediatrik kalp cerrahisi uyguladığımız hastalarımızdan siyanotik ve asiyanotik olanlar arasında oksidatif stres belirteçleri açısından farklılık olup olmadığı, hastaların yaşlarının, yapılan operasyonun, uygulanan KPB tekniğinin ve süresinin, mekanik ventilasyon esnasındaki oksijenizasyon düzeyinin bu belirteçler üzerinde farklılık oluşturup oluşturmadığının ölçülmesini amaçladık. Prospektif olarak planlanan çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında 01/11/2014 ile 15/02/2015 tarihleri arasında konjenital kalp hastalığı tanısıyla kardiyak operasyon uygulanan 85 hasta dahil edildi. Ameliyat öncesi servise yattıkları günde ve ameliyatı takip eden ilk 24 saat içinde alınan kan örneklerinde; Hb, BK, ürik asit, GSH, MDA ve TAC değerlendirildi. Siyanotik, asiyanotik, hiperoksjenize, normooksijenize, KPB uygulanmış ve uygulanmamış hasta grupları arasında karşılaştırmalar yapıldı. Verilerin analizi SPSS v 21.0 istatistik paket programı ile yapıldı. Yaş ile preoperatif TAS değerleri arasında pozitif korelasyon bulundu. Siyanotik ve asiyanotik hastaların preoperatif antioksidan rezerv kapasitelerinin farklı olmadığı tespit edildi. Siyanotik hastalarda preoperatif TBARS seviyeleri daha düşük olduğu halde postoperatif seviyeleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Siyanotik hastaların oksidatif strese karşı daha savunmasız olduğu ortaya kondu. Postoperatif dönemde TBARS değerlerinin arttığı, GSH değerlerinin azaldığı, dolayısıyla operasyon ile birlikte bir takım faktörlerin oksidatif strese yol açtığı tespit edildi. Oksijenizasyon düzeyinin oksidatif stres belirteçleri üzerinde belirgin bir farklılığa neden olmadığı bulundu. KPB efektif şekilde uygulandığında süresinin oksidatif stres üzerinde tahmin edildiği kadar olumsuz bir etkiye sebep olmadığı görüldü. Siyanotik hastalarda preoperatif Hb değerinin daha yüksek olmasının postoperatif oksidatif hasara katkı yapabileceği düşünüldü. Hastaların daha küçük yaşlarda oksidatif strese karşı daha savunmasız olduğu, postoperatif dönemde TBARS seviyelerinin artmış ve GSH seviyelerinin düşmüş olmasının cerrahi, KPB, iskemi/reperfüzyon, inflamasyon, demir yükü, oksijenizasyon gibi birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif hasarın birer göstergesi olduğu, oksijenizasyon seviyesinin oksidatif stres üzerinde belirgin bir farklılığa neden olmadığı, KPB'in oksidatif strese neden olduğu ancak efektif bir şekilde yönlendirildiğinde süresinin oksidatif stres üzerinde belirgin bir negatif etki oluşturmadığı tespit edilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Konjenital kalp hastalığı, siyanotik, asiyanotik, oksijenizasyon, oksidan stress

Destekleyen Kuruluşlar: HÜTF 014 D 12101010

ABSTRACT

TEMEL H. H., COMPARISON OF ANTIOXIDANT RESERVE CAPACITY OF CHILDREN WITH ACYANOTIC AND CYANOTIC CONGENITAL HEART DISEASE, Hacettepe University School of Medicine, Cardiovascular Surgery Thesis, Ankara, 2015. Congenital heart diseases is thought to induce prooxidant process. Starting from the effects of myocardial contractility at the cellular level, ischemia and hypoxia due to many of the reactions that create the thesis is available. There are studies that; oxidative stress causes the basis of many diseases, while the risk of postoperative complications to increase and has a significant effect on the neurocognitive development of patients. For these reasons; we aimed to measure whether or not there is a significant difference between the ones that we apply pediatric cardiac surgery among cyanotic and acyanotic patients with markers of oxidative stress. If the ages of the patients, the technique of operations and CPB, the duration of CPB and oxygenation during mechanical ventilation is creating a significant difference on the level of indicators. The study was planned prospectively at Hacettepe University Medical Faculty Department of Cardiac and Vascular Surgery with a diagnosis of congenital heart disease with cardiac operation applied between the dates of 01/11/2014 and 15/02/2015, 85 patients were included. The samples taken before surgery and within the first 24 hours following surgery, then evaluated for Hb, WBC, uric acid, GSH, MDA and TAC. Cyanotic, acyanotic, hyperoxygenated, normooxygenated, CPB applied and unapplied comparisons between patient groups were made. Analysis of data was performed with statistical program SPSS V 21.0. Positive correlation found between age and preoperative TAS values. Cyanotic and acyanotic patients in the preoperative period were not found to be different antioxidant capacities of the reserve. Although preoperative TBARS levels were significantly lower in cyanotic patients, postoperative levels was found to be higher. Cyanotic patients were found to be more vulnerable to oxidative stress. In the postoperative period, TBARS values increased and GSH values reduced, and hence the oxidative stress caused by operation in conjunction with a team of factors was detected. The level of oxygenation does not cause a significant difference on markers of oxidative stress. If effective CPB is applied, then the duration of CPB does not have predicted negative effects on oxidative stress. Cyanotic patients had higher preoperative Hb values, it was thought that might contribute to postoperative oxidative damage. At a younger age patients are more vulnerable against oxidative stress. The increased levels of TBARS and the decreased levels of GSH are the indicators of oxidative damage depending on many factors such as surgery, CPB, ischemia/ reperfusion, inflammation, iron overload and oxygenation. It doesn't cause a noticeable difference over the level of oxygenation on oxidative stress. Oxidative stress is caused by CPB, but if redirected in an effective manner it has been observed that longevity of CPB doesn't create a significant negative impact on oxidative stress.

Key Words: Congenital heart diseases, cyanotic, acyanotic, oxygenation, oxidant stress

Supported by HUTF 014 D 12101010

İÇİNDEKİLER**Sayfa**

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER.....	x
TABLolar	xii
1. GİRİŞ	17
2. GENEL BİLGİLER.....	20
2.1. Tarihçe.....	20
2.1.1. Kardiyovasküler Cerrahi Tarihçesi	20
2.1.2. Oksidatif Stres ve Antioksidanların Tarihçesi	21
2.2. Konjenital Kalp Hastalıkları.....	22
2.2.1. Asiyantok Konjenital Kalp Hastalıkları.....	23
2.2.2. Siyantok Konjenital Kalp Hastalıkları	24
2.2.3. Konjenital Kalp Hastalıkları ve Oksidatif Süreç.....	26
2.3. Kardiyopulmoner Bypass.....	27
2.3.1. Kardiyopulmoner Bypass ve Oksidatif Süreç	30
2.4. Konjenital Kalp Hastalıklarında Oksijenizasyon	31
2.5. Oksidatif Stres	31
2.5.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türevlerinin Üretimi	32
2.5.2. Patofizyolojik Durumlar.....	36
2.5.3. Hücre Hasarı ve Reaktif Oksijen Türevleri.....	36
2.6. Antioksidan Sistemler	37

2.6.1. Glutasyon	40
2.6.2. Malondialdehit (MDA)	43
2.6.3. Total antioksidan kapasitesi	44
3. BİREYLER VE YÖNTEMLER	45
3.1. Hasta Grupları ve Uygulama	45
3.2. Klinik Takip ve Örneklerin Toplanması	45
3.3. Cerrahi Prosedürler	46
3.4. Biyokimyasal analiz	48
3.5. İstatistiksel Analiz	49
4. BULGULAR	50
4.1. Total Antioksidan Kapasitesi (TAS)	103
4.2. TBARS	106
4.3. Glutasyon (GSH)	110
TARTIŞMA	115
SONUÇ VE ÖNERİLER	129
KAYNAKLAR	133

SİMGELER VE KISALTMALAR

- AA-araşidonik asit
ACT- Activated Clotting Time
Alb- albümin
ASD- atriyal septal defekt
ATP- adenozin trifosfat
AVSD- atriyoventriküler septal defekt
BK- Beyaz Küre
CAT-katalaz
DNA-deoksiribonükleik asit
ER- endoplazmik retikulum
GPx -glutasyon peroksidaz
GR-glutasyon redüktaz
GSH- glutasyon
GST-glutasyon-S transferaz
Hb-hemoglobin
HO- hem oksijenaz
Htc-hematokrit
IRI- iskemi-reperfüzyon hasarı
KPB- kardiyopulmoner bypass
Lac-laktat
LCOS- düşük kardiyak output sendromu
MDA- malondialdehit
NO- nitrik oksit
NOS- nitrik oksit sentaz
OSI- oksidatif stres indexi
PaO₂-parsiyel oksijen basıncı
PAPVD- parsiyel anormal pulmoner venöz dönüş
PCO- protein karbonil
PMN- polimorfonükleer hücre
PON- paraoksanaz
Postop-postoperatif
Preop-preoperatif
RNS- reaktif nitrojen türleri
ROS- reaktif oksijen türleri
SOD- süperoksit dismutaz
T.prt- total protein
TAC- total antioksidan kapasitesi
TAPVD- total anormal pulmoner venöz dönüş

TAS- total antioksidan durum
TBARS- tiobarbitürik asit reaktif ürünleri
TOF - Fallot Tetralojisi
TOS -total oksidan durum
TXN- tiyoredoksin
VSD- ventriküler septal defekt
XO- ksantin oksidaz
YBÜ -Yoğun Bakım Ünitesi

ŞEKİLLER

	<u>Sayfa</u>
Şekil 2.1. Fenton Reaksiyonu.....	33
Şekil 2.2. Haber- Weiss Reaksiyonu.....	33
Şekil 2.3. Ksantin Oksidaz Reaksiyonu	33
Şekil 2.4. NADPH Oksidaz Reaksiyonu.....	34
Şekil 2.5. Nitrik Oksit Sentaz'ın Moleküler Yapısı.....	34
Şekil 2.6. Nitrik Oksit Sentaz'ın Katalizlediği Reaksiyon.....	35
Şekil 2.7. Myeloperoksidaz'ın Moleküler Yapısı ve Reaksiyonu.....	35
Şekil 2.8. Sitokrom P450'nin ER Membranındaki İşlevi	36
Şekil 2.9. Biyolojik Sistemlerde Antioksidan Mekanizmalar [69].	39
Şekil 2.10. Glutatyon'un Yapısı.....	41
Şekil 2.11. ROS'a Karşı Savunma Sistemi Basamakları	42
Şekil 2.12. Glutatyon Bağımlı Hücrel Savunma Mekanizması.....	43
Şekil 2.13. Malondialdehit Sentezi	44
Şekil 4.1. Hastaların Yaş Dağılımları	56
Şekil 4.2. Hastaların Siyanoz ve Oksijenizasyon Dağılımları	58
Şekil 4.3. Yaş ile Preoperatif TAS Ortalama Değerleri Korelasyonu.....	67
Şekil 4.4. Yaş ile Preoperatif Albümin Değerleri Korelasyonu.....	68
Şekil 4.5. Yaş ile Preoperatif Total Protein Değerleri Korelasyonu.....	68
Şekil 4.6. Yaş ile Preoperatif Lökosit Değerleri Korelasyonu.....	69
Şekil 4.7. Yaş ile Preoperatif Hemoglobin Değerleri Korelasyonu	70
Şekil 4.8. Yaş ile Preoperatif Hematokrit Değerleri Korelasyonu.....	71
Şekil 4.9. Yaş ile Preoperatif Ürik Asit Değerleri Korelasyonu	72
Şekil 4.10. KPB Süresi ile Postoperatif TAS Değerleri Arasındaki Korelasyon.....	91
Şekil 4.11. KPB Süresi ile Postoperatif Laktat Değerleri Arasındaki Korelasyon	92
Şekil 4.12. Postoperatif TBARS Değerleri ile Lökosit Değerleri Arasındaki Korelasyon	95

Şekil 4.13. Postoperatif GSH ve TAS Değerleri Arasındaki Korelasyon.....	97
Şekil 4.14. Postoperatif GSH ve TBARS Değerleri Arasındaki Korelasyon	98
Şekil 4.15. Postoperatif Total Protein ve Albumin Arasındaki Korelasyon	101
Şekil 4.16. Postoperatif Laktat ve Albumin Arasındaki Korelasyon	101

TABLOLAR

	<u>Sayfa</u>
Tablo 2.1.Kalp-Akciğer makinesinin temel komponentleri.....	29
Tablo 2.2.Kalp-Akciğer makinesinin alt komponentleri.....	29
Tablo 2.3. Antioksidan enzimlerin yapısal karakteristikleri... ..	40
Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, primer kardiyak patolojileri ve uygulanan operasyonlar	50
Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların karakteristik özellikleri	57
Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların siyanoz özellikleri.....	57
Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların oksijenizasyon özellikleri	58
Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların siyanoz ve oksijenizasyon dağılımlarının karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.6. KPB uygulanma durumuna göre hasta sınıflandırılması	60
Tablo 4.7. KPB uygulanmış olan hastaların intraoperative verileri.....	60
Tablo 4.8. Opere edilen hastaların aort klemp verilerine göre değerlendirmeleri	60
Tablo 4.9. Aort klempi uygulanmış olan hastaların intraoperatif verileri.....	60
Tablo 4.10. Postoperatif komplikasyon verileri.....	61
Tablo 4.11. Postoperatif komplikasyonların sınıflandırılması	61
Tablo 4.12. Araştırma grubundaki hastaların albumin değerlerindeki değişimin ortalamaları	62
Tablo 4.13. Araştırma grubundaki hastaların total protein değerlerindeki değişimin ortalamaları	62
Tablo 4.14. Araştırma grubundaki hastaların lökosit değerlerindeki değişimin ortalamaları	63

Tablo 4.15. Araştırma grubundaki hastaların laktat değerlerindeki değişimin ortalamaları	63
Tablo 4.16. Araştırma grubundaki hastaların hemoglobin değerlerindeki değişimin ortalamaları	64
Tablo 4.17. Araştırma grubundaki hastaların hematokrit değerlerindeki değişimin ortalamaları	64
Tablo 4.18. Araştırma grubundaki hastaların ürik asit değerlerindeki değişimin ortalamaları	65
Tablo 4.19. Çalışmadaki hastaların yaşları ile preoperative değerleri arasındaki ilişki..	65
Tablo 4.20. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre preoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri	73
Tablo 4.21. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre preoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri	74
Tablo 4.22. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre preoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri	76
Tablo 4.23. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri	77
Tablo 4.24. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri	78
Tablo 4.25. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri	80
Tablo 4.26. Hastaların KPB uygulanma durumuna göre postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri.....	81
Tablo 4.27. Hastaların KPB uygulanma durumuna göre postoperatif albumin,	

total protein, lökosit ve laktat değerleri.....	82
Tablo 4.28. Hastaların KPB uygulanma durumuna göre postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri	84
Tablo 4.29. Hastaların oksijenizasyon durumlarına göre postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri.....	85
Tablo 4.30. Hastaların oksijenizasyon durumlarına göre postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri.....	87
Tablo 4.31. Hastaların oksijenizasyon durumlarına göre postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri	88
Tablo 4.32. KPB ile postoperatif değerler arasındaki ilişki.....	89
Tablo 4.33. KPB süresi ile postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri arasındaki ilişki	93
Tablo 4.34. Postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri ile postoperatif albümin, total protein, lökosit ve laktat değerleri arasındaki ilişki	94
Tablo 4.35. Postoperatif TAS, TBARS ve GSH verilerinin birbirleri ile olan ilişkileri	96
Tablo 4.36. Postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri ile postoperatif Hb, htc ve ürik asit değerleri arasındaki ilişki	99
Tablo 4.37. Postoperatif albümin, total protein, lökosit ve laktat değerlerinin aralarındaki ilişki.....	100
Tablo 4.38. Postoperatif Hb, htc ve ürik asit değerleri ile postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri arasındaki ilişki	102
Tablo 4.39. Preoperatif ve postoperatif total antioksidan kapasite (TAS) değerleri.....	103
Tablo 4.40. Asiyantotik ve siyantotik hastalarda preoperatif ve postoperatif total antioksidan kapasite (TAS) değerleri.....	103

Tablo 4.41. Hiperoksijenize ve normooksijenize hastalarda preoperatif ve postoperatif TAS değerleri.....	104
Tablo 4.42. Siyanotik ve asiyanotik hastalarda oksijenizasyon gruplarına göre preoperatif ve postoperatif TAS ortalama değerleri.....	105
Tablo 4.43. Preoperatif ve postoperatif TBARS (MDA) değerleri.....	107
Tablo 4.44. Asiyanotik ve siyanotik hastalarda preoperatif ve postoperatif TBARS (MDA) değerleri.....	107
Tablo 4.45. Hiperoksijenize ve normooksijenize hastalarda preoperatif ve postoperatif TBARS (MDA) değerleri.....	108
Tablo 4.46. Siyanotik ve asiyanotik hastalarda oksijenizasyon gruplarına göre preoperatif ve postoperatif TBARS (MDA) ortalama değerleri	109
Tablo 4.47. Preoperatif ve postoperatif GSH değerleri.....	111
Tablo 4.48. Asiyanotik ve siyanotik hastalarda preoperatif ve postoperatif GSH değerleri.....	111
Tablo 4.49. Hiperoksijenize ve normooksijenize hastalarda preoperatif ve postoperatif GSH değerleri	112
Tablo 4.50. Siyanotik ve asiyanotik hastalarda oksijenizasyon gruplarına göre preoperatif ve postoperatif GSH ortalama değerleri	114

1. GİRİŞ

Son yıllarda ülkemizde açık kalp cerrahisi uygulanan merkez sayısında hızla artış gözlenmektedir. Pediatrik kalp cerrahisi yapılan merkez sayısı henüz sınırlı olsa da artan ilgi ve operasyon sayısı ile birlikte morbidite ve mortalite oranları da dikkat çekmeye başlamıştır. Pediatrik kalp cerrahisi ile ilgili bilgi ve beceri düzeyinin her geçen gün artıyor oluşu beraberinde bazı endişeleri de getirmektedir. Morbidite ve mortalite oranlarının hem dünyada hem de ülkemizde giderek iyileşmesi sonucu günümüzde bu hastaların postoperatif dönemdeki gelişimleri, yaşam koşulları ve konforları da dikkat çekmeye başlamıştır.

Her insanın vücudunda prooksidan, oksidan ve antioksidan sistem ve süreçlerin var olduğu bilinmektedir. Son 30 yılda yapılan çalışmalar ile insan vücudundaki oksidatif süreçler, bunların organ sistemleri ve gelişimleri üzerindeki etkileri ile antioksidan süreçlerin oluşabilecek hasarları tamir edebilme veya önleyebilme kapasitesi açıklığa kavuşturulmaya çalışılmaktadır. Oksidatif stres olarak tanımlanan; “reaktif oksijen türevleri (ROS) nin üretimi ile biyolojik sistemlerin bu reaktif metabolitleri detoksifiye edebilme kapasitesi veya oluşan hasarı onarabilme yeteneği arasındaki dengesizlik” [1] kavramının birçok hastalık ve hasarın oluşmasında etkin olduğu artık bilinmektedir. Oksidatif stresin; ateroskleroz, kardiyak hipertrofi, diyabet, yaşlanma, hipertansiyon, inme, metabolik sendrom, nörodejeneratif hastalıklar, preeklampsi, glokom, kanser, böbrek fonksiyon bozuklukları gibi birçok hastalığın oluşum mekanizmasında görev aldığı gösterilmiştir [1].

Konjenital kalp hastalıklarının insan vücudundaki prooksidan süreci tetiklediği düşünülmekle birlikte [2] hastalığın asiyanotik ve siyanotik oluşunun da bu sürece katkıda bulunduğu ön görülmektedir. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda total antioksidan durumun, total oksidan durumun ve oksidatif stres indeksinin artmış olduğu belirtilmektedir [3]. Konjenital kalp hastalıklarının ister asiyanotik, ister siyanotik olsun oksidatif stresi hangi yollarla tetiklediği henüz netliğe

kavuşturulamamıştır. Hücresel düzeyde myokard kasılmasına olan etkilerinden tutun, iskemi ve hipoksi sebebiyle oluşturduğu reaksiyonlara kadar birçok tez hala tartışılmaktadır.

Yapılan birçok çalışmada yalnızca siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında belirgin farklılık olmadığı, aynı zamanda hastaların yaşlarının, oksijenizasyon düzeylerinin, KPB uygulanmış olmasının, KPB süresinin, hastaların Hb seviyelerinin de çok önemli olduğu vurgulanmaktadır [4-8].

Oluşan oksidatif stresin birçok hastalığın temelini oluşturmakla birlikte, postoperatif komplikasyon riskini arttırdığı, ileriki dönemlerde hastaların nörokognitif gelişimlerini belirgin olarak etkilediğine dair çalışmalar da mevcuttur. Bu sebeplerle, pediatrik kalp cerrahisinin giderek gelişen ve büyüyen bir alan olduğu düşünüldüğünde, postoperatif komplikasyonlar açısından ve özellikle operasyon sonrasında normal yaşamlarından geri kalmayacağı düşünülen hastaların gelişimlerinin etkilenmemesi açısından konunun üzerinde durulması gerektiği anlaşılmaktadır.

KPB'ın başlı başına bir oksidatif stres kaynağı olduğu bilinmektedir. Bu etkiden sorumlu faktörler arasında; myokardın iskemi/reperfüzyon hasarı [4], inflamasyon süreci [5] ve Hb kaynaklı demir yükü [6] sayılabilmektedir. Yapılmış çeşitli çalışmalarda KPB süresi uzadıkça oksidatif stresin de arttığı gösterilmiştir [7,8].

Oksidatif stresin tespiti ve ölçümü için birçok farklı yöntem kullanılmaktadır. Kütle spektroskopisi, ELISA testleri gibi daha doğrudan ölçüm yapabilen testler olmakla birlikte uygulanım zorlukları ve kararsızlıkları nedeniyle çok tercih edilmemektedirler. Bunların yerine daha dolaylı yolla sonuç verdikleri kabul edilse de, daha ulaşılabilir, daha kararlı, daha ucuz ve daha kolay testler olan TAC, MDA düzeyleri, GSH ve glutasyon ilişkili enzimlerin ölçülmesi gibi yöntemler tercih edilmektedir. TAC; oksidatif strese karşı koyan suda çözünür antioksidanların total kapasitesi hakkında bilgi verirken, MDA ise bir lipid peroksidasyonu son ürünüdür. GSH ve glutasyon ilişkili

enzimlerin önemi ise ROS'a karşı insan organizmasının oksidatif stresten korunma mekanizmasında birinci basamağı glutatyon, ikinci basamağı ise glutatyon bağımlı enzimlerin oluşturmasıdır [9].

Antioksidan moleküller; GSH gibi endojen, suda çözünür C vitamini veya yağda çözünür A ve E vitaminleri gibi ekzojen kaynaklı olabilmektedir. Antioksidan moleküllerin veya reaksiyonların oksidatif stresi önlemek veya hasarı azaltmakla görevli olduğu bilinmekle birlikte; özellikle fazla miktarda ekzojen antioksidan kullanımının da oksidatif stresi tetikleyebileceği ön görülmektedir.

Bu prospektif klinik çalışmada pediatrik kalp cerrahisi uyguladığımız hastalarımızdan siyanotik ve asiyanotik olanlar arasında oksidatif stres belirteçleri açısından belirgin farklılık olup olmadığı, hastaların yaşlarının, yapılan operasyonun, uygulanan KPB tekniğinin ve süresinin, mekanik ventilasyon esnasındaki oksijenizasyon düzeyinin bu belirteçler üzerinde belirgin farklılık oluşturup oluşturmadığının ölçülmesini amaçladık. Böylece gruplar arasında belirgin farklılıklar görülmesi halinde; bu hastaların operasyon zamanlamasının ayarlanmasını, operasyon öncesi ve sonrasında özellikle nörokognitif gelişimlerinin incelenmesini, tanı konulduğu andan itibaren antioksidan tedavi verilip verilmeme gerekliliğini, operasyon tekniğini, mekanik ventilasyon ayarlarını, postoperatif komplikasyonlarını tartışmayı ve gerekli düzenlemeleri yapabilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tarihçe

2.1.1. Kardiyovasküler Cerrahi Tarihçesi

Tarihsel akış içerisinde kalp, cerrahi müdahale yapılabilen son organdır. Uzun yıllar boyunca “dokunulmaz” olarak tanımlanan kalp için cerrahi girişimlerin başlaması ancak 20. yüzyılda mümkün olmuştur. Bu döneme kadar kardiyak yaralanma gibi acil durumlarda bile cerrahi girişimler yapılmamıştır [10]. 1896 yılında Ludwig Rehn ilk kez bir kalp yaralanmasında, miyokarda müdahale ederek hastanın yaşamasını sağlamıştır [11].

İlk kez Le Gallois (1813) tarafından ortaya atılan “kalbin devre dışı bırakılması, kanın farklı bir mekanik sistemde döndürülmesi” fikrinden esinlenen Von Frey ve Gruber, 1885 yılında ilk kalp- akciğer makinesinin tasarımını yapmışlardır. Bu ilk modelde kan ince bir film üzerinde silindir şeklinde dönerken gaz alış veriş sağlanmıştır. Bu keşiften kısa bir süre sonra deneysel olarak kalp- akciğer makinesi kullanılarak başarılı sonuçlar alınmaya başlamıştır. John H. Gibbon, IBM firmasından mühendislik desteği alarak kalp akciğer makinesinin gelişimine önemli katkılar sağlayarak günümüzde kullanılan cihazların bir modelinin geliştirmiştir [12].

Açık kalp cerrahisinin gelişiminde ilk kardiyak cerrahi girişimleri 1951 yılında Clarence Dennis tarafından gerçekleştirilmiştir. Atriyoventriküler septal defekt (AVSD) ve atriyal septal defekt (ASD) onarımı amacıyla iki hasta opere edilmiştir. İlk hasta kalp- akciğer makinesinden ayrılamamış, ikinci hastada ise masif hava embolisi gelişmiştir. Kısa bir süre sonra John H. Gibbon tarafından sağ kalp bypassı amacıyla kalp akciğer makinesi kullanılmıştır. Ancak bu işlem de başarılı olamamış ve hasta KPB“dan ayrılamamıştır. 1953 yılında yine John H. Gibbon tarafından kalp akciğer makinesi kullanılarak ilk başarılı açık kalp ameliyatı gerçekleştirilmiştir. Genç bir kadın hastada ASD“nin kapatıldığı bu operasyondan sonra ardışık iki hastanın operasyonda kaybedilmesi üzerine Gibbon kardiyopulmoner bypassdaki sorunların anlaşılması ve

çözülmesi amacıyla bir erteleme süreci ilan etmiştir [13].

1954 yılında Lillehei vücut dışı dolaşım yönteminden esinlenerek “kontrollü kros dolaşım” şeklinde tanımlanan teknikle hastanın ebeveynini kalp akciğer makinesi olarak kullanmış ve ventriküler septal defekt (VSD) onarımını gerçekleştirmiştir. Bu yöntemle opere edilen hastalarda başarı oranlarının yüksek olması kalp cerrahisinin gelişimine hız kazandırmıştır. John W. Kirklin de uzun deneysel çalışmalar sonrasında 1955 yılında tasarımını gözden geçirdiği kalp akciğer makinesi ile opere ettikleri ilk VSD hasta serisini yayınlamıştır [12].

Konjenital kalp cerrahisi ise ilk defa patent duktus arteriyozus tedavisini başarı ile uygulayan Robert Gross ile başlamıştır. Kısa bir süre sonra Gross ve Hufnagel aort koarktasyonu için başarılı bir operasyon gerçekleştirmişlerdir. 1944 yılında Helen Taussig ve Alfred Blalock da daha sonra isimleri ile anılacak olan siyanotik hastalarda kullanılan şant operasyonlarını tanımlamışlardır.

Hipotermi ile inflow oklüzyon tekniği uygulayarak yapılan ilk ASD onarımı (1952) ve pulmoner kapak rezeksiyonu (1953) gibi başarılı cerrahi sonuçlar konjenital kalp cerrahisinin gelişimine katkı sağlamıştır. Kısa bir süre sonra Charles Drew, derin hipotermi altında ilk başarılı VSD ameliyatını bildirmiştir. İlerleyen yıllarla birlikte daha kompleks patolojilerin onarımları için adımlar atılmıştır. 1959 yılında, Senning’in gerçekleştirdiği büyük arterlerin transpozisyonunda uygulanan intraatriyal düzeltme ameliyatı, beş yıl sonra Mustard tarafın-dan farklı bir teknikle gerçekleştirilmiştir. Bu gelişmelerin ardından atrezik pulmoner kapak tedavisi için aortik homogreftin kullanımı Ross tarafından tanımlanmıştır. 1971 yılında Fontan ve Baudet, sağ ve sol sistemin birbirinden ayrıldığı tek işlevsel ventrikülün kullanıldığı operasyonları tanımlamışlardır.

2.1.2. Oksidatif Stres ve Antioksidanların Tarihçesi

İlk oksijen radikali 1930’larda Linus Pauling tarafından keşfedilmiş ve süperoksit olarak tanımlanmıştır [14]. Aynı yıllarda Mann ve Keilin ise, sığır kan ve karaciğerinden süperoksit dismutaz (SOD) proteinini saflaştırmışlar ve fonksiyonunu

tanımlayamadıkları bakır bağlayan bir protein olduğunu ifade etmişlerdir [15]. 1960'ların sonlarına kadar ROS'un patofizyolojik önemi tam olarak kavranamamıştır. Ancak birkaç yeni bulgunun ardından bu durum hızla değişmeye başlamıştır [1]. McCord ve Fridovich tarafından 1968-1969 yıllarında eritrosit SOD'un enzimatik aktivitesinin açığa kavuşturulması ve süperoksit anyonunun (O_2^-) temizlenmesini sağladığının anlaşılmasının ardından, aynı yıl SOD'un hemen hemen bütün memeli hücrelerinde bulunduğu tespit edilmiştir [16,17]. Daha sonraki bulgular O_2^- 'nin fizyolojik bir ürün olduğunu ortaya koymuştur. 1969'da Knowles ve arkadaşları ksantin oksidaz (XO) enziminin de süperoksit üretimine katıldığını ortaya koymuştur [18]. 1973'de Babior ve arkadaşları tarafından nötrofilin bakterisid etkisinin büyük miktarlardaki O_2^- üretimi ile ilişkili olduğu bulunmuş ve böylece inflamasyon süreci ile ROS üretimi bağlantısı kurulmuştur [19]. Böylece inflamatuvar süreç ile ilişkili doku harabiyetinin bir kısmından nötrofil kaynaklı O_2^- 'nin sorumlu tutulabileceği ve SOD'un hücreleri ve ekstraselüler komponentleri bu harabiyetten koruduğu tespit edilmiştir [20,21]. 1981'de Granger ve arkadaşları kedi barsağında oluşan iskemi/reperfüzyon kaynaklı doku hasarının artmış ROS üretimi ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir [22].

2.2. Konjenital Kalp Hastalıkları

Konjenital kalp hastalıkları en sık görülen konjenital anomali grubu olarak tanımlanmaktadır. Konjenital kalp hastalığı; konjenital kalp defekti veya konjenital kalp anomalisi ile doğan bebekler için kullanılan bir terimdir. Konjenital kalp anomalisi, doğum anında var olan yapısal bir kalp defektini tanımlamaktadır. Konjenital kalp hastalıklarının insidansı ülkeler arasında belirgin farklılıklar göstermekle birlikte, ortalama 1000 canlı doğumda 9 (4.1-12.3) olarak belirlenmiştir [23]. Konjenital kalp hastalıklarına sebep olan durumlar arasında; genetik faktörler, viral enfeksiyonlar, insektisitler, alkol bağımlılığı gibi birçok faktör sayılmaktadır. Ancak kesin sebepler hala önemli bir tartışma konusudur. Konjenital kalp hastalıkları uzun yıllardır olduğu gibi siyanotik ve asiyanotik konjenital kalp hastalıkları olarak iki alt grupta sınıflandırılabilir. Ayrıca pulmoner kan akımının azaldığı veya arttığı hastalıklar

şeklinde olabildiği gibi biventriküler çıkım veya univentriküler çıkım olarak da sınıflandırılabilir [23,24].

2.2.1. Asiyantotik Konjenital Kalp Hastalıkları

Asiyantotik konjenital kalp hastalıkları konjenital kalp hastalıklarının daha geniş olan alt grubudur. Soldan sağa şantlı kalp hastalıkları (ASD, VSD, endokardiyal yastık defekti, patent duktus arteriyozus), obstrüktif lezyonlar (aort koarktasyonu, doğuştan aort darlığı), vasküler halkalar ve kardiyak malpozisyonlar olarak sınıflandırılırlar. Soldan sağa şantlı hastalıkların tedavisinde temel prensip; pulmoner vasküler hastalık geri dönüşümsüz hale gelmeden, yani şant sağdan sola dönmeden ve siyanoz oluşmadan önce müdahale edilmesidir.

2.2.1.1. Atriyal septal defekt

Tüm konjenital kalp hastalıklarının %5-15 kadarını teşkil eder. Cerrahi olarak tedavi edilebilen ilk konjenital kalp hastalıklarından birisidir. Dört alt tipi tanımlanmıştır. Bunlar: ostium sekundum; ki en sık görülen formudur, ostium primum, sinus venozus ve koroner sinus tipi defektir [24].

2.2.1.2. Ventriküler septal defekt

En sık rastlanan konjenital kalp hastalığı grubudur. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %20-25'ini oluşturur. Perimembranöz, muskuler, inlet, konventriküler ve subpulmoner olmak üzere birden çok alt grubu mevcuttur [23].

2.2.1.3. Atriyoventriküler septal defekt

Endokardiyal yastık defekti olarak da isimlendirilmektedir. Down sendromu olan hastalarda en sık görülen doğumsal kalp hastalığı olarak bilinmektedir. Parsiyel AVSD, komplet AVSD ve intermediate (transitional) AVSD olmak üzere üç alt tipi vardır. Ancak embriyolojik gelişim, anatomi ve patofizyoloji alanları açısından bu grup lezyonlara yakınlık gösteren birçok ara form hastalık da bulunmaktadır [23].

2.2.1.4. Patent duktus arteriyozus

Tüm konjenital kalp hastalıklarının %5-10'unu oluşturur. Ortalama olarak 2000 doğum-da 1 görüldüğü belirtilse de, bazı araştırmacılar, çoğunun klinik belirti vermeden başka bir sebep için muayene edilirken tespit edildiğini belirterek aslında 500 doğumda 1 görüldüğünü savunmaktadırlar. Çoğunluğu klinik bulgu vermeksizin, kendiliğinden kapanmaktadır [24].

2.2.1.5. Aort koarktasyonu

10.000 canlı doğumda 3-4 oranında görülmekle birlikte, konjenital kalp hastalığı ile doğan, yaşayan çocukların yaklaşık olarak %7'sinde görülmektedir. Erkeklerde daha fazla görülmektedir. Multifaktöriyel kalıtım gösterdiği bilinse de bazı kaynaklarda otozomal dominant geçiş gösterdiğine de değinilmiştir [24].

2.2.2. Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları

Siyanotik konjenital kalp hastalıkları sağdan sola şantın var olduğu hastalıklardır. Konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık %30'unu teşkil eder. Fallot tetralojisi, büyük arterlerin transpozisyonu, triküspit atrezisi, total anormal pulmoner venöz dönüş, trunkus arteriyozus, hipoplastik sol kalp sendromu, çift çıkışlı sağ ventrikül, çift çıkışlı sol ventrikül, pulmoner kapak yokluğu gibi bir çok çeşidi olan geniş spektrumlu bir hastalıklar yumağıdır.

2.2.2.1. Pulmoner kan akımı azalmış

2.2.2.1.1. Fallot tetralojisi

10.000 canlı doğumda 3.3 oranında görülür. Tüm konjenital kalp hastalıklarının yaklaşık %7-10'unu teşkil eder. En sık karşılaşılan siyanotik konjenital kalp hastalığıdır. VSD, sağ ventrikül çıkım yolu darlığı, sağ ventrikül hipertrofisi ve aortanın sağa deviasyonu olmak üzere dört bileşeni vardır. Hastaların başvuru anındaki durumlarına en çok katkısı olan bileşen sağ ventrikül çıkım yolu darlığının derecesidir [23,24,25].

2.2.2.1.2. Triküspit atrezisi

En sık görülen fonksiyonel tek ventrikül tipi anomali olduğu kabul edilir. Sağ atriyoventriküler bağlantının yokluğu ve sağ ventrikül hipoplazisi söz konusudur. Hemen hemen hepsinde eşlik eden anomali VSD'dir [25].

2.2.2.2. Pulmoner kan akımı artmış

2.2.2.2.1. Büyük arterlerin transpozisyonu

Birinci haftada %29, Birinci yılda %89'a varan mortalite hızları ile en sık rastlanan siyanotik konjenital kalp hastalıklarından bir tanesidir. Konjenital kalp hastalıklarının %10 kadarını oluşturur. 1.000.000 canlı doğumda 315 oranında görüldüğü bildirilmektedir [23,24,25].

2.2.2.2.2. Anormal pulmoner venöz dönüş

Anormal dönüşü oluşturan pulmoner ven sayısına göre parsiyel veya total anormal pulmoner venöz dönüş olarak isimlendirilerler. TAPVD tüm konjenital kalp hastalıkları arasında %1-2 oranında yer tutarken, PAPVD sadece %0.6 oranında görülür. TAPVD'nin suprakardiyak, kardiyak, infrakardiyak ve karışık tipleri bulunurken; PAPVD'nin ise, sinus venozus tipi ve scimitar sendromunu içeren tipleri bulunmaktadır [23,24,25].

2.2.2.2.3. Trunkus arteriyozus

1000 canlı doğumda 0.07 oranında görülen nadir bir konjenital kalp hastalığıdır. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %0.4-1.1 kadarını oluşturur. Çoğunlukla subarteriyel VSD'nin eşlik ettiği bir tablodur [23,24,25].

2.2.2.2.4. Hipoplastik sol kalp sendromu

Hipoplastik sol kalp sendromu en sık görülen tek ventrikül anomalisidir. Tüm konjenital kalp hastalıklarının %4-9'unu teşkil eder. Yaşamın ilk bir yılında kalp

hastalıklarından kaynaklanan ölümlerin %25'ini oluşturur. Sol ventrikülün ve çıkan aortanın etkilenim oranına bakılarak çok geniş bir spektruma sahip olduğu söylenebilir [23,24,25].

2.2.3. Konjenital Kalp Hastalıkları ve Oksidatif Süreç

Açık kalp cerrahisi esnasında antioksidatif sistemlerin yetersizliği ve enerji depolarının azalması sebebiyle hücrel yıkım artmaktadır [26-27]. Cerrahi esnasında ve sonrasında birçok farklı faktörün kardiyak fonksiyonları etkilediği düşünülmektedir. Örneğin; özellikle yenidoğan kalbinde görüldüğü gibi, reperfüzyon hasarına neden olacak şekilde, hemodinamik basınç yükü, iskemi veya hipoksemiye bağlı olarak antioksidatif sistemlerin yetersizliği [27-31], kardiyak metabolizmayı korumada yetersiz kalan uygunsuz kardiyak arrest tekniği ve sonucunda oluşan hücrel fonksiyon eksikliği [26,50,27,32], özellikle yenidoğan ve infantlarda içeriği de önemli olmak kaydıyla kontrollü sıcak venöz kan reperfüzyonunun etkinliği bu faktörlerden birkaçıdır [33-35].

İskemi ve reperfüzyondan kaynaklanan myokardiyal hasarın; koruma sistemlerinin yetersizliği ve/ veya hasar verici moleküllerin (örn. Süperoksitler) fazlasıyla üretimi nedeniyle oluştuğu düşünülmektedir [36-38].

Yapılmış bazı çalışmalarda pediatrik kalp cerrahisi öncesi ve sonrasında oksidatif durum değerlendirmesi yapılmıştır. Konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda KPB başlamadan önce de oksidatif stres belirteçlerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [2]. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda total antioksidan durumun, total oksidan durumun ve oksidatif stres indeksinin artmış olduğu belirtilmektedir [3].

Konjenital kalp hastalıklarından etkilenmiş bebeklerde, özellikle de yenidoğanlarda, açık kalp cerrahisi öncesinde ve esnasında oluşan hücrel koruma sistemlerinin yetersizliği birkaç faktör ile özetlenmeye çalışılmaktadır [29,30,39,40]:

-hacim yüklenmesindeki değişiklikler (soldan sağa şantlar), artmış ard yük (çıkım yolu obstrüksiyonları) ve oksijen kullanılabilirliğinin azalması (siyanotik veya

iskemik hastalık) sonucu ATP depolarının ve koruyucu sistemlerin etkinliğinin azalması ile hücrel hiperplazi/ hipertrofi ve fibrosis oluşabilir [40],

-cerrahinin başlangıcında mekanik hiperventilasyon ve/ veya yetersiz anestezi kontrol oksidatif stres oluşmasına ve hücrel koruma sistemlerinin yetersizleşmesine sebep olabilir [41],

-KPB esnasında inflamasyon aktivasyonu ve yüksek oksijen basıncı hücrel hasarı ve süperoksit üretimini artırır, aynı zamanda da hipotermi normal metabolizmayı düşürür [32,42-46].

2.3. Kardiyopulmoner Bypass

Kalp cerrahisinin yaygınlaşabilmesinde temel faktör olan KPB ile operasyonlar güvenli bir şekilde yapılabilmektedir. Kalp- akciğer makinesinin kullanılması ile uygulanan yöntemde, kalbin pompalama fonksiyonu ile akciğerlerin oksijenizasyon fonksiyonları geçici olarak devre dışı bırakılmakta ve bu işlevler mekanik sistemlerle sağlanmaktadır. Kalp- akciğer makinesi açık kalp ameliyatlarının gerçekleştirilmesinin yanısıra çeşitli modifikasyonlarla kalıcı veya geçici kardiyak hasarlı hastalarda destek amacıyla da kullanılmaktadır.

Erişkin ve pediatrik hasta grubunda açık kalp cerrahisinin güvenli ve etkin şekilde yapılabilmesi için hem hareketsiz bir alan hem de kansız bir ortam sağlanması önemlidir. Kalp- akciğer makinesi ile kansız bir ortam sağlanırken, kalbin durdurulması da mümkündür. Bu sırada hayati organların perfüzyonu da sağlanmaktadır. Bu şekilde kalbin ve akciğerin fonksiyonlarının devre dışı bırakılması ve kanın vücut dışında dolaşmasına ekstrakorporeal dolaşım adı verilir. Kalp- akciğer makinesinin kullanılması ile gerçekleştirilen bu tekniğe de KPB adı verilir.

Yaklaşık 60 yıl önce ilk defa Gibbon tarafından kullanılan bu yöntem ile pek çok parametre kontrol altında tutulurken, bazı patofizyolojik değişimler de kaçınılmaz olmuştur. Kalp- akciğer makinesi ile birlikte kullanılan mekanik sistemler sayesinde

santral venöz basınç, hematokrit, arteryel kan gazı değerleri, vücut ısısı gibi hemodinamik parametreler yakından takip edilebilmektedir.

KPB'nin neden olduğu patofizyolojik değişimler arasında; inflamasyon, koagülasyon bozuklukları, şekilli kan elemanlarının mekanik travmaya maruz kalması, hemoliz ve vücut dışı dolaşım nedeniyle kanın yabancı yüzeylerle teması sonucu reaktif olarak çeşitli biyolojik maddelerin salınımı sayılabilir. Bununla birlikte ateş, kapiller geçirgenlikte artma, dokularda sıvı birikimi ve lökositozun eşlik ettiği sistemik inflamatuvar reaksiyonlar da tanımlanmıştır [47].

KPB yönteminde kalp- akciğer makinesinden vücuda gelen kan kalbe uğramadan çıkan aort vasıtasıyla vücudun perfüzyonu için yol alırken, venöz sistemden sağ atriuma gelen kan, akciğerde gaz alışverişine uğramadan venöz kanüller aracılığıyla kalp- akciğer makinesine yönlendirilmektedir. Bu esnada kalp- akciğer makinesinde oksijenizasyonu sağlanan kan, mekanik kuvvetler yoluyla vücuda belirlenen basınçla gönderilir. Kalp- akciğer makinesini oluşturan komponentler; cerrahi işlemin türüne göre bir veya birden fazla venöz kanül, venöz rezervuar, pompa, ısı değiştirici, oksijenatör, arteryel hat filtresi ve arteryel kanülden oluşmaktadır. Kalp- akciğer makinesinin komponentlerinde kullanılan malzemeler sentetik, polikarbon, teflon, polivinilklorid, polietilen, paslanmaz çelik, silikon ve poliüretan gibi toksik veya alerjik olmayan maddelerden yapılmaktadır. Tercih edilen bu maddeler aynı zamanda biyolojik olarak uyumlu olup immünojenik ya da mutajenik değildir [48]. Uygulanan operasyonun türüne göre farklı uygulamalarda kullanılmak üzere kalp- akciğer makinesinin temel komponentlerinin dışında bazı alt sistemleri de bulunmaktadır [49,51]. Tablo 2. 1.'de Kalp- akciğer makinesinin temel komponentleri, Tablo 2. 2.'de ise alt sistemleri gösterilmektedir [2].

Tablo 2.1. Kalp-Akciğer Makinesinin Temel Komponentleri

-
- Venöz kanül
 - Venöz rezervuar
 - Oksijenatör
 - Isı değiştirici
 - Pompa
 - Arteriyel filtre
 - Arter kanülü
-

Tablo 2.2. Kalp-Akciğer Makinesinin Alt Komponentleri

-
- | | |
|-----------------------------|----------------------------------|
| · Kardiyopleji sistemi | · Arter hat bağlantısı |
| | · İnfüzyon portu ile bağlantı |
| | · Isı değiştirici |
| | · Roller pompa |
| · Diyaliz/ultrafiltrasyon | · Değiştirme birimi |
| | · Roller pompa |
| · Kardiyotomi aspiratörleri | · Aspiratör kanülü |
| | · Roller pompa/vakum sistemi |
| | · Filtreli rezervuar |
| · Sol ventriküler vent | · Atriyal/ventriküler kateter |
| | · Roller pompa |
| · Cell saver sistemi | · Aspiratör kanülü |
| | · Heparinli aspiratör hattı |
| | · Vakum sistemi |
| | · Sanrifüj,yıkama solüsyonları |
| | · İnfüzyon ve biriktirme torbası |
-

2.3.1. Kardiyopulmoner Bypass ve Oksidatif Süreç

KPB ile ilişkili inflamasyon; myokardiyal iskemi- reperfüzyon hasarından köken alan intestinal endotoksinlerin translokasyonu yoluyla, ekstrakorporeal devrelerin yapay yüzeylerindeki kan komponentlerinin aktivasyonundan kaynaklanır. Genel cerrahi travma, kan kaybı, transfüzyon ve hipotermi de sistemik inflamatuvar yanıtta katkıda bulunur [5]. Polimorfonükleer hücrelerin (PMN) aktivasyonunun solunumsal patlama oksidazlarının aktivitesini arttırdığı göz önünde bulundurulursa, inflamasyonun KPB ilişkili oksidatif sürecin olası sebeplerinden birisi olduğuna kanaat getirilebilir. Oksidatif stresin başka bir sebebi de parçalanmış eritrositlerden salınan hemoglobinin neden olduğu plazmadaki indirgenmeye müsait demirin varlığı olabilir [6].

Özellikle pediatrik hastalarda KPB'nin ciddi sistemik oksidatif stres kaynağı olduğu bilinmektedir. Ancak yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda sanılanın aksine inflamasyon sürecinin pediatrik hastalardaki KPB ilişkili oksidatif stresin asıl kaynağı olmayabileceği ortaya konmuştur. Bunun göstergesi olarak da bazı proinflamatuvar sitokinlerin (IL-6, IL-8), oksidatif stres belirteçleri (MDA, dehidroaskorbat, protein karboniller) preoperatif düzeylerine dönene kadar yükselmediği gösterilerek teyit edilmiştir [52].

Erken sistemik oksidatif stres myokardın iskemi/ reperfüzyon hasarının sonucu olabilir [4]. Hb'in erken perioperatif oksidatif stresten sorumlu tutulmasının yanı sıra serbest demir de KPB başladıktan saatler sonra oksidatif strese neden olabilmektedir [53]. Pediatrik hastalar erişkin hastalara oranla KPB esnasında daha fazla demir yüküne maruz kalabilirler ancak pediatrik hastaların erişkin hastalara göre KPB ilişkili oksidatif stres yönünden daha riskli konumda oluşları indirgenebilir demir yükünden bağımsız da olabilir [6].

Yapılmış çeşitli çalışmalarda KPB süresi uzadıkça oksidatif stresin de arttığı

gösterilmiştir [7,8]. KPB süresinin diğer faktörlerden bağımsız olarak postoperatif komplikasyonlar üzerinde önemli bir bağımsız risk faktörü olduğu tespit edilmiştir [54]. Hb düzeyleri göz önüne alındığında hemoliz olayının sorumlu tutulabileceği düşünülebilir. MDA'daki yükselme ve plazma hemoglobin düzeyleri ile ventilasyon zamanının da ilişkili olduğu, dolayısıyla erken pulmoner fonksiyonları da etkileyebileceği belirtilmektedir. Fakat bunların hiçbiri yaş ve KPB süresinden bağımsız olarak değerlendirilmemiştir [52].

2.4. Konjenital Kalp Hastalıklarında Oksijenizasyon

Mekanik ventilasyonun başlamasının hemen ardından venöz kanda total GSH'ın yükselmesi ve KPB süresince de yükselmeye devam etmesi sebebiyle oksidatif stresin çok erken dönemlerde başladığını söyleyebiliriz. KPB başlatıldıktan sonra arteriyel kanda da GSH'ın yükselmiş olması pulmoner dolaşımın bypass edilmesi ile akciğerin koruyucu fonksiyonlarındaki kırılma ile ilgili görülebilir [41].

Mekanik ventilasyon ve KPB aortun klemplenmesinden önce oksidatif stresi tetikleyebilir ve fizyolojik koruyucuları azaltabilir [2].

2.5. Oksidatif Stres

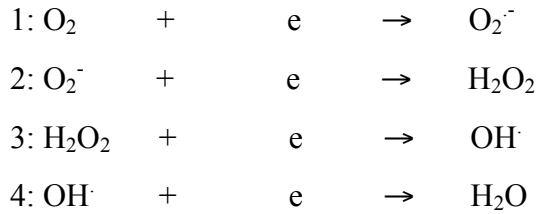
Oksidatif stres, birçok hastalık tipinin hasar oluşturma mekanizmasının vazgeçilmez öğelerindendir. Bu kavram; ROS' nin üretimi ile biyolojik sistemlerin bu reaktif metabolitleri detoksifiye edebilme kapasitesi veya oluşan hasarı onarabilme yeteneği arasındaki dengesizlikten ortaya çıkmaktadır [1].

ROS immün sistem tarafından patojenlere saldırmak ve onları yok etmek amacıyla kullanıldığında son derece faydalı olabilecek yüksek reaktiviteye sahip bir gruptur. Ancak ortamda gereğinden fazla bulunduğunda, doğrudan veya ters iletişim

yolakları vasıtasıyla hücre hasarına neden olabilirler. Reaktif nitrojen türevleri de benzer bir yolu takip eder. NO vazodilatasyon ve antiproliferatif özelliklere sahip olmasına rağmen, peroksinitrit anyonu (ONOO-) hücre içindeki ROS konsantrasyonunu arttırarak istenmeyen sonuçlara sebebiyet verir [1].

2.5.1. Reaktif Oksijen ve Nitrojen Türevlerinin Üretimi

ROS üretimi aerobik hayatın normal ve fizyolojik süreçlerinden bir tanesidir. Memelilerde, fizyolojik şartlar altında, hücreler herhangi bir toksik aracı oluşturmadan, oksijenin (O₂) %95'ini suya metabolize ederler. Son 30 yılda yapılmış bir çok çalışma ile normal şartlar altında O₂'nin %5'inin dört farklı reaksiyon veya basamak ile indirgendiğine kanaat getirilmiştir [1]:



Bu dört reaksiyonun son ürünü de H₂O olduğu halde, ara basamaklarda oluşan O₂⁻ ve OH[·] serbest radikallerdir.

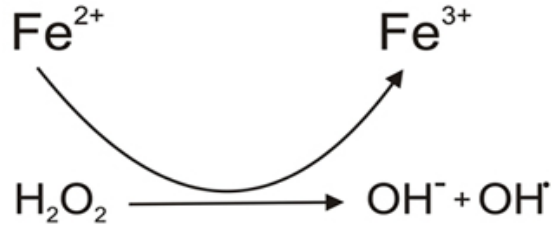
Öte yandan NO farklı yollardan geçer [1]:

1. Komşu hücrelere difüzyon
2. Otoksidasyon
3. Süperoksit ile reaksiyon

Memeli hücrelerinde ROS üretimi farklı yollardan gerçekleşir [1].

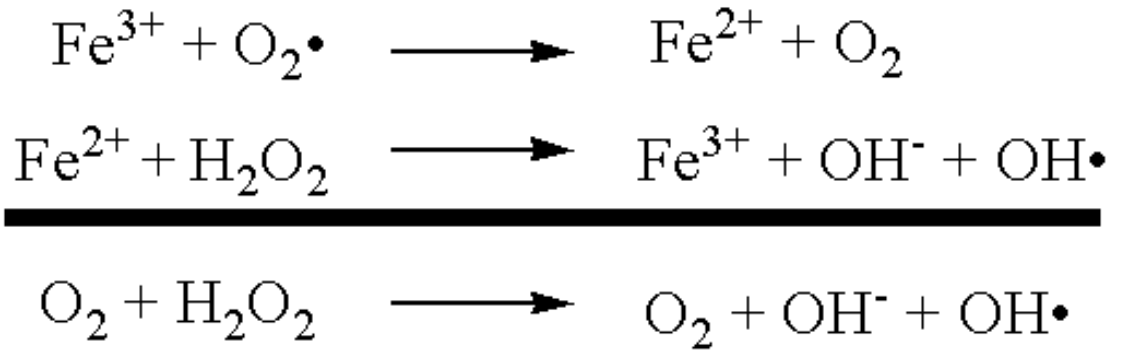
a) Fenton reaksiyonu: en kuvvetli oksidan reaksiyonlardan bir tanesidir. Organik

moleküllerin parçalanmasına neden olabilir.



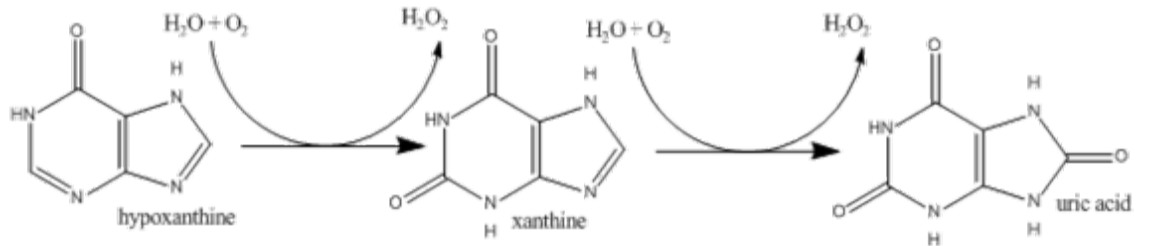
Şekil 2.1. Fenton Reaksiyonu

b) Haber- Weiss reaksiyonu



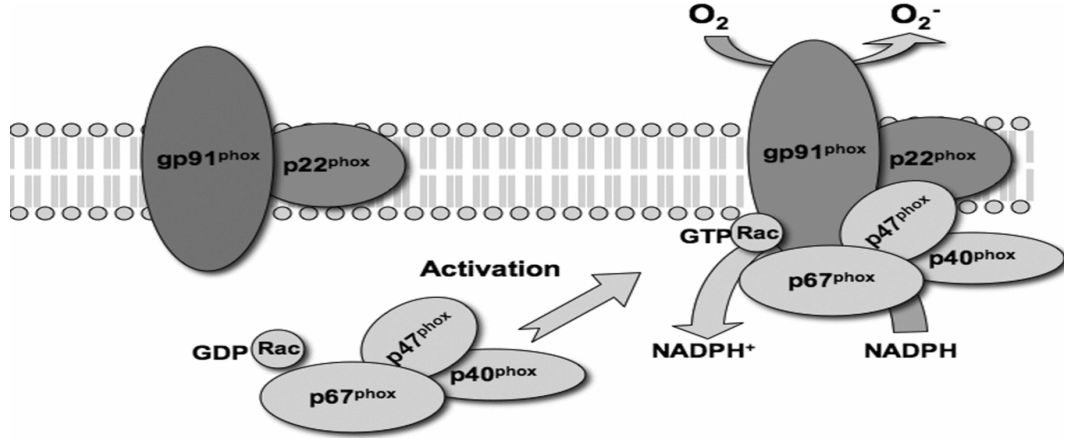
Şekil 2.2. Haber- Weiss Reaksiyonu

c) Ksantin oksidaz: pürin katabolizmasında rol oynar. Doku iskemisi gibi patolojik koşullarda değişim gösterir.



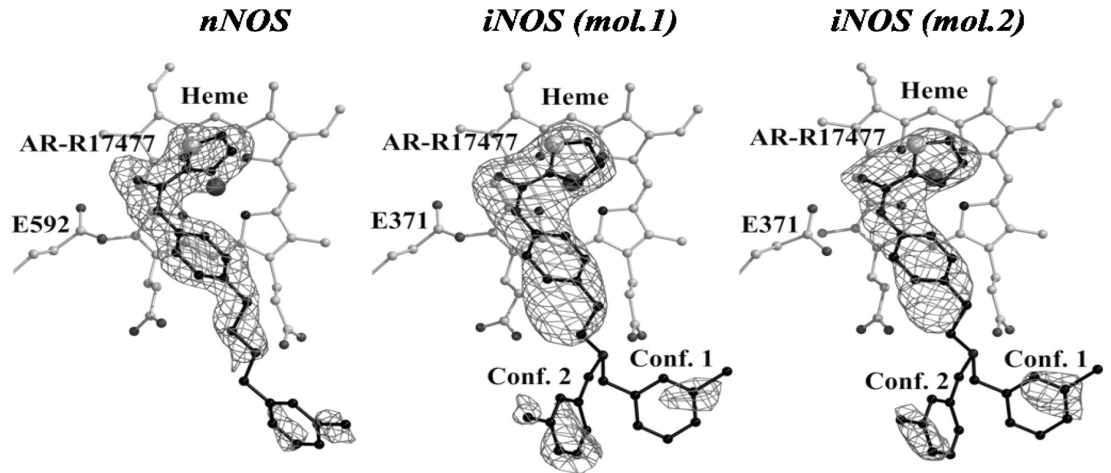
Şekil 2.3. Ksantin Oksidaz Reaksiyonu

d) NADPH oksidaz: nötrofilin bakterisidal fonksiyonları üzerinde etkili olmakla birlikte vasküler endotel ve fibroblast membranlarında da fonksiyoneldir.

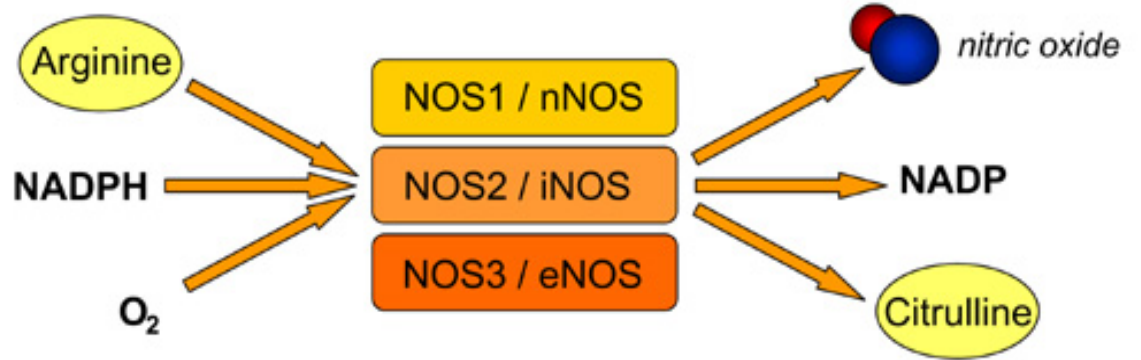


Şekil 2.4. NADPH Oksidaz Reaksiyonu

e) Nitrik oksit sentaz (NOS): memelilerde 3 ayrı türü bulunur. Nöronal NOS intrasellüler iletişimde rol oynar. İndüklenebilir NOS patojenler üzerinde oksidatif stresi tetikler. Endotelial NOS vasküler fonksiyonların regülasyonunda rol oynar.

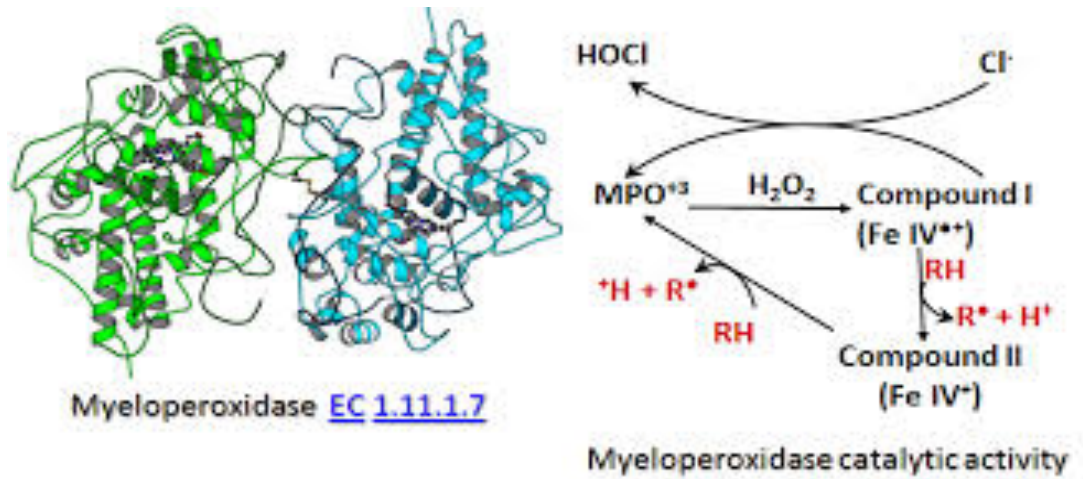


Şekil 2.5. Nitrik Oksit Sentaz'ın Moleküler Yapısı



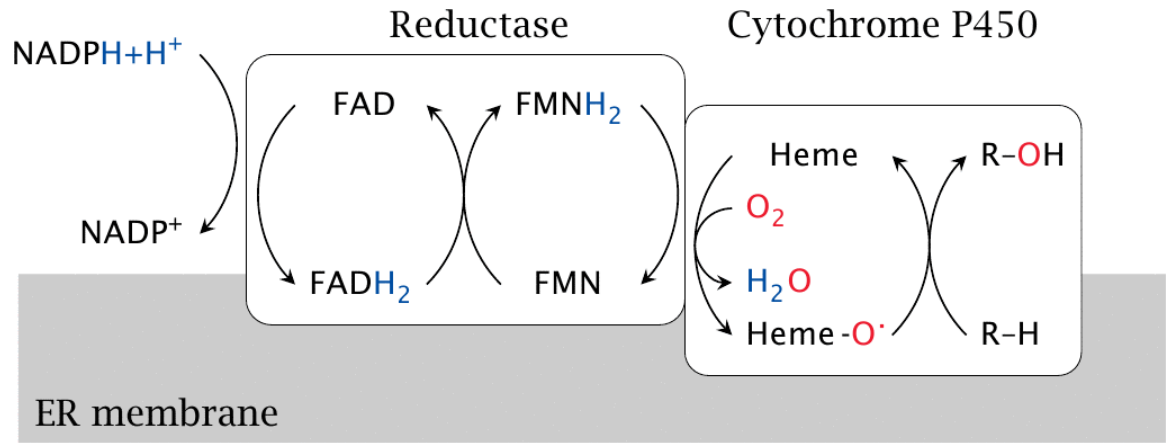
Şekil 2.6. Nitrik Oksit Sentaz'ın Katalizlediği Reaksiyon

f) Myeloperoksidaz: nötrofillerin bakteri ve diğer patojenleri öldürmelerinde görev alırlar.



Şekil 2.7. Myeloperoksidaz'ın Moleküler Yapısı ve Reaksiyonu

g) Sitokrom P450



Şekil 2.8. Sitokrom P450'nin ER Membranındaki İşlevi

Endotel, insan kan damarlarındaki ROS'un ana kaynağıdır [55] ve damar duvarındaki ROS oluşumunun dengesi endotelyal fonksiyonlar ile yakın ilişkilidir [56].

2.5.2. Patofizyolojik Durumlar

Patofizyolojik durumlarda ROS üretimi; mitokondriyal solunumsal elektron transport zinciri, iskemi- reperfüzyonda XO aktivasyonu, nötrofil aktivasyonu ile ilişkili solunumsal patlama ve araşidonik asit (AA) metabolizması yoluyla olur [1].

İskemi- reperfüzyon esnasında XO, ürik asit ve O₂⁻ oluşumunu sağlar. Bir ksantin oksidaz inhibitörü olan allopurinolün iskemi- reperfüzyon esnasında kalp, karaciğer, böbrek ve ince barsaklarda O₂⁻ üretimini durdurduğu gösterilmiştir [1].

2.5.3. Hücre Hasarı ve Reaktif Oksijen Türevleri

ROS'un hücrelerde mitokondriyal solunum, prostaglandin üretimi ve konakçı savunması gibi hayati süreçlerde fizyolojik işlevi olduğu bilinmektedir [57]. NO'in ise

Anjiotensin II, endotelin ve ROS'ların neden olduğu vazokonstrüktör etkiyi antagonize etmekte önemli olduğu bilinmektedir [58].

Ancak, aynı zamanda patofizyolojik koşullar altında ROS'un doğrudan veya DNA hasarı, protein oksidasyonu ve membran hasarına neden olan lipid peroksidasyonu gibi dolaylı yollarla hücre hasarına neden olduğu tespit edilmiştir [59].

1) DNA hasarı; ROS'un indüklediği en ciddi hücrenel modifikasyon olarak kabul edilir. DNA hasarından sorumlu asıl ROS OH'dir. DNA'nın tüm molekülleri ile ilişki kurabilir. Ayrıca RNS'ler de DNA hasarı ile ilişkilendirilebilir.

2) Lipid peroksidasyonu; son ürün olarak MDA oluşur [54].

3) Protein oksidasyonu

4) Diğer hasar; oksidatif hasar mitokondriyal membrana zarar vererek mitokondriyal ölüme neden olabilir [60].

2.6. Antioksidan Sistemler

İndirgeyici ajan veya antioksidanlar, elektronları kaynak olarak kullanan oksidan veya prooksidan ajanlara elektron sağlayan kaynaklardır.

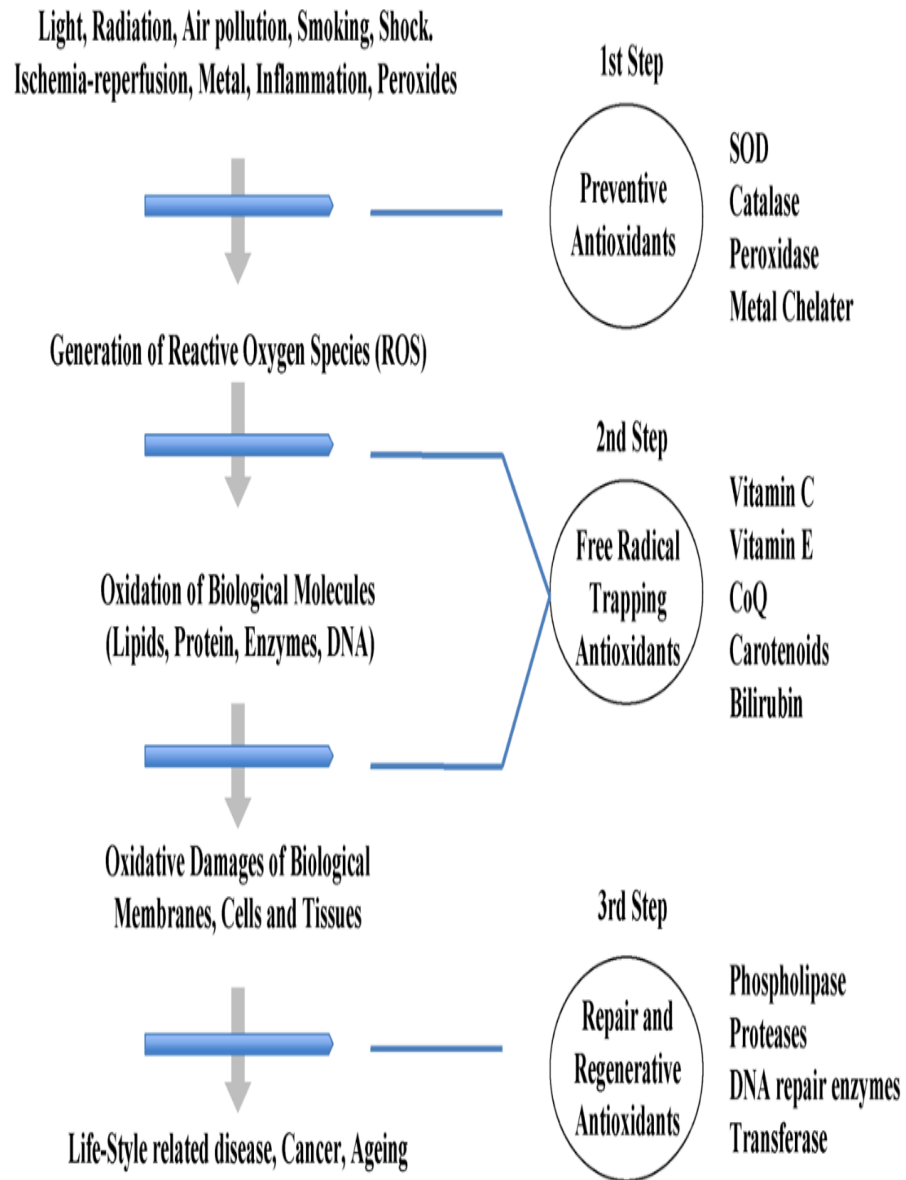
Hücreler; hem mitokondriyal solunum gibi fizyolojik süreçler [61] hem de inflamasyon, radyasyon ve yabancı bileşik metabolizmaları gibi patofizyolojik süreçler sonucunda oksidantlara maruz kalmaktadır [62].

Antioksidan moleküller endojen olarak üretilebilir veya diyet veya antioksidan ilaçlar yoluyla ekzojen olarak sağlanabilir. Ana endojen antioksidan enzimler SOD,

katalaz, glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GR) ve glutatyon-S transferaz (GST)'dir [1]. Ayrıca hem oksijenaz (HO), tiyoredoksin (TXN) ve paraoksanaz (PON) da çeşitli endojen antioksidan enzimlerdendir.

İndirgenmiş GSH, nonenzimatik antioksidan olarak, özellikle renal hücreler, hepatositler ve eritrositlerde olmak üzere tüm memeli hücrelerinde yoğun konsantrasyonlarda bulunur [63].

Ürik asit ve bilirubin gibi küçük antioksidan moleküller olduğu gibi, yağda çözünen vitamin E veya suda çözünen vitamin C gibi antioksidan moleküller de mevcuttur.



Şekil 2.9. Biyolojik Sistemlerde Antioksidan Mekanizmalar [69].

Tablo 2.3. Antioksidan Enzimlerin Yapısal Karakteristikleri

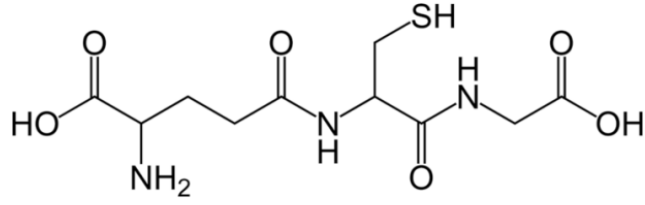
Antioksidan enzim	Kimyasal isim	Temizlenen oksidan ajan	Genel özellikler
GSH-Px	Glutasyon peroksidaz	H ₂ O ₂ (peroksitler)	Ana endojen antioksidan molekül
SOD	Süperoksit dismutaz	O ₂ ⁻	Biyolojik olarak aktif NO salınımı için gereklidir. NO'ı inaktivasyondan korur
CAT	Katalaz	H ₂ O ₂	
GR	Glutasyon Redüktaz		İntrasellüler redoks potansiyelinin devamlılığı
GST	Glutasyon S-transferaz		Detoksifikasyon

2.6.1. Glutasyon

GSH, serbest radikalleri temizlemek gibi işlevleri sayesinde oksidatif strese karşı koymak konusunda çok önemli bir moleküldür. GSH, ROS'un detoksifikasyonunun merkezindedir. Ancak glutasyon bağımlı enzimlerin yokluğunda gerekli fonksiyonu gösteremez. Bu enzimler; glutasyon peroksidaz ve glutasyon S-transferaz gibi enzimlerdir. ROS'a karşı insan organizmasının oksidatif stresten korunma mekanizmasında birinci basamağı GSH, ikinci basamağı ise glutasyon bağımlı enzimler oluşturur [9].

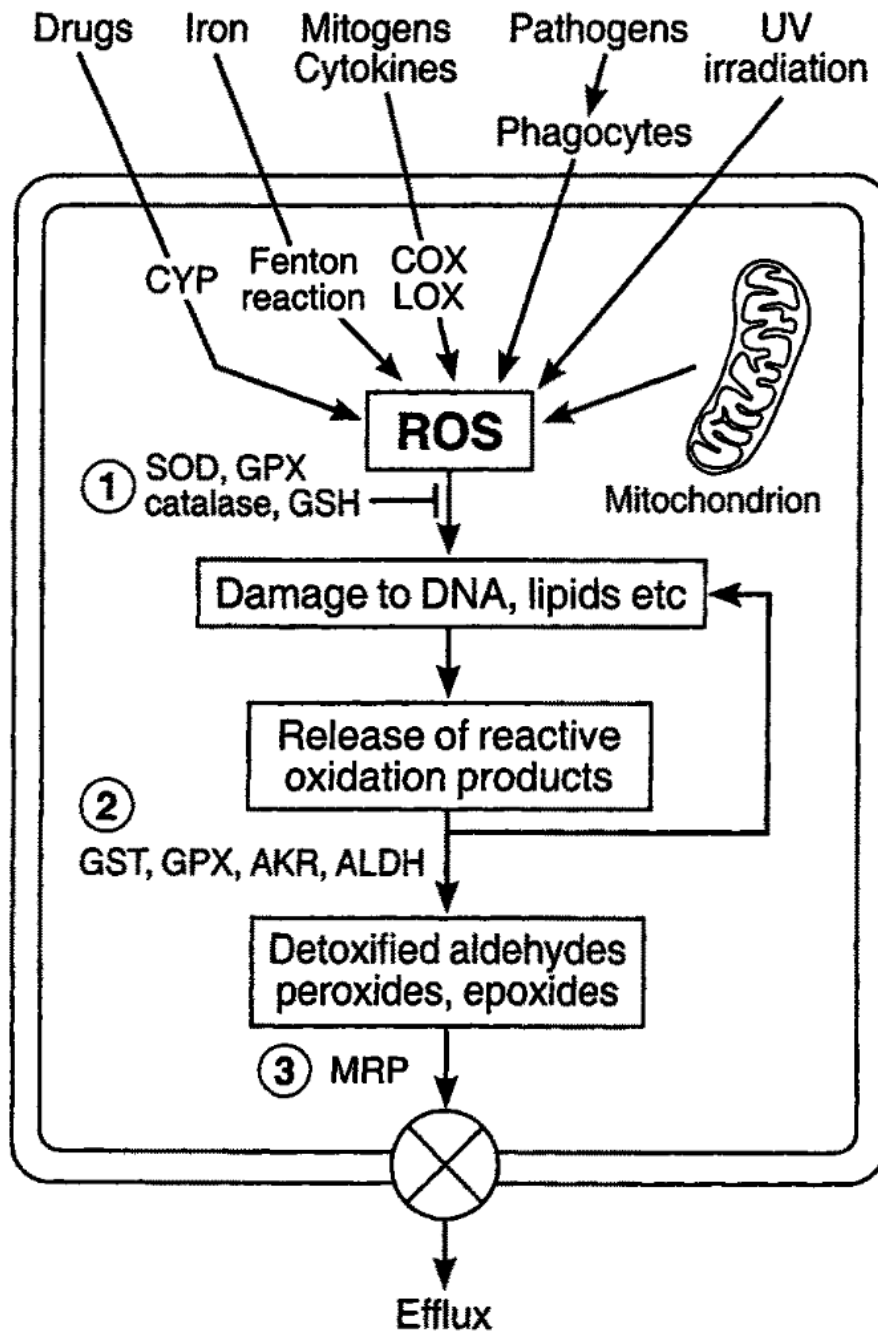
Proteinlerin glutasyonlanması, kardiyovasküler hastalıkların oluşumunda giderek artan bir öneme sahip olmaktadır. Myosit kontraksiyonu, oksidatif fosforilasyon, protein

sentezi, vazodilatasyon, glikolitik metabolizma ve insulin cevabı üstlendiği fonksiyonlardan birkaçı olarak gösterilebilir. Proteinlerin glutasyonlanmasının kesintiye uğraması; myokard enfarktüsü, kardiyak hipertrofi ve ateroskleroz gibi çeşitli süreçlerde önem arz ediyor olabilir [64].

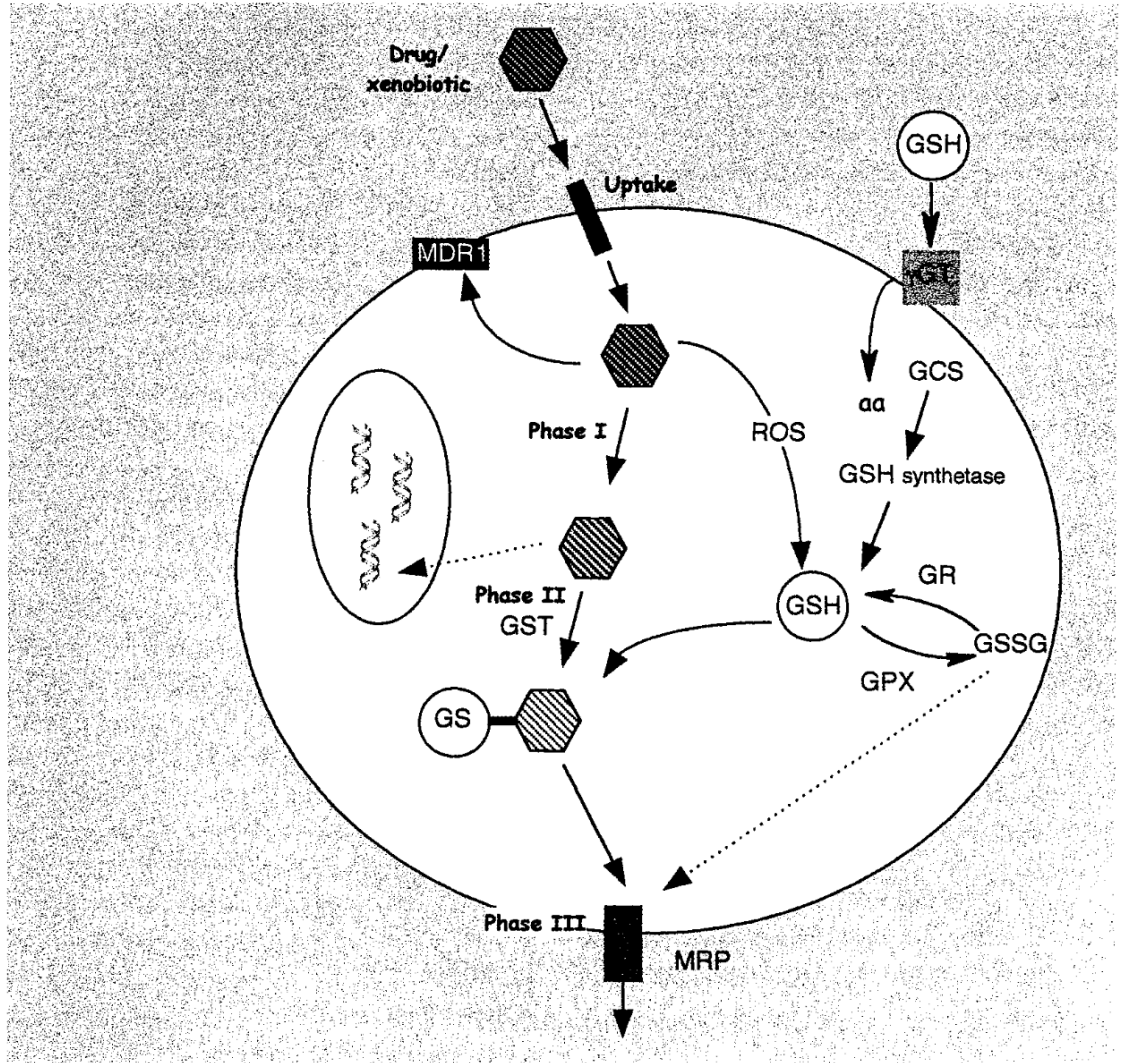


γ -Glutamyl sisteinil glisin

Şekil 2.10. Glutasyon'un Yapısı



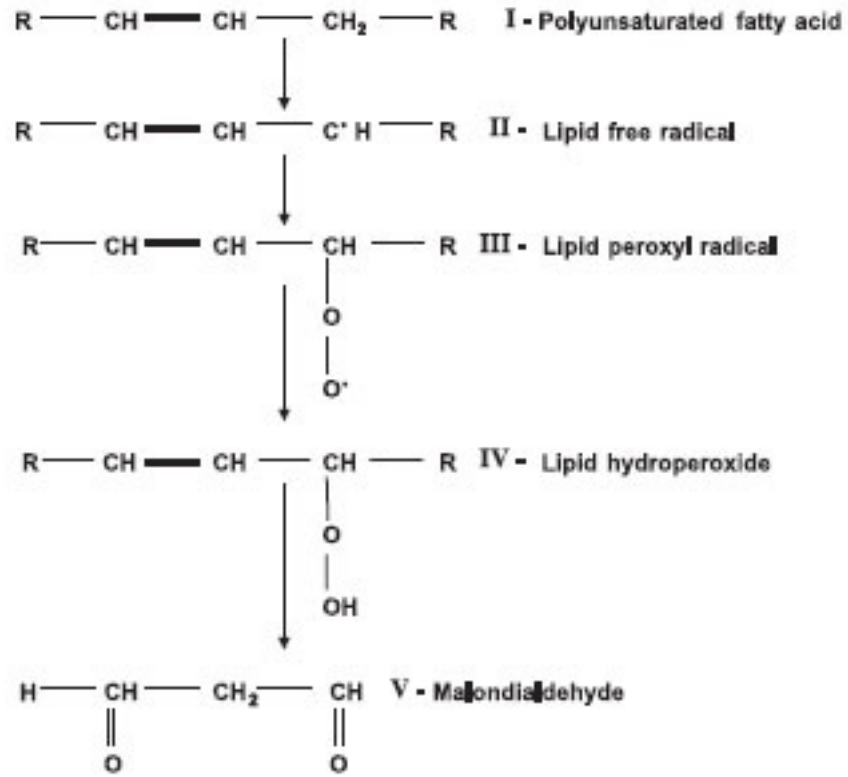
Şekil 2.11. ROS'a Karşı Savunma Sistemi Basamakları



Şekil 2.12. Glutasyon Bağımlı Hüresel Savunma Mekanizması

2.6.2. Malondialdehit (MDA)

MDA, AA'ten elde edilen endoperoksitlerin ısınması yoluyla oluşan bir lipid peroksidasyon ürünüdür [65]. Genelde tiobarbitürik asit (TBA) reaktif ürünleri (TBARS) halinde ölçümü yapılır [66]. MDA biyolojik sistemlerde oksidatif stresin belirteci olarak yaygın şekilde kullanılır [67].



Şekil 2.13. Malondialdehit Sentezi

2.6.3. Total antioksidan kapasitesi

Total antioksidan kapasitesi (TAC) veya total antioksidan durum (TAS), biyolojik sıvı veya doku kütlelerinde bulunan antioksidanların birikim etkisinin bir göstergesidir [68].

3. BİREYLER VE YÖNTEMLER

3.1. Hasta Grupları ve Uygulama

Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 12/08/2014 tarih ve GO 14/343-02 sayılı karar yazısı ile onay alındı. Prospektif olarak planlanan çalışmaya Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalında 01/11/2014 ile 15/02/2015 tarihleri arasında konjenital kalp hastalığı tanısıyla kardiyak operasyon uygulanan 85 hasta dahil edildi. Bu amaçla bir onam formu hazırlanarak hastaların ve ebeveynlerinin yazılı izinleri alındı ve hastalarla ilgili bilgiler preoperatif, intraoperatif ve postoperatif dönemde elektronik ortama kaydedildi.

3.2. Klinik Takip ve Örneklerin Toplanması

Konjenital kalp hastalığı tanısıyla kardiyak operasyon geçirecek 0-24 yaş grubundaki hastalar, çalışma için özel olarak hazırlanmış onam formunu imzalayarak çalışmaya katılmayı kabul etmiş olanlar ve konjenital kalp hastalığı haricinde ek hastalığı olmayan hastalar dahil edildi. Preoperatif dönemde sepsis bulguları olan hastalar, preoperatif dönemde entübe halde takip edilen hastalar ile postoperatif erken dönemde ölen hastalar çalışma dışı bırakıldı. İlk başvuruda hastaların yaş, cinsiyet gibi demografik verileri, klinik belirtileri ve hastalık tanıları kaydedildi. Ameliyat öncesi servise yattıkları günde ve ameliyatı takip eden ilk 24 saatteki hemoglobin, lökosit, total protein, albumin, GSH, MDA ve TAS değerleri önceden hazırlanan standart formlara kaydedildi. Hastalara yapılan operasyon, anestezi indüksiyonu esnasındaki oksijenizasyon değeri, operasyon öncesinde siyanotik olup olmadığı, KPB varlığı ve süresi ile aort klemp varlığı ve süresi de ayrıca kaydedildi. Hastalar postoperatif komplikasyonlar açısından takip edildiler. Kan örnekleri bir kullanımlık antikoagülasyonsuz ve vakumlu olan 10 ml'lik 2 adet tüpe 2'şer ml olacak şekilde alındı ve en geç yarım saat içinde, hareket etmelerine izin vermeyecek bir sistem yardımı ile laboratuvara ulaştırıldılar. Örneklerin alınmasından sonraki ilk yarım saat içinde 2500 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Ayrılan serumlar çalışılincaya kadar -80°C 'de saklandı. Her serum sadece bir kez, çalışma gününde çözüldü.

3.3. Cerrahi Prosedürler

Çalışmaya dahil edilen hastalardan 20 kg üzerindeki hastalara Petidin 20 mgr (tek doz, İM yolla), 0-20 kg arasına ise 0.1 mgr/kg Feniramin, 0.1mgr/kg Petidin, 0.1 mgr/kg Klorpromazine (üçlü olarak) İM olarak uygulandı. Tüm hastalara cerrahi girişimden 30 dakika önce anestezi tarafından preoperatif profilaksi amacıyla sefamezin 100 mgr/kg, postoperatif dönemde yoğun bakımda ve serviste ise Sulbaktam ampisilin (100 mgr/ kg/gün, dört dozda) ve amikasin (10 mgr/kg/gün, tek doz) veya sefamezin (100mgr/kg/gün dört dozda) uygulandı.

Operasyon öncesinde elektrokardiyografik, periferik arteryel ve periferik ekstremitte probu ile oksijen satürasyonu monitörizasyonu sağlandı. Tercihen sağ radial arter yoluyla ve gereğinde femoral arter yoluyla perkütan periferik arter kateterizasyonu ile invaziv olarak arter basıncı monitörize edilerek sistolik, diyastolik ve ortalama kan basınçları kaydedildi. Oral endotrakeal entübasyon öncesinde kas gevşetici olarak vekuronyum bromür (0.1 mg/kg, iv. yolla) yapıldı. İdame için aralıklı olarak 0,025 mg/kg dozunda vekuronyum bromür uygulandı. Operasyon boyunca anestezi idamesi için % 50 O₂ ve % 50 N₂O karışımı içerisinde sevofluran (% 0,5-% 2) kullanıldı. Tidal volüm 10-12 ml/kg olup, solunum sayısı PaCO₂ değerini 30-35 mmHg tutacak şekilde ventilasyon uygulandı. KPB öncesinde %5 dekstroz 0,45 NaCL solüsyonu 10 mL/kg/saat olarak uygulandı. Sağ internal juguler ven üç yollu silikon kateter ile kateterize edildi. Nazal yolla ısı problemleri ve idrar kateteri yerleştirildi. Cerrahi prosedürün başlamasından hemen sonra 0.1 mg/kg morfin HCl İV. olarak uygulandı. Kontrol activated clotting time (ACT) değerleri ölçüldü. Normal sınırlarda (90-140 saniye) ACT değerleri için santral venöz yolla 5 kg üstündeki çocuk hastalar için 3 mg/kg, 5 kg altına ise 2 mgr/kg dozunda heparin uygulanarak antikoagülasyon sağlandı. Aortik kanülasyon için ACT değerinin 450 saniye üzerine çıkması beklendi. Daha düşük ACT değerleri için ek doz heparin (1 mg/kg) uygulandı. Standart yöntemle aortik ve venöz kanülasyonun ardından kardiyopulmoner bypass başlatıldı. Aortik kros klemp konulmasından hemen önce mekanik ventilasyon sonlandırıldı. KPB'ta hafif-orta

dereceli (26 - 32⁰ C) hipotermi sağlandı. Non-pulsatil akımlı roller pompa ve membran oksijenatör kullanıldı. Kardiyak cerrahi prosedürlerin tamamlanmasının ardından standart tekniklerle intrakardiyak hava çıkarıldı. Aortik kros klemp kaldırıldı. Ventilasyona başlandı. Kros klemp kaldırılmasını takiben ventriküler fibrilasyon gelişen olgular defibrile edilerek kalbin çalışması sağlandı. Kademeli olarak ısınma ile normotermi sağlanan hastalarda normal doluş basınçları elde edildikten sonra KPB'a son verildi. Pompa çıkışında ventrikül disfonksiyonu gelişen, normal doluş basıncı sağlanamayan olgulara inotropik ajanlarla veya ventrikül destek cihazları ile destek sağlandı. Venöz dekanülasyonun ardından heparinin etkisini nötralize etmek amacıyla protamin sülfat santral venöz yolla verildi. Kontrol ACT değerinin 90-140 saniye olması sağlandı. Hematokrit değerini %30 civarında tutacak şekilde gereken hastalara kan, taze donmuş plazma veya sıvı replasmanı yapıldı.

KPB kullanılmaksızın yapılan operasyonlar için (Modifiye Blalock–Taussig şant, aort koarktasyon tamiri gibi) cerrahi işlemin niteliğine uygun olarak sternotomi, sol veya sağ lateral torakotomi uygulandı. Standart teknikle yapılan Mod. BT şant için konduit olarak ATRIUM (Advanta PTFE – polytetrafluoroethylene - Vascular Greft) kullanıldı. Kardiyotomi uygulanarak kullanılan iç yama için BARD Debakey Double Velour Knitted Polyester Fabric ve pulmoner stenoz gibi patolojilerde kullanılan dış yama için de BARS Debakey Woven Polyester Fabric kullanıldı.

Cerrahi prosedürün tamamlanmasının ardından hemostaz sağlanarak, sternotomi veya torakotomi usulüne uygun olarak kapatıldı. Bu esnada 0,05 mg/kg morfin HCl uygulandı. Operasyon sonlandırılırken anestezi uygulamasına da son verildi. Kas gevşetici ajanların nötralizasyonu için prostigmin (0,05 mg/kg) ve atropin sülfat (0,015 mg/kg) kombinasyonunu İV. yolla uygulandı. Ardından ekstübe edilmeden, portabl mekanik ventilatör eşliğinde Kalp ve Damar Cerrahisi Pediatrik Yoğun Bakım Ünitesi'ne alındı. Yoğun bakım ünitesinde takip edilirken uyanık, spontan solunumu olan, kas gücü ve havayolu refleksleri yeterli olan hastalar ekstübe edildiler. Ekstübasyon öncesinde aynı zamanda hemodinamik stabilite durumu ve kan gazı değerlerine de dikkat edildi.

3.4. Biyokimyasal Analiz

Hastalardan alınan preoperatif ve postoperatif örneklere birbirinden farklı numaralar verilerek, kaydedildi.

Lökosit sayımı, Sysmex XT 2000-i Roche XT1800i cihazı (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany) otomatik tam kan sayım cihazı ile yapıldı. Biyokimya tetkikleri (ÜRE, Kreatinin, Total Protein, Albumin, Ürik asit) Olympus AU 400 fotometrik okuma cihazı kullanılarak yapıldı.

MDA, GSH ve TAS ölçümleri Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda bu çalışmaya özel olarak gerçekleştirildi.

MDA ölçümleri; TBARS yöntemi kullanılarak, Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, U.S.A, TBARS Assay Kit Item No. 10009055 ile yapılmıştır. Serumlar ölçümlerin yapılacağı gün bir defaya mahsus olmak üzere çözülmüş ve dilüe edilmeden kullanılmıştır. Tüm örnekler çift kontrollü olarak çalışılmıştır. Örnek ve standartlar uygun çözeltiler ile muamele edilip, hazırlandıktan sonra cam laboratuvar tüpleri ile 1 saat boyunca kaynatılmış, akabinde 10 dakika boyunca buz banyosuna konularak reaksiyon durdurulmuştur. Ardından 10 dakika boyunca 1,600 x g, 4°C'de santrifüj edilmiştir. Mikro plakalara yüklenen örnekler, absorbansı 530-540 nm olmak üzere kalorimetrik olarak ve eksitasyon dalga boyu 530 nm, emisyon dalga boyu 550 nm olmak üzere florometrik olarak Molecular Devices firmasına ait SpectraMax M2 model mikropłaka okuyucu ile okunarak SoftMax Pro 4.8 programı ile kitte belirtilen reaksiyon ve tablolar da kullanılarak değerlendirilmiştir.

GSH ölçümleri; Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, U.S.A, Glutathione Assay Kit Catalog No. 703002 kullanılarak yapılmıştır. Dondurulmuş haldeki örneklerin tamamı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda liyofilize edilmiştir. Liyofilize edilen örnekler, hacimleri hesaplanarak üçte bir oranında hazırlanmıştır. Tüm örnekler çift kontrollü olarak çalışılmıştır. Örnek ve standartlar uygun çözeltiler ile muamele edilip, hazırlandıktan

sonra mikro plakalara yüklenmiştir. Ardından absorbansı 405-414 nm olacak şekilde 5'er dakika aralıklarla 30 dakika boyunca Molecular Devices firmasına ait SpectraMax M2 model mikroparka okuyucu ile okuma yapılmış ve SoftMax Pro 4.8 programı ile kitte belirtilen formül ve tablolar da kullanılarak değerlendirilmiştir.

TAS ölçümleri; Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, U.S.A, Antioxidant Assay Kit Item No. 709001 ile yapılmıştır. Plazmalar dilüe edilerek kullanılmıştır. Tüm örnekler çift kontrollü olarak çalışılmıştır. Örnek ve standartlar uygun çözeltiler ile muamele edilip, hazırlandıktan sonra mikro plakalara yüklenmiştir. Ardından absorbansı 750 nm ve 405 nm olmak üzere Molecular Devices firmasına ait SpectraMax M2 model mikroparka okuyucu ile okuma yapılmış ve SoftMax Pro 4.8 programı ile kitte belirtilen formül ve tablolar da kullanılarak değerlendirme yapılmıştır.

3.5. İstatistiksel Analiz

Araştırmada verilerin analizi SPSS v 21.0 istatistik paket programı ile yapıldı.

Sayısal değişkenlerin, ortalama \pm standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri tanımlayıcı olarak belirtildi. Kategorik değişkenlerin ise sıklık ve yüzde dağılımları verildi.

Normallik değerlendirmeleri Kruskal-Wallis ve Shaphiro-Wilk testleri ile yapıldı. Önemlilik testi olarak, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise normal dağılıma uygunluk gösteren bağımsız grupların değerlendirilmesinde bağımsız gruplar t testi, bağımlı grupların karşılaştırılmasında eşleştirilmiş t testi; normal dağılıma uygunluk göstermeyen bağımsız grupların değerlendirilmesinde Mann-Whitney U testi, bağımlı grupların karşılaştırılmasında ise Wilcoxon testi kullanıldı. Sürekli değişkenler arasındaki ilişkinin analizi Spearman Korelasyon ile yapıldı.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, hasta grubunu; yaş ortalaması 59.41 ± 90.32 ay (0.1 ay- 504 ay) olan, 39 (%45.8)'u erkek, 46 (%54.2)'sı kız olan toplam 85 hasta oluşturdu. Hastaların 25 (%29.4)'i 1 yaşın altındaydı. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, primer tanıları ve geçirdikleri operasyonlar Tablo 4. 1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya alınan hastaların demografik verileri, primer kardiyak patolojileri ve uygulanan operasyonlar

Sıra	Yaş	Cinsiyet	Kilo	Tanı	Operasyon
1	20 ay	E	10	ççrv, pul. Atrezi,rest. Vsd, opere mapca kapatılması, patent sağ bt shunt, sağ arcus aorta	sol mod. Bt shunt- 5 mm
2	14 ay	E	8,5	tof, hafif ay, subaortik vsd, ps-infindibuler, valvuler, pa ve dalları hipoplazik	tof tüm düzeltme
3	24 ay	K	17	opere ak, multiple vsd, efektif pulmoner band	pulmoner arter debanding
4	31 ay	K	13	dilate kmp, alcapa, my	takeuchi
5	26 ay	K	12	triküspit atrezisi, ps, sekundum asd, vsd,hipoplazik rv	pulmoner banding
6	27 ay	K	15	high venosum ve sekundum asd, papvd, sağ boşluklarda genişleme	warden prosedürü
7	1,5 ay	E	2	asd, ra'da trombüs,pda	çarpan kalpte ra'dan ve vci'dan trombüs eksizyonu, pda ligasyonu
8	3 ay	E	6	tek ventrikül, sekundum asd, pht	pulmoner banding
9	12	E	10	tof, pfo, pda	eksplorasyon (koroner

	ay				anomali)
10	144 ay	E	43	eser my, lv trabekülasyonunda artış, bronşiektazi, swyer james snd	-
11	408 ay	E	75	ay,ak, pht	subklaviyan arter ile inen aorta arasına bypass
12	504 ay	K	78	subaortik darlık, ay, my	subaortik darlığın eksizyonu
13	372 ay	K	52	opere asd ve mitral komissurotomi, md, my, ay	avr, mvr
14	69 ay	K	24	tof, pda, ay, rvotu çaprazlayan koroner arter?	tof tüm düzeltme, pda ligasyonu
15	10 ay	K	7	valvuler ve supravavuler ps, asd,muskuler vsd, noonan snd?	-
16	5 ay	E	6,5	ak, my	aort koarktasyonu uç uca onarımı
17	108 ay	K	23	geniş asd	asd kapatılması
18	168 ay	K	45	ççrv, dektrokardi, avsd, tek av kapak, glenn-çalışan, ps, av kapak yetmezliği	-
19	168 ay	K	66	my, ay, geçirilmiş rkh, sol kalp boşluklarında dilatasyon	mvr
20	75 ay	E	21	tga, restriktif vsd, asd, infin-dibuler ps, çalışın sağ bt şant	senning
21	0,1 ay	E	3,4	hipoplazik lv-ao-arcus ao-mitral kapak, asd, papvd?, pda bağımlı sistemik dolaşım	norwood 1
22	60 ay	K	14	down snd, parsiyel avsd, asd, my, kapanmış vsd	av kanal onarımı

23	8 ay	K	8	high venosum asd, papvd, ty	asd kapatılması, svc genişletilmesi
24	14 ay	K	8	tof, vsd, ps, pfo, sağ arcus aorta, sol pa hipoplazisi	tof tüm düzeltme
25	7 ay	K	6,5	subaortik vsd, çift chamber rv, asd, ay,pht	vsd kapatılması
26	216 ay	E	51	vsd, asd, glenn yapılmış triküspit atrezisi	santral şant, glenn şant take down
27	86 ay	K	22	parsiyel avsd, mitral kleft, my, asd, atriyal septal anevrizma	parsiyel avsd onarımı
28	24 ay	K	10,5	tof	tof tüm düzeltme
29	180 ay	E	70	asd	asd kapatılması
30	5 ay	K	5,5	subaortik vsd, pht	vsd kapatılması, pda ligasyonu
31	60 ay	K	25	multiple sekundum asd	asd kapatılması
32	31 ay	K	10	asd, muskuler vsd, sağ atriyumda aberan bant	asd kapatılması
33	7 ay	K	5	avsd, asd, tek av kapak, down snd, pht	tek yama tekniği ile komplet avsd onarımı
34	108 ay	E	30	kist hidatik, asd	kist hidatik-kapitonaj, asd kapatılması
35	48 ay	E	14	my, lv'de genişleme	pil takılması
36	12 ay	K	5,8	pht, sekundum asd, papvd, anevrizmatik ias, hipoplazik lpa, kalp komşuluğunda kitle	warden prosedürü
37	12 ay	K	11	malalignment vsd, ps, secundum asd	eksplorasyon

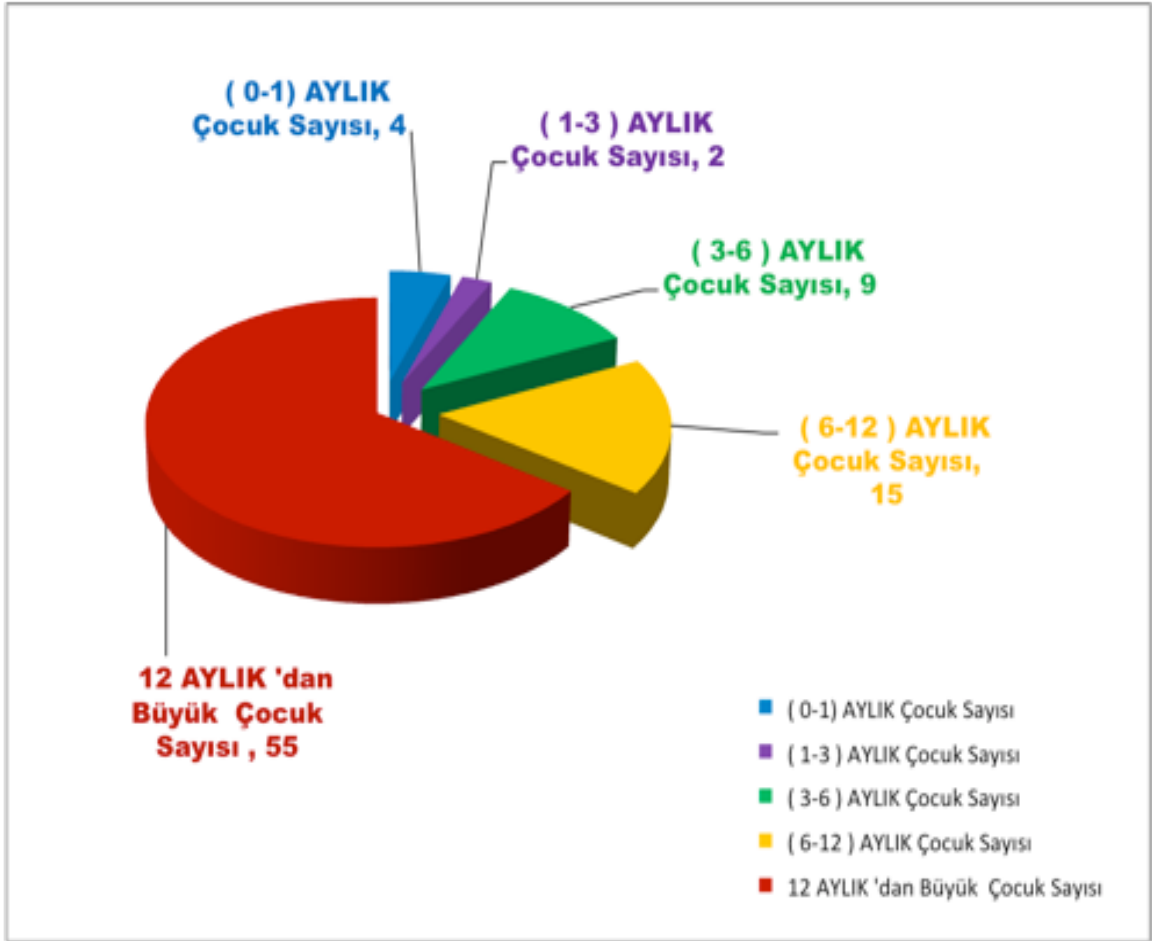
38	180 ay	E	60	valvuler ps	rvot rekonstrüksiyonu
39	60 ay	K	13	subaortik membran	subaortik ridge eksizyonu
40	60 ay	K	17	ççrv,ps,subpulmonik vsd, pfo, bilateral çalışan bt shunt	asc ao-rpa şant,atriyal septektomi
41	13 ay	K	5	geniş asd,poşlu küçük vsd	asd-vsđ kapatılması
42	6 ay	E	3,8	geniş vsd,pda,asd,pht,arcus aorta hipoplazisi,down snd	pulmoner banding
43	0,2 ay	E	2,6	hipoplastik sol kalp	pulmoner banding, pda stent
44	150 ay	K	40	dkmp,ağır kalp ytm, my, sekundum asđ	kalp tx
45	14 ay	E	6	tof, ağır ps	tof tüm düzeltme
46	4 ay	K	4,5	malalignment vsđ,ps,sekundum asđ,pda	asd-vsđ kapatılması, pda ligasyonu, lpa rekonstrüksiyonu
47	7 ay	E	5	perimembranöz vsđ,pssvc,pht,subaortik ridge	vsđ kapatılması
48	24 ay	K	10	high venosum asđ, papvd	warden prosedürü
49	43 ay	K	14	restriktif kmp, kalp ytm, noncompaction, opere vsđ	ecmo yerleştirilmesi
50	192 ay	E	64	rastelli uygulanmış ççrv,bdm, konduitte darlık, subaortik ridge	konduit replasmanı
51	0,2 ay	E	2,9	hipoplastik lv, pssvc, restriktif asđ, aort ve mitral atrezisi, duktus bağımlı sistemik dolaşım	pulmoner banding, pda stent

52	13 ay	K	7,8	vsd	vsd kapatılması
53	14 ay	K	8,5	tof	tof tüm düzeltme
54	6 ay	K	5,1	vsd,yüksek yerleşimli asd, pht, my	vsd kapatılması
55	9 ay	E	7	subaortik outlet vsd,pht,çift odacıklı sağ ventrikül,my	vsd kapatılması
56	16 ay	K	10	subaortik triküspit poşlu vsd, küçük asd,pht	vsd kapatılması
57	26 ay	K	13	akciğerde dev hava kisti, asd	büllektomi, asd kapatılması
58	123 ay	K	14	dkmp,av tam blok,my	crt-d takılması
59	36 ay	E	13,5	aort koarktasyonu,pda	aort koarktasyonu uç uca onarımı, pda ligasyonu ve divizyonu
60	1 ay	K	2,7	asd,vsd,pulmoner atrezi	sağ bt shunt
61	9 ay	E	9	subaortik vsd, asd, pht	vsd kapatılması
62	18 ay	E	9	tof,pda,down snd	tof tüm düzeltme, pda ligasyonu
63	5,5 ay	E	6	noncompaction,ty,pht,lv trabekülasyonunda artış	icd implantasyonu
64	84 ay	K	23	subaortik vsd,opere sol bt shunt,pulmoner bifurkasyonda darlık,opere pulmoner atrezi, konduitte darlık	fontan prosedürü
65	9 ay	E	6,5	vsd, pht, rvot'ta bant, kalp ytm	vsd kapatılması
66	134 ay	E	33,5	opere tof, ağır py, rezidüel hafif ps, sağ boşluklarda dilatasyon	pvr, rvot rekonstrüksiyonu

67	120 ay	E	26	sağ atriyum dilatasyonu,ty	tvr
68	126 ay	K	29	vsd,avp,subaortik ridge	vsd kapatılması
69	18 ay	E	11	geniş asd	asd kapatılması
70	16 ay	K	8	asd,vsd,ps,hipoplazik rv,triküspit atrezisi	glenn shunt
71	12 ay	E	6	muskuler geniş vsd	pulmoner banding
72	6 ay	E	6,6	avsd	avsd tüm düzeltme
73	36 ay	E	13	subaortik vsd	vsd kapatılması
74	11 ay	K	5,5	komplet avsd, pda, bilateral av kapak ytm,down snd	pulmoner banding
75	19 ay	K	11	tga,asd,pda,sağ boşluklarda genişleme	senning
76	14 ay	K	9	tof,asd,hipoplazik pa	tof tüm düzeltme
77	12 ay	K	10	tof	tof tüm düzeltme
78	8 ay	E	6	tga,asd,my	senning prosedürü
79	114 ay	E	44	as, lv hipertrofisi,biküspit aorta	aort komissürotomi
80	19 ay	K	12,5	tof, asd/pfo,sağ arcus aorta	-
81	4 ay	E	5	subaortik poşlu vsd, küçük asd,pda, pht,my	vsd ve pfo kapatılması
82	4 ay	E	4	avsd, pda, tek ventrikül,tga	pda kapatılması

83	29 ay	E	12	asd	asd kapatılması
84	144 ay	K	38	asd, glenn uygulanmış triküspit ve pulmoner atrezi	fontan prosedürü
85	14 ay	E	10,7	tof,pfo	tof tüm düzeltme

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş dağılımları Şekil 4.1'de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Hastaların yaş dağılımları

Çalışmaya dahil edilen hastaların yaş, boy ve ağırlık değerleri Tablo 4. 2'de verildi.

Tablo 4.2. Çalışmaya dahil edilen hastaların karakteristik özellikleri

	Yas (ay)	Kilo (kg)	Boy (cm)
Ortalama	59,418	18,43	95,35
Std. Deviation	90,3208	18,636	35,637
Minimum	,1	2	46
Maximum	504,0	78	170
Median	19,000	10,50	85,00

Çalışma esnasında veri ve örnekleri toplandığı halde ölen hastalar çalışmadan çıkarıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalardan 3 tanesi genel durumları itibarı ile opere edilmediğinden postoperatif bilgilerine yer verilmedi. İntraoperatif (oksijenizasyon, KPB ve aort klemp süreleri vb.) bilgilerine ulaşamamış olan hastalar ilgili tablolarda belirtmek sureti ile değerlendirildi. Kan örneklerinden laboratuvar çalışmaları esnasında değerlendirilememiş olanlar ilgili parametreler için ayrıca belirtildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların siyanotik ve asiyanotik olma durumları Tablo 4.3'de verildi.

Tablo 4.3. Çalışmaya dahil edilen hastaların siyanoz özellikleri

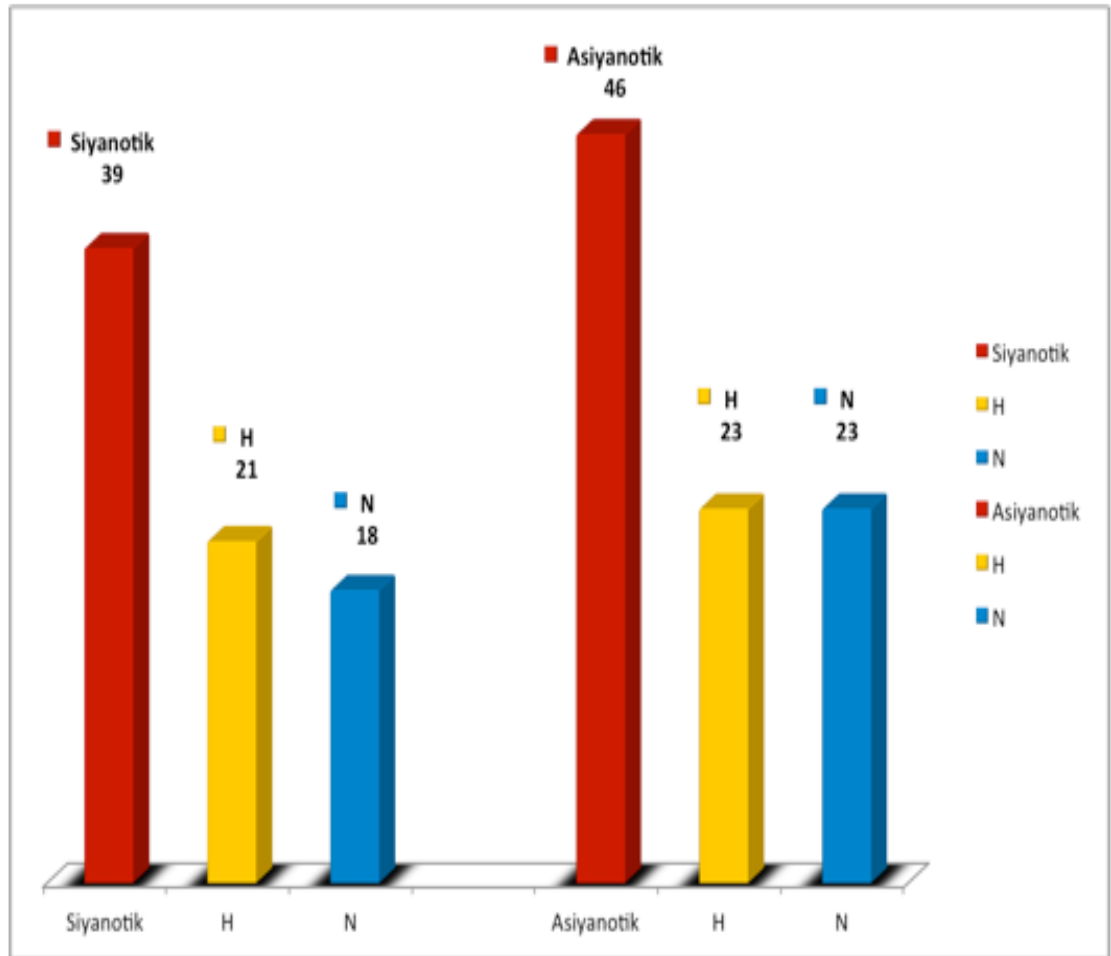
Asiyanotik/siyanotik	Frequency (n)	Percent (%)
asiyanotik	46	54,1
siyanotik	39	45,9
Total	85	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların oksijenizasyon durumları Tablo 4.4'de belirtildi. Hastaların 9 tanesinin oksijenizasyon verilerine ulaşamadığından veriler 76 hasta üzerinden değerlendirilmiştir.

Tablo 4.4. Çalışmaya dahil edilen hastaların oksijenizasyon özellikleri

Oksijenizasyon	Frequency (n)	Percent (%)	Valid Percent (%)
hiperoksijenize	35	41,2	46,1
normooksijenize	41	48,2	53,9
Total	76	89,4	100,0

Çalışmaya dahil edilen hastaların siyanoz ve oksijenizasyon dağılımları Şekil 4.2'de gösterilmiştir.

**Şekil 4.2. Hastaların siyanoz ve oksijenizasyon dağılımları**

Çalışmaya dahil edilen siyanotik ve asiyanotik hastaların oksijenizasyon dağılımları Tablo 4.5’de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Çalışmaya dahil edilen hastaların siyanoz ve oksijenizasyon dağılımlarının karşılaştırılması

			hiperoksijenize	normooksijenize	Total
Asiyanotik/ siyanotik	asiyanotik	Count	20	23	43
		% within Asiyanotik/ siyanotik	46,5%	53,5%	100,0%
	siyanotik	Count	15	18	33
		% within Asiyanotik/ siyanotik	45,5%	54,5%	100,0%
Total		Count	35	41	76
		% within Asiyanotik/ siyanotik	46,1%	53,9%	100,0%

Hastaların siyanotik/ asiyanotik olma durumlarına göre oksijenizasyon durumları istatistiksel olarak anlamlı farksızdır ($p=0,923$). (Ki-kare testi)

Hastaların siyanotik/ asiyanotik olma durumlarına göre oksijenizasyon yüzde ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,372$). (Mann-Whitney U testi)

Hastalara KPB uygulanma gerekliliği Tablo 4.6’da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. KPB uygulanma durumuna göre hasta sınıflandırılması

KPB	Frequency (n)	Percent (%)	Valid Percent (%)
yok	22	25,9	27,8
var	57	67,1	72,2
Total	79	92,9	100,0

KPB uygulanmış olan hastaların intraoperatif verileri Tablo 4.7, Tablo 4.8 ve Tablo 4.9’da verilmiştir.

Tablo 4.7. KPB uygulanmış olan hastaların intraoperatif verileri

	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Median
cpb süresi	84,70	63,911	25	360	59,50

Tablo 4.8. Opere edilen hastaların aort klemp verilerine göre değerlendirmeleri

Aort klemp varlığı	Frequency (n)	Percent (%)
yok	43	50,6
var	42	49,4
Total	85	100,0

Tablo 4.9. Aort klempi uygulanmış olan hastaların intraoperatif verileri

	Mean	Std. Deviation	Minimum	Maximum	Median
aort klemp süresi	49,71	31,954	4	164	40,00

Çalışmaya dahil edilen 85 hastadan 3 (%3,5) tanesinde postoperatif erken dönem komplikasyonlarına rastlanılmıştır. Bunlar kanama, revizyon ve tamponad olarak sınıflan-dırılmıştır. Çalışma için değerlendirilen örnekler postoperatif erken dönemde alındığından, postoperatif geç dönem komplikasyonlarına yer verilmemiştir.

Tablo 4.10. Postoperatif erken dönem komplikasyon verileri

	Frequency (n)	Percent (%)
komplikasyon yok	82	96,5
komplikasyon var	3	3,5
Total	85	100,0

Tablo 4.11. Postoperatif komplikasyonların sınıflandırılması

Postop Komplikasyon	Frequency (n)	Percent (%)
Komplikasyon yok	82	96,5
kanama	1	1,2
revizyon	1	1,2
tamponad	1	1,2
Total	85	100,0

Çalışmaya dahil olan hastaların albumin, total protein, lökosit, laktat, hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri de ayrı ayrı karşılaştırıldı.

Araştırma grubundaki hastaların albumin değerlerindeki değişimin ortalamaları Tablo 4. 12’de görülmektedir.

Tablo 4.12. Araştırma grubundaki hastaların albumin değerlerindeki değişimin ortalamaları

	preop alb	postop alb
N	83	78
Mean	4,1687	3,1306
Std. Deviation	,58056	,68684
Minimum	3,00	1,00
Maximum	6,00	4,00

Hastaların albumin ortalamaları postop dönemde, preop döneme göre anlamlı olarak düşmüştür ($p < 0,001$). (Wilcoxon testi)

Araştırma grubundaki hastaların total protein değerlerindeki değişimin ortalamaları Tablo 4. 13’de görülmektedir.

Tablo 4.13. Araştırma grubundaki hastaların total protein değerlerindeki değişimin ortalamaları

	preop t. Prt	postop t. Prt
N	83	78
Mean	6,6506	4,9103
Std. Deviation	,81799	1,04677
Minimum	4,00	2,00
Maximum	8,00	7,00

Hastaların total protein ortalamaları postop dönemde, preop döneme göre anlamlı olarak düşmüştür ($p < 0,001$). (Wilcoxon testi)

Araştırma grubundaki hastaların lökosit değerlerindeki değişimin ortalamaları Tablo 4. 14’de görülmektedir.

Tablo 4.14. Araştırma grubundaki hastaların lökosit değerlerindeki değişimin ortalamaları

	preop_lökosit	postop_lökosit
N	83	78
Mean	10940,96	17769,23
Std. Deviation	3252,430	6352,079
Minimum	4900	7100
Maximum	20100	35400

Hastaların lökosit ortalamaları postop dönemde, preop döneme göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$). (Wilcoxon testi)

Araştırma grubundaki hastaların laktat değerlerindeki değişimin ortalamaları Tablo 4. 15’de görülmektedir.

Tablo 4.15. Araştırma grubundaki hastaların laktat değerlerindeki değişimin ortalamaları

	preop_laktat	postop_laktat
N	73	67
Mean	1,5152	3,6687
Std. Deviation	1,97549	2,62484
Minimum	,50	1,10
Maximum	15,00	15,00
Median	1,0000	3,1000

Hastaların laktat ortalamaları postop dönemde, preop döneme göre anlamlı olarak artmıştır ($p<0,001$). (Wilcoxon testi)

Araştırma grubundaki hastaların hemoglobin değerlerindeki değişimin ortalamaları Tablo 4. 16'da görülmektedir.

Tablo 4.16. Araştırma grubundaki hastaların hemoglobin değerlerindeki değişimin ortalamaları

	preop hb	postop hb
N	80	78
Mean	12,8550	12,2231
Std. Deviation	2,28561	2,26761
Minimum	7,80	7,10
Maximum	19,80	19,20

Hastaların preop ile postop hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,086$). (Eşleştirilmiş örneklem t testi)

Araştırma grubundaki hastaların hematokrit değerlerindeki değişimin ortalamaları Tablo 4. 17'da görülmektedir.

Tablo 4.17. Araştırma grubundaki hastaların hematokrit değerlerindeki değişimin ortalamaları

	preop htc	postop htc
N	80	78
Mean	39,0637	36,9167
Std. Deviation	6,98302	7,03318

Minimum	18,70	21,00
Maximum	60,60	58,70

Hastaların hematokrit değerleri postop dönemde, preop ölçüme göre anlamlı olarak düşmüştür ($p=0,008$). (Wilcoxon testi)

Araştırma grubundaki hastaların ürik asit değerlerindeki değişimin ortalamaları Tablo 4. 18’de görülmektedir.

Tablo 4.18. Araştırma grubundaki hastaların ürik asit değerlerindeki değişimin ortalamaları

	preop ürik asit	postop ürik asit
N	80	85
Mean	4,4261	4,3118
Std. Deviation	1,45667	1,87523
Minimum	2,11	,00
Maximum	9,01	9,96

Hastaların preop ürik asit değerleri ile postop ürik asit değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,126$). (Wilcoxon testi)

Yaş ile preop değerler arasında ilişki olup olmadığı Spearman Korelasyon ile test edildi. Sonuçlar Tablo 4.19’da verilmiştir.

Tablo 4.19. Çalışmadaki hastaların yaşları ile preoperatif değerleri arasındaki ilişki

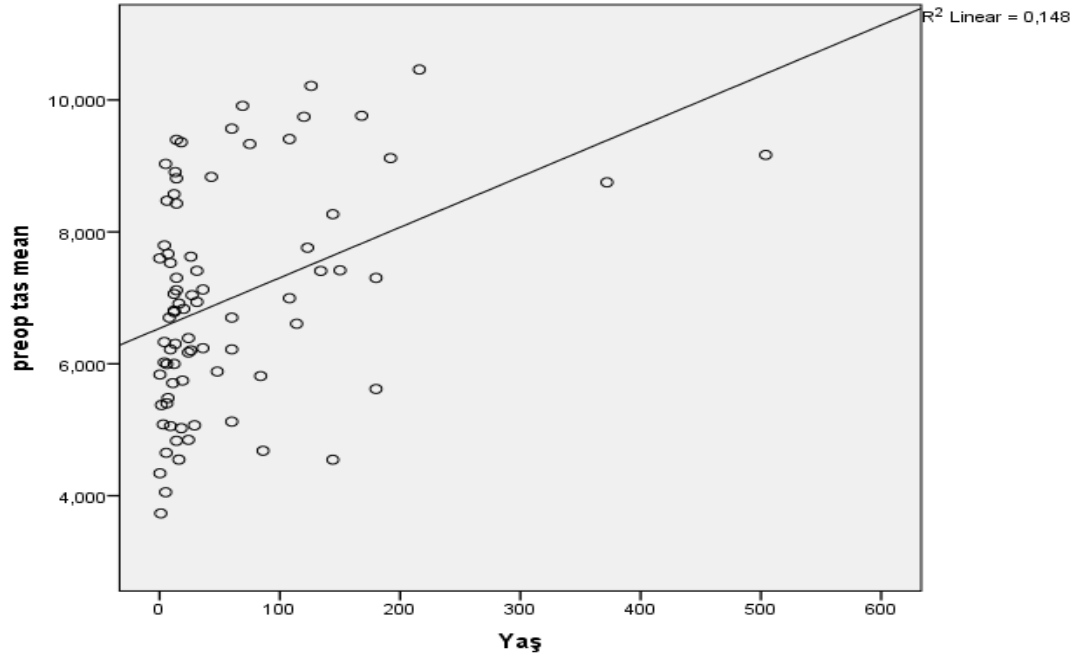
Spearman's rho		Yaş
preop tas mean	Correlation Coefficient	,377**

	Sig. (2-tailed)	,001
	N	79
preop tbars mean	Correlation Coefficient	-,009
	Sig. (2-tailed)	,939
	N	80
preop gsh mean	Correlation Coefficient	,140
	Sig. (2-tailed)	,213
	N	81
preop alb	Correlation Coefficient	,296**
	Sig. (2-tailed)	,007
	N	83
preop t. Prt	Correlation Coefficient	,668**
	Sig. (2-tailed)	,000
	N	83
preop lök	Correlation Coefficient	-,303**
	Sig. (2-tailed)	,005
	N	83
preop lac	Correlation Coefficient	,058
	Sig. (2-tailed)	,624
	N	73
preop hb	Correlation Coefficient	,282*
	Sig. (2-tailed)	,011
	N	80

preop htc	Correlation Coefficient	,247*
	Sig. (2-tailed)	,027
	N	80
preop ürik asit	Correlation Coefficient	,253*
	Sig. (2-tailed)	,024
	N	80

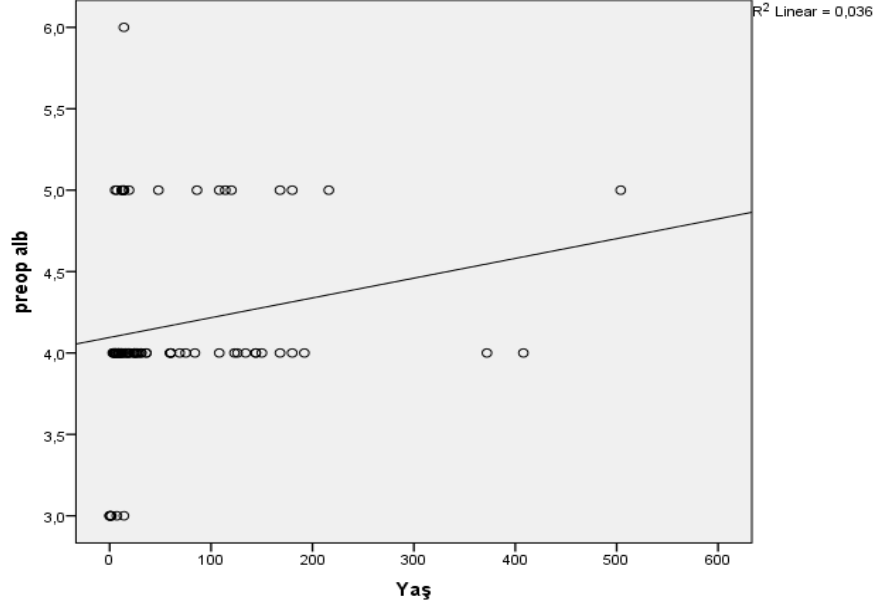
Yaş ile preop TBARS, GSH, laktat ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktur ($p>0,05$). (*p değerleri tabloda*)

Yaş ile preop TAS ortalaması arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0,001$). (Şekil 4.3)



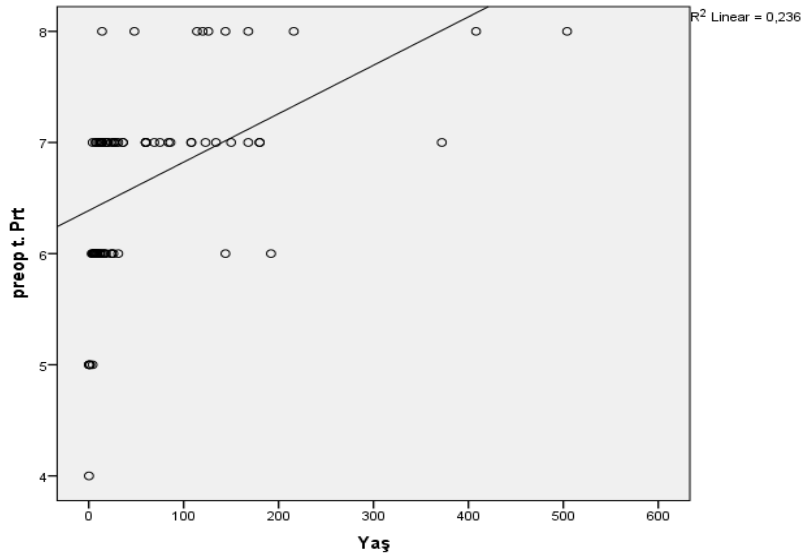
Şekil 4.3. Yaş ile preoperatif TAS ortalama değerleri korelasyonu

Yaş ile preop albumin arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0,007$). (Şekil 4.4)



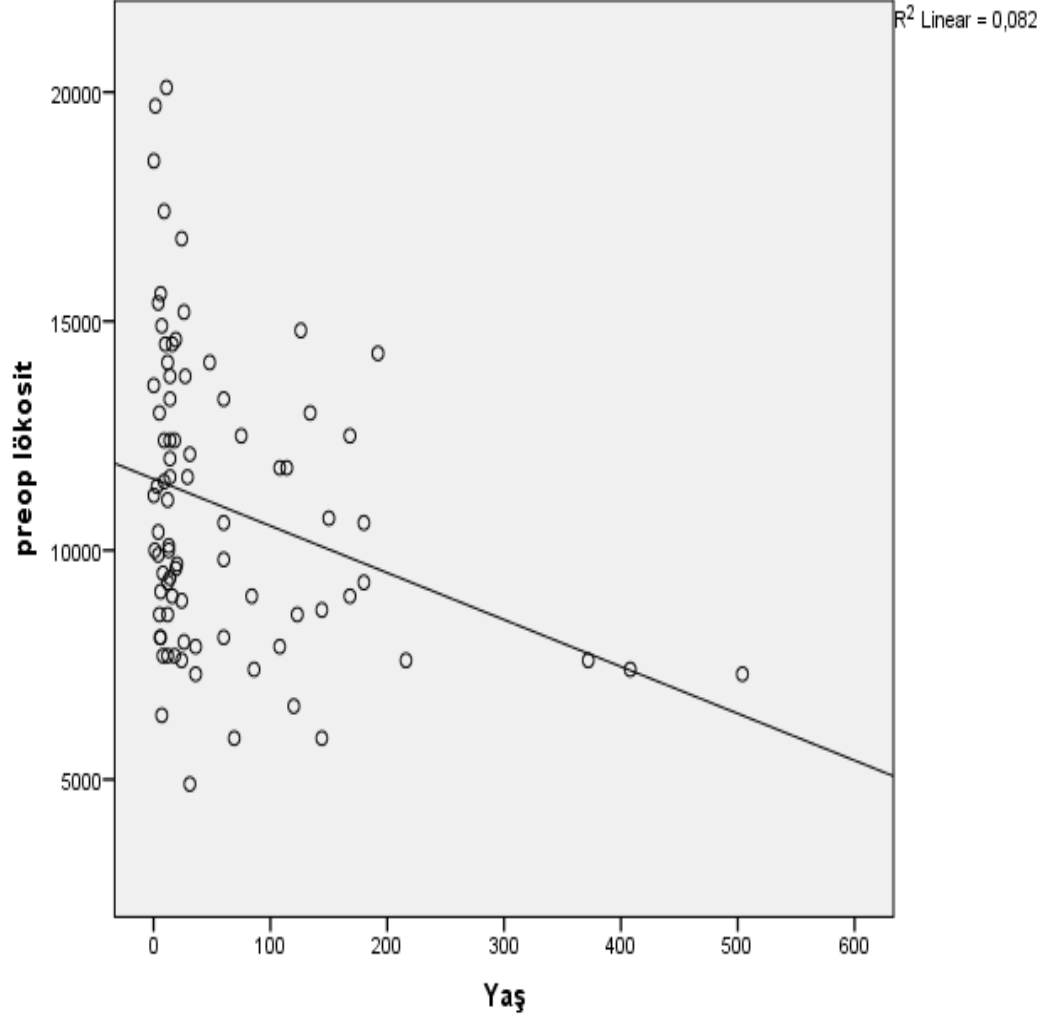
Şekil 4.4. Yaş ile preoperatif albümin değerleri korelasyonu

Yaş ile preop total protein arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p<0,001$). (Şekil 4.5)



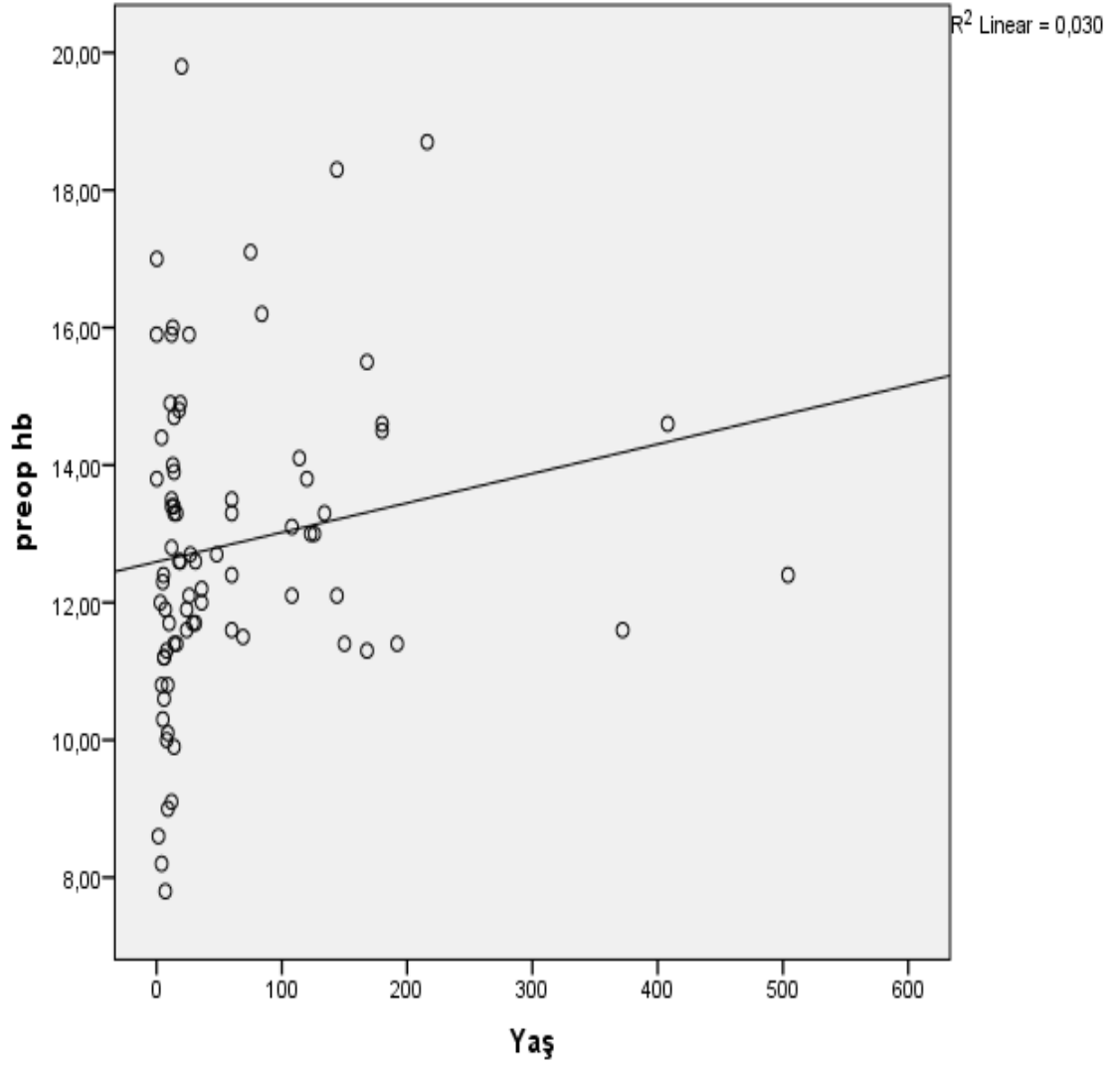
Şekil 4.5. Yaş ile preoperatif total protein değerleri korelasyonu

Yaş ile preop lökosit arasında istatistiksel anlamlı, negatif korelasyon saptanmıştır ($p=0,005$). (Şekil 4.6)



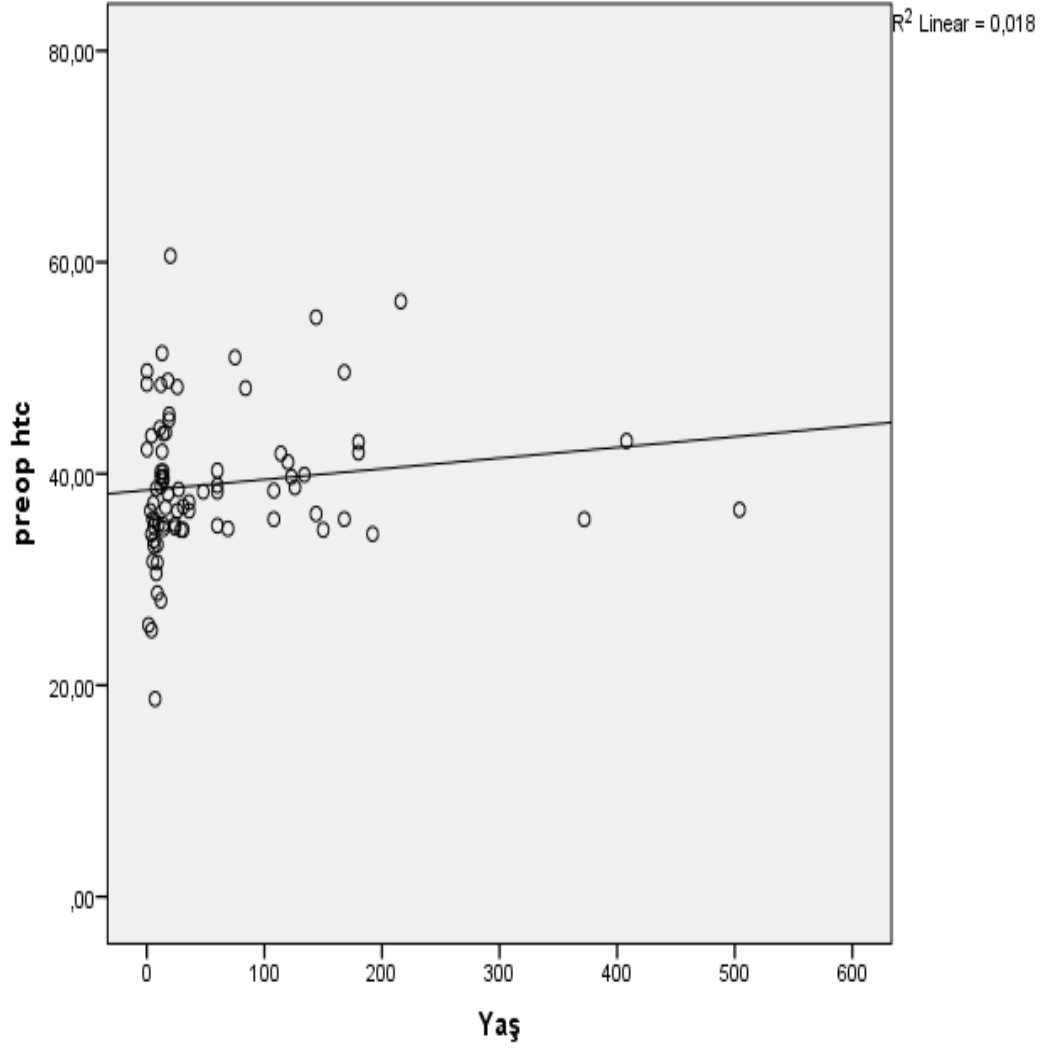
Şekil 4.6. Yaş ile preoperatif lökosit değerleri korelasyonu

Yaş ile preop hemoglobin arasında istatistiksel anlamlı, pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,011$). (Şekil 4.7)



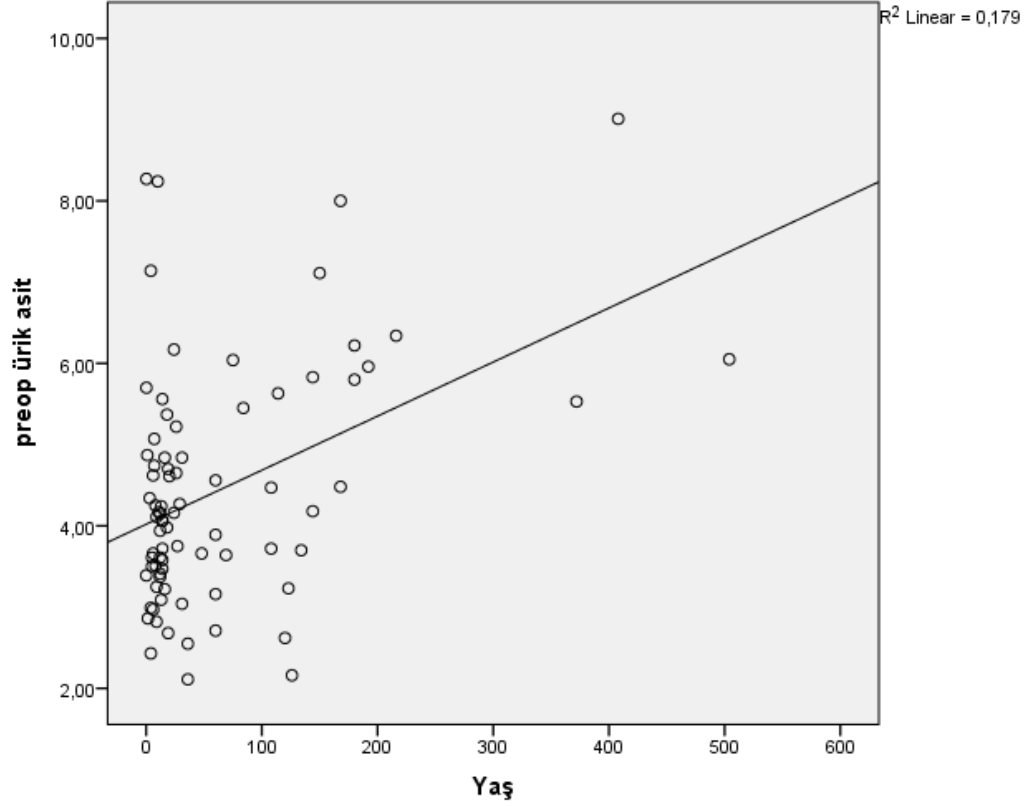
Şekil 4.7. Yaş ile preoperatif hemoglobin değerleri korelasyonu

Yaş ile preop hematokrit arasında istatistiksel anlamlı, pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,027$). (Şekil 4.8)



Şekil 4.8. Yaş ile preoperatif hematokrit değerleri korelasyonu

Yaş ile preop ürik asit arasında istatistiksel anlamlı, pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,024$). (Şekil 4.9)



Şekil 4.9. Yaş ile preoperatif ürik asit değerleri korelasyonu

Çalışmaya dahil edilen hastaların asiyanotik /siyanotik olma durumlarına göre preoperatif TAS, TBARS ve GSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.20’de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.20. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre preoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri

Asiyanotik/siyanotik		preop tas mean	preop tbars mean	preop gsh mean
asiyanotik	N	44	44	44
	Mean	7,08084	14,52286	,82227
	Std. Deviation	1,684346	38,013872	2,514152
	Minimum	4,053	4,961	-1,991
	Maximum	10,214	260,584	8,026
	Median	7,02700	8,77500	,04400
siyanotik	N	35	36	37
	Mean	6,82651	8,39525	1,15978
	Std. Deviation	1,644474	3,863899	5,481462
	Minimum	3,732	4,103	-2,749
	Maximum	10,462	26,870	28,399
	Median	6,80600	7,70750	-,00900
Total	N	79	80	81
	Mean	6,96816	11,76544	,97644
	Std. Deviation	1,661011	28,329732	4,116677
	Minimum	3,732	4,103	-2,749
	Maximum	10,462	260,584	28,399
	Median	6,83300	8,16550	,00900

Siyanotik ve asiyanotik hastaların preop TAS ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,503$). (Bağımsız gruplar t testi) (Student t testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların preop TBARS ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ($p=0,048$). (siyanotik grupta anlamlı olarak düşüktür.) (Mann Whitney U testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların preop GSH ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,426$). (Mann Whitney U testi)

Çalışmaya dahil edilen hastaların asiyanotik /siyanotik olma durumlarına göre preoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.21’de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.21. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre preoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri

Asiyanotik/siyanotik		preop alb	preop t. Prt	preop lök	preop lac
asiyanotik	N	45	45	45	40
	Mean	4,24	6,76	10866,67	1,1600
	Std. Deviation	,484	,773	3450,231	,60840
	Minimum	3	5	5900	,50
	Maximum	5	8	20100	4,20
	Median	4,00	7,00	10100,00	1,0000
siyanotik	N	38	38	38	33
	Mean	4,08	6,53	11028,95	1,9458
	Std. Deviation	,673	,862	3045,147	2,82502
	Minimum	3	4	4900	,50
	Maximum	6	8	18500	15,00
	Median	4,00	7,00	11150,00	1,0000

Total	N	83	83	83	73
	Mean	4,17	6,65	10940,96	1,5152
	Std. Deviation	,581	,818	3252,430	1,97549
	Minimum	3	4	4900	,50
	Maximum	6	8	20100	15,00
	Median	4,00	7,00	10400,00	1,0000

Siyanotik ve asiyanotik hastaların preop albumin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,198$). (Bağımsız gruplar t testi = Student t testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların preop total protein değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,205$). (Bağımsız gruplar t testi = Student t testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların preop lökosit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,534$). (Mann Whitney U testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların preop laktat değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,358$). (Mann Whitney U testi)

Çalışmaya dahil edilen hastaların asiyanotik /siyanotik olma durumlarına göre preoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.22'de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.22. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre preoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri

Asiyanotik/siyanotik		Preop Hb	Preop Htc	Preop Ürik asit
asiyanotik	N	44	44	43
	Mean	12,1932	36,8205	4,3244
	Std. Deviation	1,67073	4,82973	1,48830
	Minimum	8,20	25,20	2,11
	Maximum	16,00	51,40	9,01
	Median	12,1500	36,5500	4,1100
siyanotik	N	36	36	37
	Mean	13,6639	41,8056	4,5443
	Std. Deviation	2,67177	8,20655	1,43019
	Minimum	7,80	18,70	2,43
	Maximum	19,80	60,60	8,27
	Median	13,3500	40,2000	4,1600
Total	N	80	80	80
	Mean	12,8550	39,0637	4,4261
	Std. Deviation	2,28561	6,98302	1,45667
	Minimum	7,80	18,70	2,11
	Maximum	19,80	60,60	9,01
	Median	12,6000	38,3000	4,1550

Asiyanotik hastaların preop hemoglobin değerleri, siyanotik hastaların preop hemoglobin değerlerinden anlamlı olarak düşüktür ($p=0,004$). (Bağımsız gruplar t testi = Student t testi)

Asiyanotik hastaların preop hematokrit değerleri, siyanotik hastaların preop hematokrit değerlerinden anlamlı olarak düşüktür ($p=0,004$). (Mann Whitney U testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların preop ürik asit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,452$). (Mann Whitney U testi)

Çalışmaya dahil edilen hastaların asiyanotik /siyanotik olma durumlarına göre postoperatif TAS, TBARS ve GSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.23’de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.23. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri

Asiyanotik/siyanotik		postop tas mean	postop tbars mean	postop gsh mean
asiyanotik	N	44	44	44
	Mean	6,77534	15,48334	-,51773
	Std. Deviation	1,709201	38,743738	1,964350
	Minimum	3,539	3,200	-6,535
	Maximum	10,626	265,193	6,660
	Median	6,31600	8,83750	-,66450
siyanotik	N	37	37	37
	Mean	6,88135	19,47165	,32451
	Std. Deviation	1,641175	35,072555	3,038707
	Minimum	3,263	5,404	-8,187
	Maximum	10,135	218,822	8,665
	Median	6,82300	10,39100	-,38300

Total	N	81	81	81
	Mean	6,82377	17,30516	-,13300
	Std. Deviation	1,668866	36,937286	2,531291
	Minimum	3,263	3,200	-8,187
	Maximum	10,626	265,193	8,665
	Median	6,57600	9,53400	-,59600

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop TAS ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,778$). (Bağımsız gruplar t testi) (Student t testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop TBARS ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ($p=0,043$). (asiyanotik grupta anlamlı olarak düşüktür.) (Mann Whitney U testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop GSH ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,341$). (Mann Whitney U testi)

Çalışmaya dahil edilen hastaların asiyanotik /siyanotik olma durumlarına göre postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.24’de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.24. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri

Asiyanotik/siyanotik		postop alb	postop T. Prt	postop lök	postop lac
asiyanotik	N	43	43	43	36
	Mean	3,33	5,28	18206,98	3,6944
	Std. Deviation	,597	,908	6258,875	2,81485
	Minimum	2	3	7200	1,30
	Maximum	4	7	35400	13,30
	Median	3,00	5,00	17200,00	2,8000

siyanotik	N	35	35	35	31
	Mean	2,89	4,46	17231,43	3,6387
	Std. Deviation	,718	1,039	6515,176	2,43142
	Minimum	1	2	7100	1,10
	Maximum	4	7	32300	15,00
	Median	3,00	5,00	15000,00	3,3000
Total	N	78	78	78	67
	Mean	3,13	4,91	17769,23	3,6687
	Std. Deviation	,687	1,047	6352,079	2,62484
	Minimum	1	2	7100	1,10
	Maximum	4	7	35400	15,00
	Median	3,00	5,00	16300,00	3,1000

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop albumin değerleri anlamlı farklıdır ($p=0,006$). (Mann Whitney U testi) (siyanotiklerin postop albümini, asiyanotiklere göre anlamlı olarak düşüktür.)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop total protein değerleri anlamlı farklıdır ($p<0,001$). (Bağımsız gruplar t testi = Student t testi) (siyanotiklerin postop t.prot'i, asiyanotiklere göre anlamlı olarak düşüktür.)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop lökosit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,273$). (Mann Whitney U testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop laktat değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,320$). (Mann Whitney U testi)

Çalışmaya dahil edilen hastaların asiyanotik/ siyanotik olma durumlarına göre postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.25'de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.25. Hastaların asiyanotik/siyanotik olma durumuna göre postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri

Asiyanotik/siyanotik		Postop hb	Postop Htc	Postop ürik asit
asiyanotik	N	42	42	46
	Mean	11,7905	35,4857	4,2657
	Std. Deviation	1,94432	5,75172	1,87486
	Minimum	7,70	22,60	,00
	Maximum	17,40	50,60	9,96
	Median	11,6500	35,0500	4,3700
siyanotik	N	36	36	39
	Mean	12,7278	38,5861	4,3662
	Std. Deviation	2,52933	8,04655	1,89869
	Minimum	7,10	21,00	,00
	Maximum	19,20	58,70	8,29
	Median	12,7000	38,6000	4,3200
Total	N	78	78	85
	Mean	12,2231	36,9167	4,3118
	Std. Deviation	2,26761	7,03318	1,87523
	Minimum	7,10	21,00	,00
	Maximum	19,20	58,70	9,96
	Median	11,8500	36,0500	4,3600

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop hemoglobin değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,068$). (Bağımsız gruplar t testi = Student t testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop hematokrit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,052$). (Bağımsız gruplar t testi = Student t testi)

Siyanotik ve asiyanotik hastaların postop ürik asit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,850$). (Mann Whitney U testi)

Çalışmaya dahil edilen hastaların KPB uygulanma durumlarına göre postoperatif TAS, TBARS ve GSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.26'de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.26. Hastaların KPB uygulanma durumuna göre postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri

KPB varlığı		postop tas mean	postop tbars mean	postop gsh mean
yok	N	21	21	21
	Mean	6,36152	12,15690	-,51867
	Std. Deviation	1,540779	6,644580	1,191619
	Minimum	3,263	3,200	-2,034
	Maximum	8,756	32,020	3,031
	Median	6,10300	10,46200	-,38300
var	N	57	57	57
	Mean	7,05526	19,78179	,06742
	Std. Deviation	1,702733	43,710649	2,910729
	Minimum	3,539	3,348	-8,187
	Maximum	10,626	265,193	8,665
	Median	6,73400	9,29700	-,59600

Total	N	78	78	78
	Mean	6,86849	17,72894	-,09037
	Std. Deviation	1,679620	37,584534	2,568849
	Minimum	3,263	3,200	-8,187
	Maximum	10,626	265,193	8,665
	Median	6,65100	9,95750	-,57450

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop TAS ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,142$). (Mann Whitney U testi)

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop TBARS ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,492$). (Mann Whitney U testi)

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop GSH ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,370$). (Mann Whitney U testi)

Çalışmaya dahil edilen hastaların KPB uygulanma durumlarına göre postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.27’de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.27. Hastaların KPB uygulanma durumuna göre postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri

KPB varlığı		postop alb	postop t. Prt	postop_lökosit	postop_laktat
yok	N	21	21	21	14
	Mean	3,52	5,19	18361,90	3,8429
	Std. Deviation	,873	1,289	6316,603	4,47209
	Minimum	1	2	8600	1,10
	Maximum	4	7	32300	15,00
	Median	4,00	6,00	19200,00	2,2000

var	N	56	56	56	52
	Mean	3,00	4,82	17382,14	3,6462
	Std. Deviation	,534	,936	6335,904	1,94366
	Minimum	1	3	7100	1,40
	Maximum	4	7	35400	12,40
	Median	3,00	5,00	15850,00	3,2500
Total	N	77	77	77	66
	Mean	3,15	4,92	17649,35	3,6879
	Std. Deviation	,679	1,048	6304,293	2,64019
	Minimum	1	2	7100	1,10
	Maximum	4	7	35400	15,00
	Median	3,00	5,00	16200,00	3,1500

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop albumin değerleri anlamlı farklıdır ($p < 0,001$). (Mann Whitney U testi) (KPB uygulananların postop albümini, uygulanmayanlara göre anlamlı olarak düşüktür.)

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop total protein değerleri anlamlı farklıdır ($p = 0,30$). (Mann Whitney U testi) (KPB uygulananların postop t.proteini, uygulanmayanlara göre anlamlı olarak düşüktür.)

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop lökosit değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p = 0,560$). (Mann Whitney U testi)

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop laktat değerleri istatistiksel anlamlı farklıdır ($p = 0,029$). (Mann Whitney U testi) (KPB uygulananların postop laktatı uygulanmayanlara göre anlamlı olarak düşüktür.)

Çalışmaya dahil edilen hastaların KPB uygulanma durumlarına göre postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.28’de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.28. Hastaların KPB uygulanma durumuna göre postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri

KPB varlığı		Postop hb	Postop Htc	Postop ürik asit
yok	N	21	21	22
	Mean	12,4095	37,7048	5,0232
	Std. Deviation	2,52426	7,94874	2,00930
	Minimum	8,10	23,90	,00
	Maximum	19,20	58,70	9,96
	Median	11,8000	35,4000	4,8050
var	N	54	54	57
	Mean	12,2000	36,7111	4,2174
	Std. Deviation	2,22744	6,87269	1,53482
	Minimum	7,10	21,00	,00
	Maximum	17,40	50,60	7,59
	Median	12,1500	36,9500	4,2800
Total	N	75	75	79
	Mean	12,2587	36,9893	4,4418
	Std. Deviation	2,29883	7,14897	1,70598
	Minimum	7,10	21,00	,00
	Maximum	19,20	58,70	9,96
	Median	11,9000	35,7000	4,3800

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop Hb değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,726$). (Bağımsız gruplar t testi = Student t testi)

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop htc değerleri arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur ($p=0,592$). (Bağımsız gruplar t testi = Student t testi)

KPB uygulanan ve uygulanmayan hastaların postop ürik asit değerleri istatistiksel anlamlı farklıdır ($p=0,048$). (Mann Whitney U testi) (KPB uygulananların postop ürik asiti uygulanmayanlara göre anlamlı olarak düşüktür.)

Çalışmaya dahil edilen hastaların oksijenizasyon durumlarına göre postoperatif TAS, TBARS ve GSH düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.29'da değerlendirilmiştir.

Oksijenizasyon gruplarında postop TAS ve TBARS ortalamaları arasında fark yoktur ($p>0,05$).

Oksijenizasyon gruplarında postop GSH ortalamaları anlamlı olarak yüksektir. (p değerleri tabloda)

Tablo 4.29. Hastaların oksijenizasyon durumlarına göre postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri

oks.tipi(1:h, 2:n)		postop tas mean	postop tbars mean	postop gsh mean
hiperoksijenize	N	35	35	35
	Mean	6,89680	20,20097	,69074
	Std. Deviation	1,752715	43,804177	2,568968
	Minimum	3,539	3,200	-2,000
	Maximum	10,135	265,193	8,665
	Median	6,66500	9,93100	-,15000

normooksijenize	N	40	40	40
	Mean	6,81223	16,46143	-,92260
	Std. Deviation	1,635869	33,136491	2,123819
	Minimum	3,263	4,766	-8,187
	Maximum	10,626	218,822	3,031
	Median	6,37550	10,24700	-,63250
Total	N	75	75	75
	Mean	6,85169	18,20655	-,16971
	Std. Deviation	1,680366	38,260044	2,462933
	Minimum	3,263	3,200	-8,187
	Maximum	10,626	265,193	8,665
	Median	6,63700	10,04200	-,55300
2 grup arası karşılaştırmalar	P değerleri	0,830	0,730	0,028
	test	Bağımsız gruplar t testi	Mann Whitney U testi	Mann Whitney U testi

Çalışmaya dahil edilen hastaların oksijenizasyon durumlarına göre postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.30'da değerlendirilmiştir.

Tablo 4.30. Hastaların oksijenizasyon durumlarına göre postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri

oks.tipi(1:h, 2:n)		postop alb	postop t. Prt	postop_lokosit	postop_laktat
hiperoksijenize	N	33	33	33	26
	Mean	3,18	5,03	16087,88	3,5385
	Std. Deviation	,683	1,132	6021,615	2,21812
	Minimum	1	2	7100	1,30
	Maximum	4	7	30000	13,30
	Median	3,00	5,00	13800,00	3,3000
normooksijenize	N	41	41	41	37
	Mean	3,10	4,85	18702,44	3,9297
	Std. Deviation	,693	,989	6291,998	2,96572
	Minimum	1	2	7200	1,10
	Maximum	4	7	35400	15,00
	Median	3,00	5,00	19200,00	2,9000
Total	N	74	74	74	63
	Mean	3,14	4,93	17536,49	3,7683
	Std. Deviation	,685	1,051	6268,940	2,66995
	Minimum	1	2	7100	1,10
	Maximum	4	7	35400	15,00
	Median	3,00	5,00	16150,00	3,2000
2 grup arası karşılaştırmalar	P değerleri	0,576	0,534	0,086	0,922
	test	Mann Whitney U testi	Mann Whitney U testi	Mann Whitney U testi	Mann Whitney U testi

Oksijenizasyon gruplarında postop albumin, total protein, laktat, lökosit değerleri arasında fark yoktur. (p değerleri tabloda)

Çalışmaya dahil edilen hastaların oksijenizasyon durumlarına göre postoperatif Hb, htc ve ürik asit düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı Tablo 4.31’de değerlendirilmiştir.

Oksijenizasyon gruplarında postop Hb, htc, ürik asit değerleri arasında fark yoktur. (p değerleri tabloda)

Tablo 4.31. Hastaların oksijenizasyon durumlarına göre postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri

oks.tipi(1:h, 2:n)		Postop hb	Postop Htc	Postop ürik asit
hiperoksijenize	N	31	31	35
	Mean	12,0323	36,3935	4,2780
	Std. Deviation	2,11351	6,77008	1,86866
	Minimum	7,10	21,00	,00
	Maximum	16,10	48,90	7,59
	Median	11,8000	35,3000	4,2700
normooksijenize	N	41	41	41
	Mean	12,3244	37,1073	4,5710
	Std. Deviation	2,44998	7,52461	1,63151
	Minimum	7,70	22,60	,00
	Maximum	19,20	58,70	9,96
	Median	12,1000	36,9000	4,3800

Total	N	72	72	76
	Mean	12,1986	36,8000	4,4361
	Std. Deviation	2,30006	7,16879	1,73903
	Minimum	7,10	21,00	,00
	Maximum	19,20	58,70	9,96
	Median	11,8500	35,5500	4,3700
2 grup arası karşılaştırmalar	P değerleri	0,597	0,679	0,967
	test	Bağımsız gruplar t testi	Bağımsız gruplar t testi	Mann Whitney U testi

Çalışmaya dahil edilen hastalardan KPB uygulanmış olanların postoperatif değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.32’de gösterilmiştir.

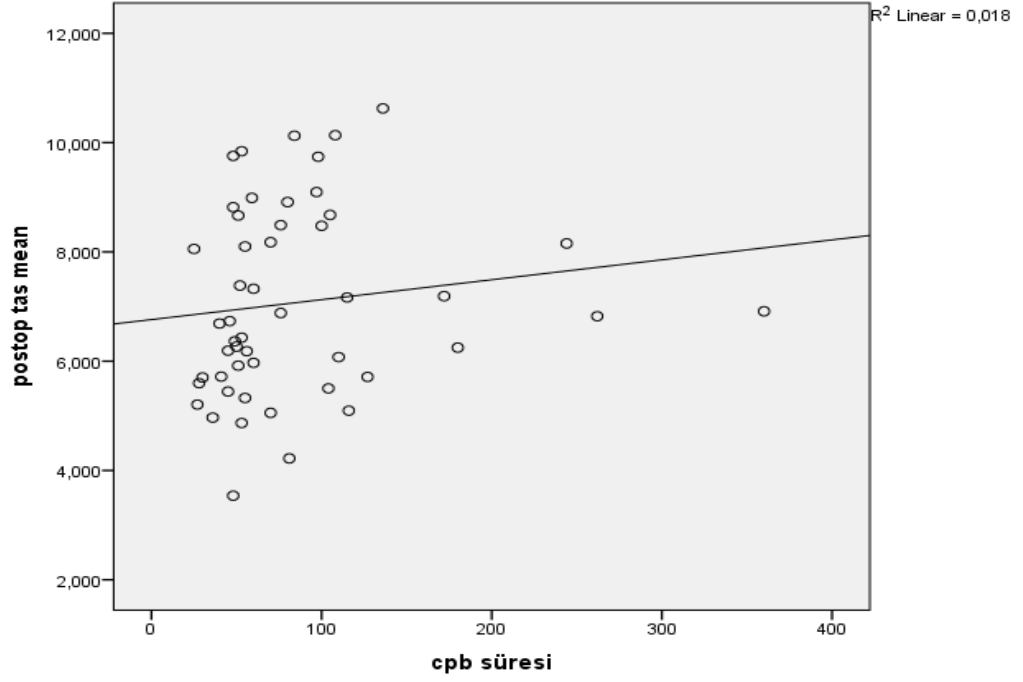
Tablo 4.32. KPB ile postoperatif değerler arasındaki ilişki

Correlations Spearman's rho		cpb süresi
postop tas mean	Correlation Coefficient	,284*
	Sig. (2-tailed)	,045
	N	50
postop tbars mean	Correlation Coefficient	,199
	Sig. (2-tailed)	,165
	N	50
postop gsh mean	Correlation Coefficient	-,055
	Sig. (2-tailed)	,703
	N	50

postop alb	Correlation Coefficient	-,093
	Sig. (2-tailed)	,521
	N	50
postop t. Prt	Correlation Coefficient	-,059
	Sig. (2-tailed)	,684
	N	50
postop_lokosit	Correlation Coefficient	-,116
	Sig. (2-tailed)	,421
	N	50
postop_laktat	Correlation Coefficient	,468**
	Sig. (2-tailed)	,001
	N	45

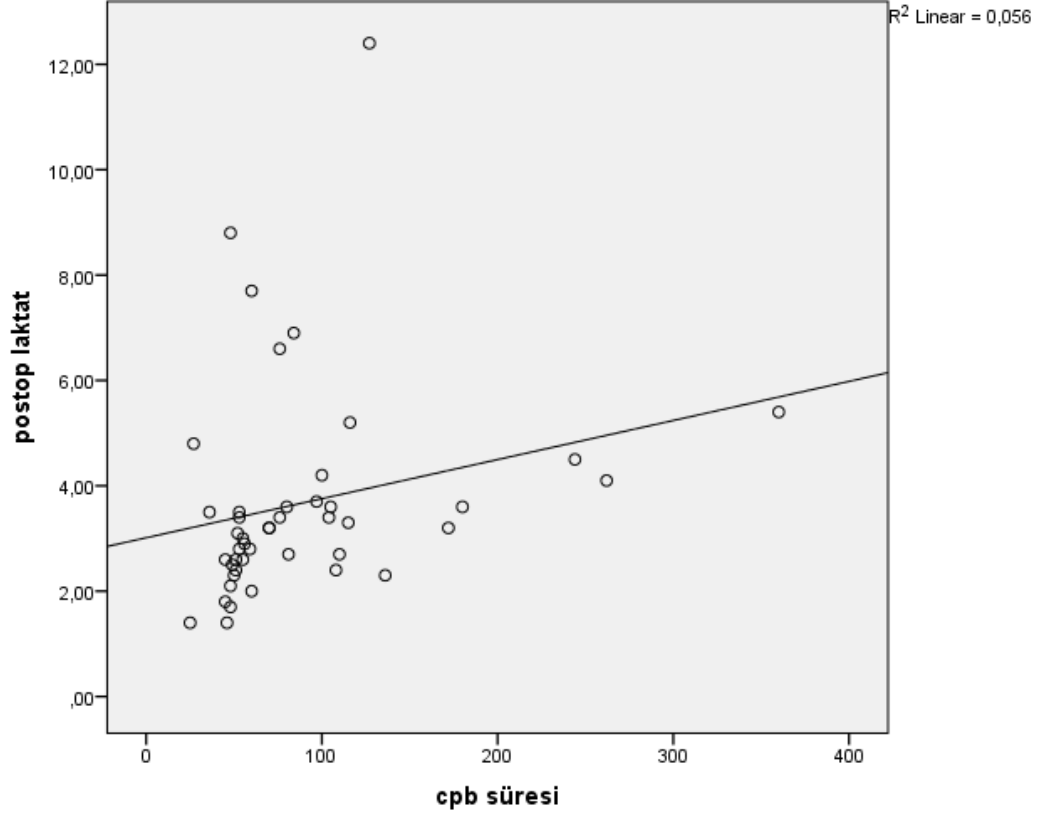
KPB süresi ile postop TBARS, GSH, albumin, total protein, lökosit arasında anlamlı korelasyon yoktur ($p > 0,05$). (*p* değerleri tabloda \rightarrow Sig. (2-tailed)'in karşısında)

KPB süresi ile postop TAS ortalaması arasında istatistiksel anlamlı, pozitif yönde korelasyon saptanmıştır ($p=0,045$). (Spearman korelasyon) (Şekil 4.10)



Şekil 4.10. KPB süresi ile postoperatif TAS değerleri arasındaki korelasyon

KPB süresi ile postop laktat arasında istatistiksel anlamlı, pozitif korelasyon saptanmıştır ($p=0,001$). (Spearman korelasyon) (Şekil 4.11)



Şekil 4.11. KPB süresi ile postoperatif laktat değerleri arasındaki korelasyon

Çalışmaya dahil edilen hastalardan KPB uygulanmış olanların postoperatif Hb, htc ve ürik asit değerleri ile KPB süresi arasındaki ilişki Tablo 4.33’de gösterilmiştir.

Tablo 4.33. KPB süresi ile postoperatif hemoglobin, hematokrit ve ürik asit değerleri arasındaki ilişki

Correlations Spearman's rho		cpb süresi
postop hb	Correlation Coefficient	-,161
	Sig. (2-tailed)	,275
	N	48
postop htc	Correlation Coefficient	-,153
	Sig. (2-tailed)	,300
	N	48
postop ürik asit	Correlation Coefficient	,015
	Sig. (2-tailed)	,917
	N	50

KPB süresi ile postop Hb, htc, ürik asit arasında anlamlı korelasyon yoktur ($p>0,05$). (*p* değerleri tabloda -> Sig. (2-tailed)’in karşısında)

Postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri ile postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.34’de gösterilmiştir.

Tablo 4.34. Postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri ile postoperatif albümin, total protein, lökosit ve laktat değerleri arasındaki ilişki

Correlations Spearman's rho		postop alb	postop t. Prt	postop_loko sit	postop_lak tat
postop tas mean	Correlation Coefficient	-,006	,080	,048	,155
	Sig. (2-tailed)	,962	,491	,676	,213
	N	77	77	77	66
postop tbars mean	Correlation Coefficient	-,024	-,182	-,301	,074
	Sig. (2-tailed)	,834	,114	,008	,554
	N	77	77	77	66
postop gsh mean	Correlation Coefficient	-,001	-,042	-,108	-,046
	Sig. (2-tailed)	,996	,715	,349	,711
	N	77	77	77	66

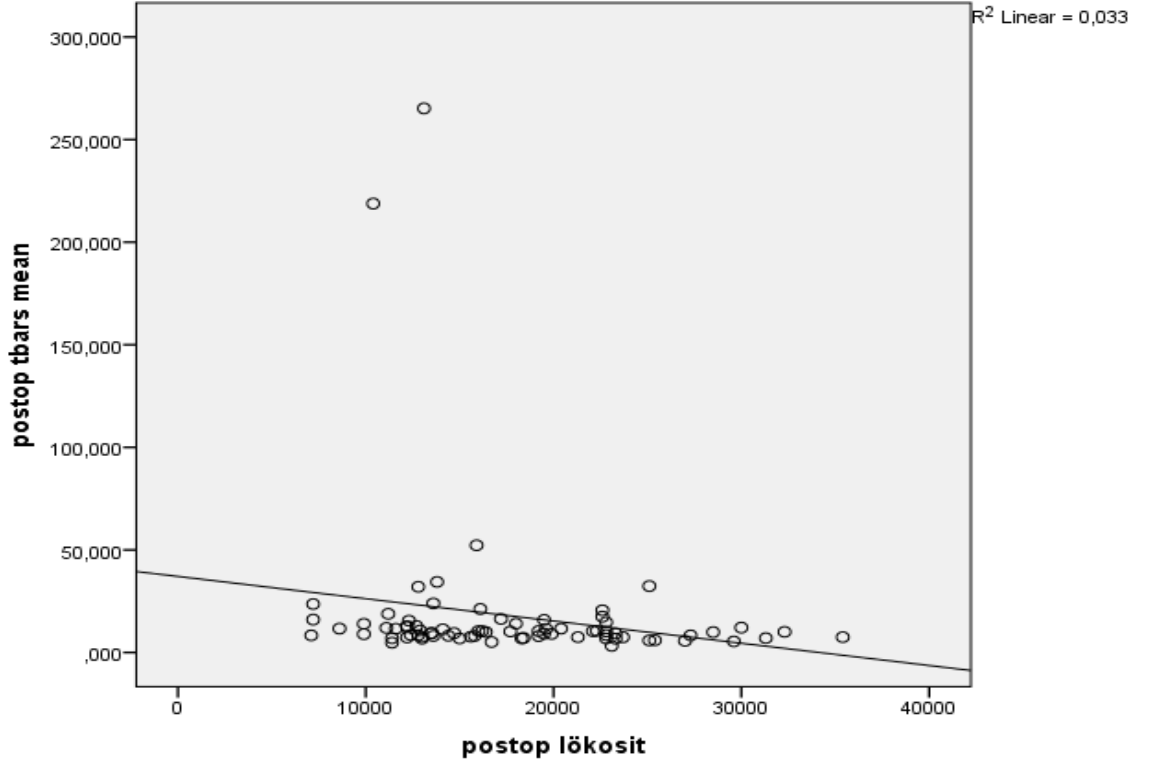
Postop alb ile postop TAS, TBARS, GSH ortalamaları arasında bir ilişki yoktur.
($p>0,05$)

Postop T.prt ile postop TAS, TBARS, GSH ortalamaları arasında bir ilişki
yoktur. ($p>0,05$)

Postop lökosit ile postop TAS, GSH ortalamaları arasında bir ilişki yoktur.
($p>0,05$)

Postop lac ile postop TAS, TBARS, GSH ortalamaları arasında bir ilişki yoktur.
($p>0,05$)

Postop lökosit ile postop TBARS ortalaması arasında negatif korelasyon vardır ($p=0,008$) (Spearman korelasyon) (Şekil 4.12)



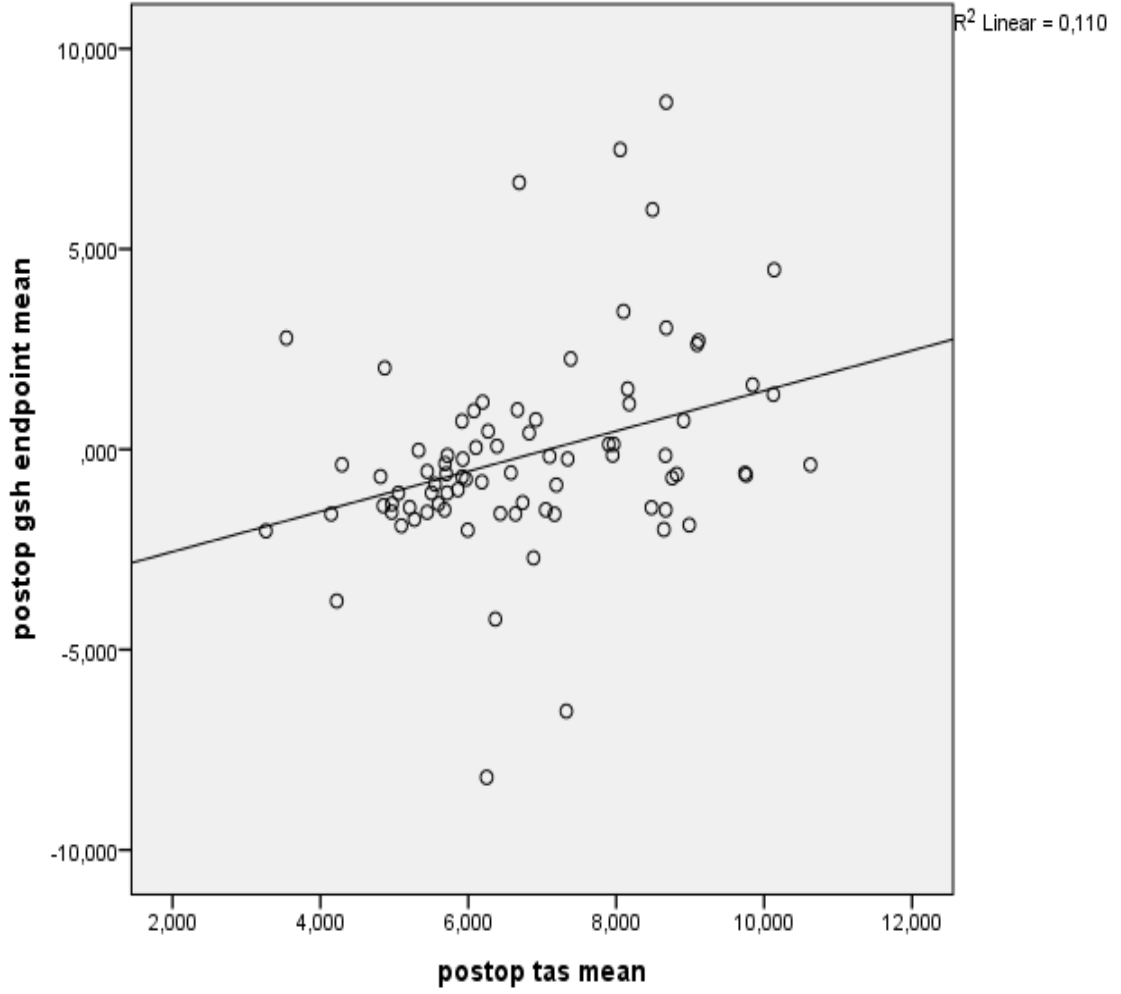
Şekil 4.12. Postoperatif TBARS değerleri ile lökosit değerleri arasındaki korelasyon

Postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerlerinin kendi içlerindeki ilişki Tablo 4.35’de verilmiştir.

Tablo 4.35. Postoperatif TAS, TBARS ve GSH verilerinin birbirleri ile olan ilişkileri

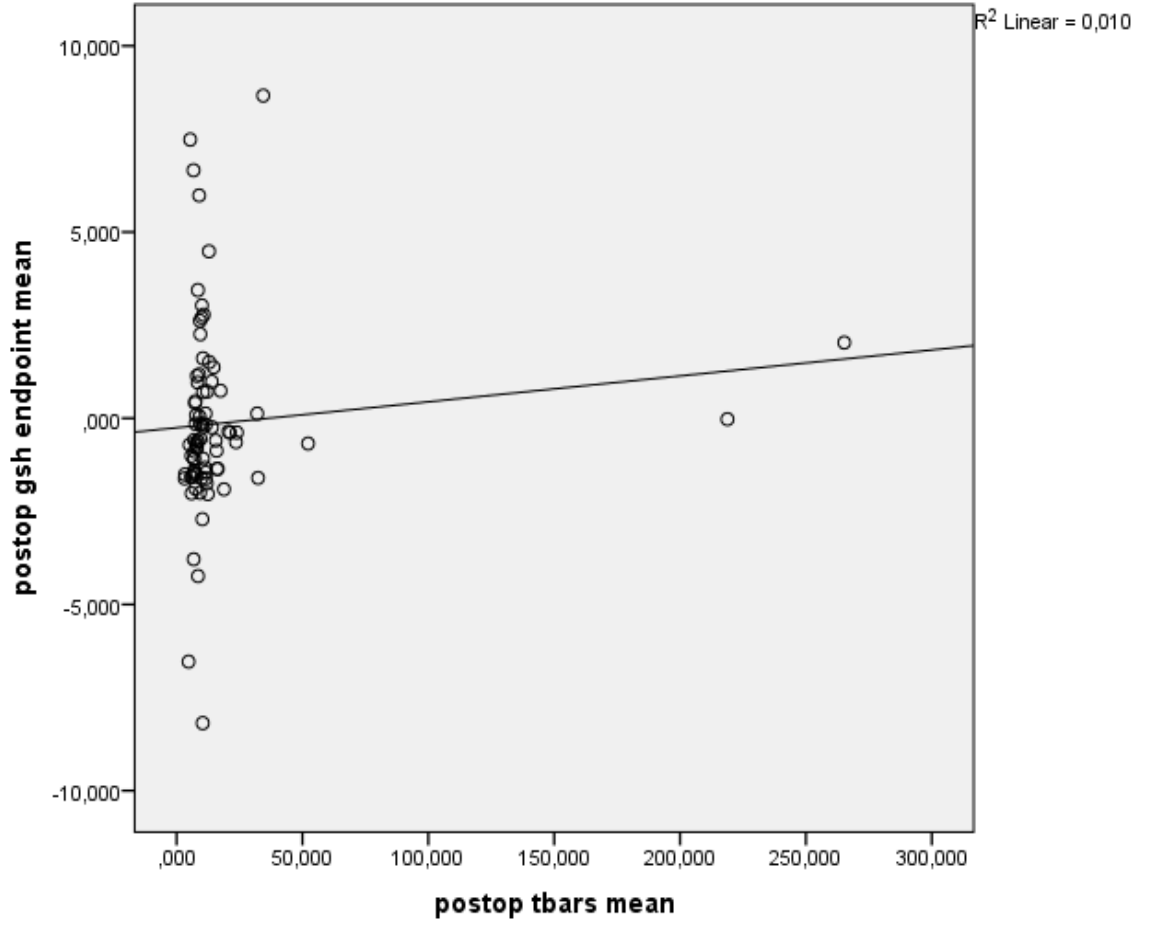
Correlations Spearman's rho		postop tas mean	postop tbars mean	postop gsh mean
postop tas mean	Correlation Coefficient		,067	,379
	Sig. (2-tailed)		,550	,000
	N		81	81
postop tbars mean	Correlation Coefficient	,067		,219
	Sig. (2-tailed)	,550		,0498
	N	81		81
postop gsh mean	Correlation Coefficient	,379	,219	
	Sig. (2-tailed)	,000	,050	
	N	81	81	

Postop TAS ortalaması ile postop GSH ortalaması arasında pozitif korelasyon vardır ($p < 0,001$). (Şekil 4.13)



Şekil 4.13. Postoperatif GSH ve TAS değerleri arasındaki korelasyon

Postop TBARS ortalaması ile postop GSH ortalaması arasında pozitif korelasyon vardır ($p=0,498$) (Şekil 4.14)



Şekil 4.14. Postoperatif GSH ve TBARS değerleri arasındaki korelasyon

Postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri ile postoperatif Hb, htc ve ürik asit değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.36’da gösterilmiştir.

Tablo 4.36. Postoperatif TAS, TBARS ve GSH değerleri ile postoperatif Hb, htc ve ürik asit değerleri arasındaki ilişki

Correlations Spearman's rho		Postop hb	Postop Htc	Postop ürik asit
postop tas mean	Correlation Coefficient	-,087	-,068	,081
	Sig. (2-tailed)	,450	,557	,474
	N	77	77	81
postop tbars mean	Correlation Coefficient	,019	,003	,131
	Sig. (2-tailed)	,870	,979	,244
	N	77	77	81
postop gsh mean	Correlation Coefficient	-,006	,016	,101
	Sig. (2-tailed)	,957	,893	,371
	N	77	77	81

Postop Hb ile postop TAS, TBARS, GSH ortalamaları arasında bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Postop htc ile postop TAS, TBARS, GSH ortalamaları arasında bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Postop ürik asit ile postop TAS, TBARS, GSH ortalamaları arasında bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Postoperatif albümin, total protein, lökosit ve laktat değerlerinin birbirleri ile ilişkileri Tablo 4.37’de gösterilmiştir.

Tablo 4.37. Postoperatif albümin, total protein, lökosit ve laktat değerlerinin aralarındaki ilişki

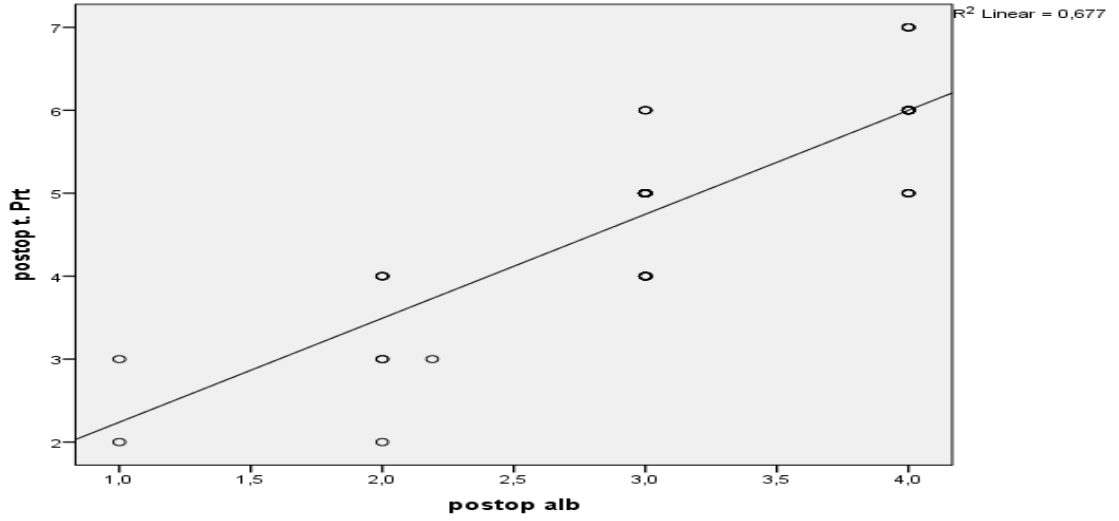
Correlations Spearman's rho		postop alb	postop t. Prt	postop_loko sit	postop_lak tat
postop alb	Correlation Coefficient		,807**	,164	-,263*
	Sig. (2-tailed)		,000	,153	,033
	N		78	78	66
postop t. Prt	Correlation Coefficient	,807		,210	-,172
	Sig. (2-tailed)	,000		,065	,168
	N	78		78	66
postop_lokosit	Correlation Coefficient	,164	,210		,063
	Sig. (2-tailed)	,153	,065		,618
	N	78	78		66
postop_laktat	Correlation Coefficient	-,263	-,172	,063	
	Sig. (2-tailed)	,033	,168	,618	
	N	66	66	66	

Postop alb ile postop lökosit arasında bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Postop T.prt ile postop lökosit ve lac arasında bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

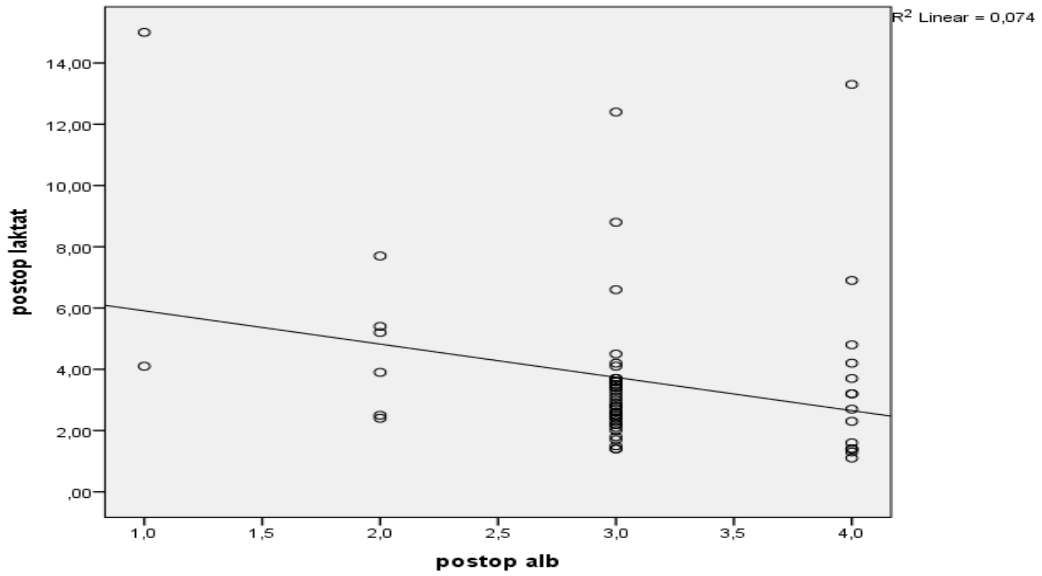
Postop lökosit ile postop lac arasında bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Postop alb ile postop T. prt arasında pozitif korelasyon vardır ($p < 0,001$).
(Spearman korelasyon) (Şekil 4.15)



Şekil 4.15. Postoperatif total protein ve albumin arasındaki korelasyon

Postop alb ile postop lac arasında negatif korelasyon vardır ($p < 0,033$). (Şekil 4.16)



Şekil 4.16. Postoperatif laktat ve albumin arasındaki korelasyon

Çalışmaya katılan hastaların postoperatif Hb, htc ve ürik asit değerleri ile postoperatif alb, t. prt, lökosit ve lac değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.38’de verilmiştir.

Tablo 4.38. Postoperatif Hb, htc ve ürik asit değerleri ile postoperatif albumin, total protein, lökosit ve laktat değerleri arasındaki ilişki

Correlations Spearman's rho		Postop hb	Postop Htc	Postop ürik asit
postop alb	Correlation Coefficient	-,123	-,119	,038
	Sig. (2-tailed)	,289	,307	,744
	N	76	76	78
postop t. Prt	Correlation Coefficient	-,154	-,164	-,027
	Sig. (2-tailed)	,185	,157	,814
	N	76	76	78
postop_lokosit	Correlation Coefficient	,182	,179	-,099
	Sig. (2-tailed)	,116	,122	,387
	N	76	76	78
postop_laktat	Correlation Coefficient	,046	,036	-,064
	Sig. (2-tailed)	,720	,776	,609
	N	64	64	67

Postop alb ile postop Hb, htc, ürik asit arasında bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Postop t.prt ile postop Hb, htc, ürik asit arasında bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Postop lökosit ile postop Hb, htc, ürik asit arasında bir ilişki yoktur. ($p>0,05$)

Postop lac ile postop Hb, htc, ürik asit ortalamaları arasında bir ilişki yoktur.

($p>0,05$)

4.1. Total Antioksidan Kapasitesi (TAS)

Çalışmaya dahil edilen hastaların TAS değerleri değerlendirilirken, preoperatif 79 örnek, postoperatif olarak da 81 örnek değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 4.39. Preoperatif ve postoperatif TAS değerleri

	preop tas mean	preop tas st dev	postop tas mean	postop tas st dev
N	79	79	81	81
Mean	6,96816	,06268	6,82377	,08640
Std. Deviation	1,661011	,069776	1,668866	,078820
Minimum	3,732	,000	3,263	,000
Maximum	10,462	,435	10,626	,396
Median	6,83300	,04800	6,57600	,06300

Hastaların preop TAS ortalamaları ile postop TAS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p=0,441$). (Eşleştirilmiş t testi)

Çalışmaya katılan hastaların asiyanotik ve siyanotik olma durumlarına göre preoperatif ve postoperatif TAS değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.40'da verilmiştir.

Tablo 4.40. Asiyanotik ve siyanotik hastalarda preoperatif ve postoperatif TAS değerleri

KKHtipi	preop tas mean	postop tas mean
N	44	44
Mean	7,08084	6,77534
Std. Deviation	1,684346	1,709201
Minimum	4,053	3,539
Maximum	10,214	10,626

	N	35	37
siyanotik	Mean	6,82651	6,88135
	Std. Deviation	1,644474	1,641175
	Minimum	3,732	3,263
	Maximum	10,462	10,135

Asiyanotik grubun preop ve postop TAS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur. (p=0,261). (Eşleştirilmiş t-testi)

Siyanotik grupta da preop ve postop TAS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur (p=0,915) (Eşleştirilmiş t-testi)

Çalışmaya katılan hastaların hiperoksijenize ve normooksijenize olma durumlarına göre preoperatif ve postoperatif TAS değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.41’de verilmiştir.

Tablo 4.41. Hiperoksijenize ve normooksijenize hastalarda preoperatif ve postoperatif TAS değerleri

oks.tipi(1:h, 2:n)		preop tas mean	postop tas mean
Oksijenizasyon durumu bilinmeyenler	N	6	6
	Mean	6,00583	6,47467
	Std. Deviation	,863573	1,616846
	Minimum	4,833	4,964
	Maximum	6,913	8,756
hiperoksijenize	N	35	35
	Mean	7,09551	6,89680
	Std. Deviation	1,653064	1,752715
	Minimum	4,340	3,539
	Maximum	9,911	10,135
normooksijenize	N	38	40
	Mean	7,00282	6,81223
	Std. Deviation	1,742871	1,635869
	Minimum	3,732	3,263
	Maximum	10,462	10,626

Hiperoksijenize grubun preop ve postop TAS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur. (p=0,545). (Eşleştirilmiş t-testi)

Normooksijenize grupta da preop ve postop TAS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur (p=0,449) (Eşleştirilmiş t-testi)

Çalışmaya katılan hastaların siyanotik ve asiyanotik olma durumları ile oksijenizasyon durumlarına göre preoperatif ve postoperatif TAS değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.42’de verilmiştir.

Tablo 4.42. Siyanotik ve asiyanotik hastalarda oksijenizasyon gruplarına göre preop ve postop TAS ortalama değerleri

KKH tipi	oks. tipi (1:h, 2:n)		preop tas mean	postop tas mean
asiyanotik	Oksijenizasyon durumu bilinmeyenler	N	2	2
		Mean	5,62950	7,09950
		Std. Deviation	,812466	2,342645
		Minimum	5,055	5,443
		Maximum	6,204	8,756
	hiperoksijenize	N	20	20
		Mean	7,19535	6,36150
		Std. Deviation	1,614540	1,691790
		Minimum	4,650	3,539
		Maximum	9,566	9,843
normooksijenize	N	22	22	
	Mean	7,10868	7,12209	
	Std. Deviation	1,790340	1,682817	
	Minimum	4,053	4,221	
	Maximum	10,214	10,626	
siyanotik	Oksijenizasyon durumu bilinmeyenler	N	4	4
		Mean	6,19400	6,16225
		Std. Deviation	,938761	1,461929
		Minimum	4,833	4,964

	Maximum	6,913	8,054
hiperoksijenize	N	15	15
	Mean	6,96240	7,61053
	Std. Deviation	1,750834	1,618979
	Minimum	4,340	4,812
	Maximum	9,911	10,135
normooksijenize	N	16	18
	Mean	6,85725	6,43350
	Std. Deviation	1,722283	1,537820
	Minimum	3,732	3,263
	Maximum	10,462	9,094

Asiyanotik grupta, hiperoksijenize olan postop TAS ortalamaları preop TAS ortalamalarına göre anlamlı düşüktür. ($p=0,030$) (Wilcoxon testi)

Asiyanotik grupta, normoksijenize olan hastalarda preop-postop TAS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p= 0,808$). (Wilcoxon testi)

Siyanotik grupta, hiperoksijenize olan hastalarda preop-postop TAS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p= 0,112$). (Wilcoxon testi)

Siyanotik grupta, normoksijenize olan hastalarda preop-postop TAS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p= 0,215$). (Wilcoxon testi)

4.2. TBARS

Çalışmaya dahil edilen hastaların MDA düzeyleri değerlendirilirken, preoperatif 80 örnek, postoperatif olarak da 81 örnek değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 4.43. Preoperatif ve postoperatif TBARS (MDA) değerleri

	preop tbars mean	preop tbars st dev	postop tbars mean	postop tbars st dev
N	80	80	81	81
Mean	11,76544	,78113	17,30516	1,76523
Std. Deviation	28,329732	1,682958	36,937286	4,490966
Minimum	4,103	,000	3,200	,000
Maximum	260,584	11,632	265,193	25,368
Median	8,16550	,34700	9,53400	,38300

Hastaların postop TBARS ortalamaları, preop TBARS değerine göre anlamlı olarak yüksektir ($p=0,005$). (Wilcoxon testi)

Çalışmaya katılan hastaların asiyanotik ve siyanotik olma durumlarına göre preoperatif ve postoperatif TBARS değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.44'de verilmiştir.

Tablo 4.44. Asiyanotik ve siyanotik hastalarda preoperatif ve postoperatif TBARS (MDA) değerleri

KKHtipi	preop tbars mean	postop tbars mean
N	44	44
Mean	14,52286	15,48334
Std. Deviation	38,013872	38,743738
Minimum	4,961	3,200
Maximum	260,584	265,193
N	36	37
Mean	8,39525	19,47165
Std. Deviation	3,863899	35,072555
Minimum	4,103	5,404
Maximum	26,870	218,822

Asiyanotik grubun preop ve postop TBARS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur. ($p=0,740$). (Wilcoxon testi)

Siyanotik grupta ise preop ve postop TBARS ortalamaları anlamlı farklıdır. ($p=0,001$). (Wilcoxon testi) (siyanotiklerde, TBARS postop olarak anlamlı olarak yükselmiş.)

Çalışmaya katılan hastaların oksijenizasyon durumlarına göre preoperatif ve postoperatif TBARS değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.45’de verilmiştir.

Tablo 4.45. Hiperoksijenize ve normooksijenize hastalarda preoperatif ve postoperatif TBARS (MDA) değerleri

oks.tipi(1:h, 2:n)		preop tbars mean	postop tbars mean
Oksijenizasyon durumu bilinmeyenler	N	8	6
	Mean	8,13763	6,03783
	Std. Deviation	2,563200	,762012
	Minimum	4,103	5,130
	Maximum	11,360	6,962
	Median	8,20650	5,94950
	hiperoksijenize	N	34
Mean		15,99994	20,20097
Std. Deviation		43,279529	43,804177
Minimum		4,270	3,200
Maximum		260,584	265,193
Median		8,98500	9,93100
normooksijenize		N	38
	Mean	8,74042	16,46143
	Std. Deviation	3,608480	33,136491
	Minimum	5,079	4,766
	Maximum	26,870	218,822
	Median	7,91200	10,24700

Hiperoksijenize grubun preop ve postop TBARS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur. ($p=0,135$). (Wilcoxon testi)

Normooksijenize grupta ise preop ve postop TBARS ortalamaları anlamlı farklıdır. ($p=0,005$). (Wilcoxon testi) (normooksijenize grupta, TBARS postop olarak anlamlı olarak yükselmiş.)

Çalışmaya katılan hastaların asiyanotik ve siyanotik olma durumları ile oksijenizasyon durumlarına göre preoperatif ve postoperatif TBARS değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.46'da verilmiştir.

Tablo 4.46. Siyanotik ve asiyanotik hastalarda oksijenizasyon gruplarına göre preop ve postop TBARS (MDA) ortalama değerleri

KKH tipi	oks. tipi (1:h, 2:n)		preop tbars mean	postop tbars mean
asiyanotik	Oksijenizasyon durumu bilinmeyenler	N	3	2
		Mean	7,54900	5,39100
		Std. Deviation	2,184390	,369110
		Minimum	5,085	5,130
	Hiperoksijenize	Maximum	9,248	5,652
		N	19	20
		Mean	22,46458	21,62875
		Std. Deviation	57,699041	57,424370
	Normooksijenize	Minimum	4,961	3,200
		Maximum	260,584	265,193
		N	22	22
		Mean	8,61509	10,81409
siyanotik	Oksijenizasyon durumu bilinmeyenler	Std. Deviation	2,075727	4,649133
		Minimum	5,605	4,766
		Maximum	14,145	23,601
		N	5	4
		Mean	8,49080	6,36125
		Std. Deviation	2,948887	,709903
		Minimum	4,103	5,404
		Maximum	11,360	6,962

Hiperoksijenize	N	15	15
	Mean	7,81140	18,29727
	Std. Deviation	2,504753	13,338080
	Minimum	4,270	7,061
	Maximum	11,981	52,236
Normooksijenize	N	16	18
	Mean	8,91275	23,36372
	Std. Deviation	5,102153	48,995779
	Minimum	5,079	5,943
	Maximum	26,870	218,822

Asiyanotik grupta, hiperoksijenize olan hastalarda preop-postop TBARS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p= 0,184$). (Wilcoxon testi)

Asiyanotik grupta, normoksijenize olan hastalarda preop-postop TBARS ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p= 0,140$). (Wilcoxon testi)

Siyanotik grupta, hiperoksijenize olan hastalarda preop-postop TBARS ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ($p= 0,005$). (Wilcoxon testi) (postop anlamlı yüksek)

Siyanotik grupta, normoksijenize olan hastalarda preop-postop TBARS ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ($p= 0,015$). (Wilcoxon testi) (postop anlamlı yüksek)

4.3. Glutatyon (GSH)

Çalışmaya dahil edilen hastaların GSH düzeyleri değerlendirilirken, preoperatif 81 örnek, postoperatif olarak da 81 örnek değerlendirmeye alınmıştır.

Tablo 4.47. Preoperatif ve postoperatif GSH değerleri

	preop gsh mean	pre_gsh_sd	postop gsh mean	post_gsh_sd
N	81	78	81	78
Mean	,97644	,2083	-,13300	,3126
Std. Deviation	4,116677	,38217	2,531291	,74275
Minimum	-2,749	,00	-8,187	,00
Maximum	28,399	2,02	8,665	4,58
Median	,00900	,0700	-,59600	,0620

Hastaların postop GSH ortalamaları, preop GSH ortalamalarına göre anlamlı olarak düşüktür ($p=0,024$). (Wilcoxon testi)

Çalışmaya katılan hastaların asiyanotik ve siyanotik olma durumlarına göre preoperatif ve postoperatif GSH değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.48’de verilmiştir.

Tablo 4.48. Asiyanotik ve siyanotik hastalarda preoperatif ve postoperatif GSH değerleri

KKHtipi	preop gsh mean	postop gsh mean	
asiyanotik	N	44	44
	Mean	,82227	-,51773
	Std. Deviation	2,514152	1,964350
	Minimum	-1,991	-6,535
	Maximum	8,026	6,660
	Median	,04400	-,66450
siyanotik	N	37	37
	Mean	1,15978	,32451
	Std. Deviation	5,481462	3,038707
	Minimum	-2,749	-8,187
	Maximum	28,399	8,665
	Median	-,00900	-,38300

Asiyantotik grupta, preop ve postop GSH ortalamalarında anlamlı fark vardır. (p=0,014). (Wilcoxon testi). (postop GSH, preop'a göre anlamlı düşük.)

Siyantotik grupta ise preop ve postop GSH ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur (p=0,541) (Wilcoxon testi)

Çalışmaya katılan hastaların oksijenizasyon durumlarına göre preoperatif ve postoperatif GSH değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.49'da verilmiştir.

Tablo 4.49. Hiperoksijenize ve normooksijenize hastalarda preoperatif ve postoperatif GSH değerleri

oks.tipi(1:h, 2:n)		preop gsh mean	postop gsh mean
. . Oksijenizasyon durumu bilinmeyenler	N	6	6
	Mean	,73433	,32583
	Std. Deviation	1,539022	3,531111
	Minimum	-1,004	-1,571
	Maximum	2,586	7,484
	Median	,51300	-,90250
hiperoksijenize	N	35	35
	Mean	1,82554	,69074
	Std. Deviation	5,677080	2,568968
	Minimum	-1,991	-2,000
	Maximum	28,399	8,665
	Median	,01900	-,15000
normooksijenize	N	40	40
	Mean	,26980	-,92260
	Std. Deviation	2,279035	2,123819
	Minimum	-2,749	-8,187
	Maximum	7,704	3,031
	Median	-,22700	-,63250

Hiperoksijenize grupta preop ve postop GSH ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur (p=0,471) (Wilcoxon testi)

Normooksijenize grupta, preop ve postop GSH ortalamalarında anlamlı fark vardır. ($p=0,032$). (Wilcoxon testi). (postop GSH, preop'a göre anlamlı düşük.)

Çalışmaya katılan hastaların asiyanotik ve siyanotik olma durumları ile oksijenizasyon durumlarına göre preoperatif ve postoperatif GSH değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.50'de verilmiştir.

Asiyanotik grupta, hiperoksijenize olan hastalarda preop-postop GSH ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p= 0,433$). (Wilcoxon testi)

Asiyanotik grupta, normoksijenize olan hastalarda preop-postop GSH ortalamaları arasında anlamlı fark vardır ($p= 0,026$). (Wilcoxon testi) (postop anlamlı düşük)

Siyanotik grupta, hiperoksijenize olan hastalarda preop-postop GSH ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p= 0,865$). (Wilcoxon testi)

Siyanotik grupta, normoksijenize olan hastalarda preop-postop GSH ortalamaları arasında anlamlı fark yoktur ($p= 0,557$). (Wilcoxon testi)

Tablo 4.50. Siyanotik ve asiyanotik hastalarda oksijenizasyon gruplarına göre preop ve postop GSH ortalama değerleri

KKHtipi	oks.tipi(1:h, 2:n)		preop gsh mean	postop gsh mean
		N	2	2
	. Oksijenizasyon durumu bilinmeyenler	Mean	1,53850	-1,14150
		Std. Deviation	1,383808	,607405
		Minimum	,560	-1,571
		Maximum	2,517	-,712
		N	20	20
		Mean	,89595	,06865
asiyanotik	hiperoksijenize	Std. Deviation	2,906918	2,057621
		Minimum	-1,991	-2,000
		Maximum	8,026	6,660
		N	22	22
		Mean	,69018	-,99409
	normooksijenize	Std. Deviation	2,265841	1,857601
		Minimum	-1,661	-6,535
		Maximum	7,704	2,258
		N	4	4
	. . Oksijenizasyon durumu bilinmeyenler	Mean	,33225	1,05950
		Std. Deviation	1,631765	4,301767
		Minimum	-1,004	-1,568
		Maximum	2,586	7,484
		N	15	15
		Mean	3,06500	1,52020
siyanotik	hiperoksijenize	Std. Deviation	7,995150	2,998618
		Minimum	-1,838	-1,907
		Maximum	28,399	8,665
		N	18	18
		Mean	-,24400	-,83522
	normooksijenize	Std. Deviation	2,250641	2,463851
		Minimum	-2,749	-8,187
		Maximum	7,173	3,031

TARTIŞMA

Vücut karbohidrat ve yağları yakarak yani oksidasyon yoluyla enerji üretir. Bu metabolik reaksiyonlar normalde serbest oksijen radikali oluşumuyla sonuçlanır, onlar da yabancı maddeler ve infeksiyöz ajanlara karşı savunma sistemlerinde rol oynarlar [77,78]. Vücut normalde farklı preoksidatif faktörler ile antioksidan sistem arasında bir denge kurar. Güçlü bir oksidatif stres ortaya çıktığında vücut dengeyi korumak adına bir takım düzenlemeler yapar. İskemi, reperfüzyon ve kronik hipoksi durumlarında; normal insanların aksine konjenital kalp hastalığı olan hastalarda, dokuların biyolojik ihtiyaçları karşılanamaz ve yoğun miktarda oksijen radikali maruz kalınır, bu da tedavi sürecini de olumsuz etkileyebilecek şekilde hastanın durumunda zorluklara neden olur [79].

Biz de çalışmamızda; pediatrik kalp cerrahisi uyguladığımız hastalarımızdan siyanotik ve asiyanotik olanlar arasında oksidatif stres belirteçleri açısından belirgin farklılık olup olmadığı, hastaların yaşlarının, uygulanan KPB tekniğinin ve süresinin, mekanik ventilasyon esnasındaki oksijenizasyon düzeyinin bu belirteçler üzerinde belirgin farklılık oluşturup oluşturmadığının ölçülmesini amaçladık. Böylece gruplar arasında belirgin farklılıklar görülmesi halinde; bu hastaların operasyon zamanlamasının ayarlanmasını, operasyon öncesi ve sonrasında özellikle nörokognitif gelişimlerinin incelenmesini, tanı konulduğu andan itibaren antioksidan tedavi verilip verilmeme gerekliliğini, mekanik ventilasyon ayarlarını, postoperatif komplikasyonlarını tartışmayı ve gerekli düzenlemeleri yapabilmeyi amaçladık.

Çalışmamızdaki siyanotik ve asiyanotik hasta dağılımını olabildiğince dengeli tutmakla birlikte asiyanotik ve siyanotik hasta gruplarındaki hiperoksijenize ve normooksijenize olan alt hasta gruplarını da aralarında belirgin farklılık olmayacak şekilde dengeli tutmayı amaçladık.

Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda asiyanotik konjenital kalp hastalığı olanlara göre klinik sonuçların daha kötü olduğu bilinmektedir. Bunun da hipoksi sonucu antioksidan rezerv kapasitesindeki yetersizliğe bağlı olarak oksidatif

strese karşı daha büyük bir zayıflık hali ve sonucunda da protein karbonilasyonunun ve lipid peroksidasyonunun daha erken dönemde oluşmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir [84].

Rokicki ve ark.'nın yaptığı çalışmada konjenital kalp hastalığı ile oksidatif stres arasındaki ilişki incelenmiş [80] ancak sağlıklı olan kontrol grubu ile karşılaştırıldığında belirgin bir fark olmadığı tespit edilmiştir.

Allen ve ark.'nın çalışmasında [74]; preoperatif dönemde asiyanotik ve siyanotik infantlar arasında antioksidan rezerv kapasitesi açısından fark olmadığı gösterilmekle birlikte hastaların yaşlarının da fark oluşturmadığı hem preoperatif hem de postoperatif dönem için ortaya konmuştur.

Ercan ve ark.'nın yaptığı çalışmada TOS (total oksidan durum), TAS (total antioksidan durum) ve OSI (oksidatif stres indexi) değerleri göz önüne alındığında siyanotik grupta asiyanotik ve kontrol grubuna göre belirgin yükseklik olduğu tespit edilmiştir [81]. Ancak asiyanotik hastalar ile kontrol grubu arasında belirgin farklılık bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda ise TAS değerleri karşılaştırıldığında; hastaların preoperatif ve postoperatif değerleri arasında belirgin farklılık bulunmamakla birlikte, asiyanotik ve siyano-tik hasta gruplarının kendi içlerinde de preoperatif ve postoperatif değerleri arasında belirgin fark olmadığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde normooksijenize ve hiperoksijenize hasta gruplarının da preoperatif ve postoperatif değerleri karşılaştırıldığında belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Bununla birlikte; siyanotik hasta grubunda hem normooksijenize hem de hiperoksijenize hastalarda preoperatif ve postoperatif TAS ortalamaları arasında belirgin bir farklılık olmadığı halde asiyanotik hasta grubunda hiperoksijenize olan hastaların postoperatif TAS değerlerinin preoperatif TAS değerlerine göre anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir.

Hastaların yaşları ile TAS değerlerinin arasında doğru orantılı bir ilişkinin olduğu, yaş arttıkça TAS değerlerinin de arttığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla, daha önceden de değinildiği üzere daha küçük yaştaki hastaların oksidatif strese ve oksidan hasara karşı daha savunmasız olduğu teyit edilmiştir. Her ne kadar asiyanotik ve siyanotik hastalar arasında belirgin bir farklılık tespit edilmemiş olsa da siyanotik hastaların daha küçük yaşlarda daha kritik klinik durumlarda bulunması ve daha erken müdahaleye ihtiyaç duyuyor olması sebebiyle oksidatif stres ve oksidan hasara karşı daha savunmasız olabileceklerinin göz ardı edilmemesi gerektiği unutulmamalıdır. Ayrıca yaş ile TAS değerlerinin de arttığının tespit edilmiş olması sebebiyle, bu hastalarda oksidatif stres ve özellikle nörokognitif sonuçlarından endişe duyularak operasyon zamanlamasının aceleye getirilmesine gerek duyulmadığı da değerlendirilmesi gereken faktörler arasına alınmıştır.

Lipid peroksidasyonu ve protein oksidasyonu oksidatif stresin belirteçleridir ve kanda MDA ve protein karbonil düzeyleri ölçülerek gösterilebilirler [82,83]. MDA lipid oksidasyonunun, PCO (protein karbonil) ise protein kaynaklı oksidatif hasarın belirteci olarak değerlendirilebilir.

MDA seviyelerinin yükselmesinin; zincir reaksiyonlarına bağlı olarak membranlarda oluşan hasara serbest radikallerin neden olduğu fikrini desteklediği, bunun da myokardiyal fonksiyonlarda azalmayı da içerecek şekilde hücresel düzeyde zararlı etkiler ortaya çıkardığı tespit edilmiştir. Lipid peroksidasyonunun aksine protein oksidasyonu zincir reaksiyonlara sebep olmamaktadır. Plazma proteinlerinin serbest radikaller ile harabiyeti çok daha uzun bir süreç gerektirmektedir. TAS farklı reaktif oksijen/nitrojen radikallerine karşı oluşan genel antioksidan aktivite spektrumunu yansıtması açısından önemlidir. TAS seviyesindeki düşük-lük, oksidatif strese neden olan serbest radikallerdeki artışa işaret etmektedir [84].

Hücre membran lipidlerinin oksidasyonu aldehidleri yani TBARS'ı ortaya çıkarır [87]. TBARS daha genel, nonspesifik bir oksidatif hasar belirtecidir [89].

Pirinccioglu ve ark.'nın çalışmasında [84] siyanotik grupta asiyanotik gruba göre hem MDA hem de PCO seviyelerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında TAC seviyelerinin hem siyanotik hem de asiyanotik grupta belirgin olarak azalmış olduğu görülmüştür. Siyanotik grupta asiyanotik gruba göre TAC seviyeleri daha da düşük olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Oksijen saturasyonunun MDA ve PCO ile negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Pirinccioglu ve ark.'nın çalışmasında [84], kontrol grubu ile karşılaştırıldığında konjenital kalp hastalığı olan grupta hem MDA hem de PCO seviyelerinin belirgin olarak arttığı, siyanotik hastalarda asiyanotik olanlara göre bu seviyelerin belirgin olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda lipid peroksidasyonu TBARS üzerinden değerlendirilmiş ve tüm hastalar göz önüne alındığında postoperatif değerlerin preoperatif değerlere oranla anlamlı olarak yüksek olduğu ortaya konmuştur. Asiyanotik hastaların preoperatif ve postoperatif değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte, siyanotik hastalarda postoperatif TBARS değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Benzer çalışmaların aksine; hiperoksijenize hasta grubunda pre ve postoperatif değerler arasında anlamlı farklılık bulunmazken, normooksijenize hasta grubunun postoperatif değerlerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu görülmektedir. Ancak asiyanotik ve siyanotik hasta grupları kendi özelliklerinde normooksijenize ve hiperoksijenize alt gruplarına ayrılarak incelenir ise; asiyanotik hasta grubunda oksijenizasyonun pre ve postop TBARS değerleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı, siyanotik hasta grubunda ise hem normooksijenize hem de hiperoksijenize hastaların postoperatif TBARS değerlerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla hiperoksijenizasyonun özellikle asiyanotik hastalarda oksidatif stres üzerinde belirgin bir etkisinin olmayabileceği düşünülebilir.

Reaktif oksijen türlerine karşı engelleyici olarak görev alan glutasyon, serbest radikalleri süpüren bir moleküldür. Hücrelerde oksidatif stresin etkisiyle oluşan radikallere karşı antioksidan diğer moleküllerle (vit E ve C) birlikte reaksiyona girmekte, hem de glutatyona bağımlı diğer enzimlerle birlikte fonksiyon görmektedir. Oksidatif stresin arttığı durumlarda redükte glutasyon oksitlenmekte bunun sonucunda GSH, GSSG'e dönüşmektedir.

Rokicki ve ark.'nın yaptığı çalışmada [80]; siyanotik konjenital kalp hastalığı olan hastalarda asiyanotik hastalara ve kontrol grubuna göre daha düşük düzeylerde glutasyon peroksidaz seviyeleri tespit edilmiştir.

Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda TAS, MDA gibi parametreler ile yapılmış birkaç çalışma olduğu halde özellikle GSH düzeyleri ile ilgili yapılmış pek fazla çalışmaya rastlanılmamıştır. Rokicki ve ark.'nın yaptığı çalışmada da GSH düzeylerine değil, tam kanda glutasyon peroksidaz, katalaz, süperoksit dismutaz düzeylerine bakılmıştır.

Bizim çalışma gruplarında; hastalar genel olarak değerlendirildiklerinde postoperatif GSH değerlerinin anlamlı biçimde preoperatif değerlere kıyasla düşük olduğu görülmektedir. Asiyanotik hasta grubunda postoperatif GSH değerlerinin anlamlı biçimde düştüğü ancak siyanotik hasta grubunda pre ve postoperatif değerler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde; normooksijenize hasta grubunun postoperatif sonuçları belirgin olarak düşük bulunmuşken, hiperoksijenize hasta grubunda pre ve postoperatif sonuçlar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir. Siyanotik hastaların normo ve hiperoksijenize alt gruplarında pre ve postoperatif GSH değerleri arasında anlamlı bir fark bulunmazken, asiyanotik hasta grubunda hiperoksijenize hastaların pre ve postoperatif değerleri benzer, normooksijenize hastaların ise postoperatif değerleri anlamlı olarak azalmış bulunmuştur.

Zaten TBARS sonuçları ve GSH sonuçları değerlendirildiğinde; konjenital kalp hastalığı olan hastalarda postoperatif dönemde TBARS değerlerinin yükseldiği, GSH değerlerinin ise düştüğü görülmektedir. TBARS değerlerinin siyanotik hastalarda postoperatif dönemde belirgin olarak artmakla birlikte, asiyanotik hastalarda anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. GSH değerlerinin ise asiyanotik hastalarda postoperatif dönemde belirgin olarak azaldığı ancak siyanotik hastalarda bu değişimin gözlenemediği de ortaya konmuştur. Her iki değer de hiperoksijenize hasta grubunda preoperatif ve postoperatif dönemde anlamlı farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir. Normooksijenize hasta grubunda ise TBARS değeri postoperatif dönemde anlamlı yükseliş gösterirken, GSH değeri ise anlamlı bir düşüş göstermiştir.

Postop siyanotik grupta belirgin bir GSH oksidasyonu ve paralelinde de belirgin bir TBARS artışı göze çarpmaktadır. Antioksidan bir molekül olan glutatyonun savunma rezervini aşan bir durum söz konusu olmuş ve serbest kalan radikaller lipid moleküllerine atakta bulunmuş, lipid radikallerinin artışına yol açmıştır.

KPB ile yapılan pediatrik kalp cerrahisi uygulamalarından sonra iskemi-reperfüzyon hasarı (IRI) oldukça yaygındır. Bu durum; düşük kardiyak output sendromu (LCOS) ve kötü sonuçları beraberinde getiren myokardiyal disfonksiyona neden olabilir [85]. ROS ile oluşan myosit hasarı gibi birçok faktör bu durum üzerinde etkili olabilmektedir [85-86].

Bazı yazarlar, KPB'yi takiben oluşan oksidatif stresin inflamasyon veya reperfüzyondan ziyade birincil olarak hemolizden kaynaklanabileceğini belirtmişlerdir [91]. Christen ve ark. bu hastalarda oksidatif stresin birincil sebebinin inflamasyon olmadığını göstermişlerdir [52]. Yayınlanmış bazı çalışmalarda; KPB sonrası çocuklardaki ROS üretiminin asıl kaynağının iskemi bile olmayabileceği gösterilmiştir. Çünkü bu popülasyondaki hastalarda iskemi fazı esnasında sabit artış gösteren ROS üretiminin, koroner sinüs kanında ölçülen düzeyinin sistemik düzeyden çok da yüksek olmadığı tespit edilmiştir [52]. Myokardiyal protein ve lipidlerin oksidatif hasarının

başka sebepleri de olabileceği dolayısıyla akla gelmektedir. Başka bir çalışmada; pediatrik kalp cerrahisi sonrası yaşamını yitiren hastaların kalplerinde lipid oksidasyonu ve hücre membran hasarına rastlanmıştır [92], bunun sonucunda da dolaşımdaki yüksek doz katekolaminlerin kardiyomyositlerde lipid peroksidasyonunu tetikleyebileceği fikri ortaya atılmıştır [93-95]. Hücre membran bileşenlerinin oksidasyonu ile ilişkili myokardiyal disfonksiyonun, distrofin- glikoprotein kompleksi değişiklikleri ile ilişkili olabileceği de akla gelmektedir [96]. ROS hem koruyucu hem de zarar verici etkilere sahip olabilirken, antioksidanların kullanımı da hem koruyucu hem de zarar verici etkiye sahip olabilir [97].

KPB ilişkili inflamasyon, ekstrakorporeal devredeki yapay yüzeylerde kan komponentlerinin aktivasyonu, intestinal endotoksin translokasyonu ve myokardiyal iskemik- reperfüzyon hasarının sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Genel cerrahi travma, kan kaybı, transfüzyon ve hipotermi de sistemik inflamatuvar cevaba katkıda bulunur [5]. PMN aktivasyonu respiratory burst oksidaz aktivitesini arttırdığından, inflamasyonun KPB ilişkili oksidatif stresin nedenlerinden bir tanesi olabileceği düşünülmektedir. Oksidatif stresin diğer bir nedeni de plazmadaki redox- aktif demir (örneğin parçalanmış eritrositlerden salınan hemoglobinin sonucu olarak) varlığı olabilir [106].

Erken dönem sistemik oksidatif stres myokardın iskemik/ reperfüzyon hasarının sonucu olarak ortaya çıkıyor olabilir [4]. Ancak, parsiyel KPB (çarpan kalpte cerrahi gibi) uygulanmış olan hastalarda, iskemik kalpte çalışılan hastalara göre oksidatif stres düzeyinde belirgin bir azalma olmadığı da tespit edilmiştir. Daha da önemlisi kros klemp kaldırılması/ pompanın sonlandırılması sonrasında belirteçlerin seviyelerinde herhangi bir ilişki de tespit edilmemiştir. Dolayısıyla Christen ve ark., erken perioperatif oksidatif stresin ana kaynağının iskemik de olmadığını belirtmişlerdir [52]. Bu düşünce; reperfüzyon esnasında koroner sinüs kanından alınan örnekler değerlendirildiğinde, iskemik faz esnasında düzenli bir artış gösteren sistemik serbest radikal üretimini tetiklemediğinin gösterildiği başka bir çalışma ile de desteklenmektedir [98].

Serbest demirin KPB sonlandırıldıktan saatler sonra oksidatif strese katkı yaptığı, ancak hemoglobinin kendisinin erken perioperatif oksidatif stresin asıl altta yatan sebeplerinden bir tanesi olduğu düşünülmektedir. Sağlam hemoglobinin oksidatif reaksiyonları katalizleyebildiği de gösterilmiştir [53].

Pediyatrik hastaların erişkinlere göre KPB esnasında demir yüklenmesine karşı daha büyük risk taşıdığı bilinmektedir [6]. Bu sebeple pediyatrik hastaların erişkinlere göre redox- aktif demir salınımından bağımsız olarak KPB ilişkili oksidatif stres açısından daha büyük risk taşıdığı görülmektedir [52].

Daha önceki bazı çalışmalarda KPB süresinin uzamasının oksidatif stresin artışı ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir [7,8].

Calza ve ark. konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda KPB başlamadan öncesinde de oksidatif stres belirteçlerinin yüksek olduğunu, dolayısıyla bu hastaların zaten prooksidan bir durumda olduklarını ortaya koymuştur [2]. Siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocukların TAS, TOS ve OSI değerlerinin yüksek olduğuna dair bazı kanıtlar mevcuttur. İskemik kalbin oksidatif hasarlara neden daha açık olduğu bilinmemektedir [90], ancak glutasyon, nötrofillerdeki NADPH oksidaz sistem yetersizliği ve mitokondriyal taşıma zincirindeki kesintiler gibi koruyucu antioksidanlardaki yetersizlik ile ilişkili olabileceği tahmin edilmektedir [88]. Kesintiye uğramış antioksidan durumun; ROS üretimi veya dokuların oksidizasyonu anlamına gelmediği de bilinmelidir [102].

Christen ve ark.'nın çalışmasında da pediyatrik KPB'nin ciddi sistemik oksidatif stres ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Farklı hastalık durumlarında oksidatif stresin ana kaynağının inflamasyon olduğu tespit edilmiş olsa da, pediyatrik KPB hastalarında oksidatif stresin birincil sebebinin inflamasyon olmadığına da ayrıca değinilmiştir [52].

Bu görüş bypass cerrahisi geçirmiş olan erişkinlerde yapılan başka çalışmalar ile de ortaya konmuştur.

Bulutcu ve ark. yaptığı çalışmada [75]; KPB öncesinde siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında MDA seviyeleri açısından belirgin farklılık bulunmamışken, KPB sonrasında MDA seviyelerinin siyanotik hasta grubunda belirgin bir artış gösterdiği tespit edilmiştir.

Bizim çalışma grubumuzda; KPB uygulanmış olan hastaların preoperatif ve postoperatif dönemdeki TAS, TBARS ve GSH seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanmamıştır. Ancak KPB süresi ile TAS seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu da tespit edilmiştir.

Rokicki ve ark.'nın çalışmasında [80]; eritrositlerdeki oksidan strese karşı savunma mekanizmasının bir göstergesi olması açısından ürik asit seviyeleri de değerlendirilmiştir. Siyanotik hastalarda ürik asit seviyelerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışma grubumuzda ise; hem preoperatif hem de postoperatif dönemde siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında belirgin bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde; oksijenizasyon düzeylerinin de ürik asit seviyesi üzerinde belirgin farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir. KPB uygulanmış olan hastalarda; ürik asit seviyelerinin anlamlı olarak düştüğü de tespit edilmiştir.

Bizim çalışmamızda; siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında hem preoperatif hem de postoperatif dönemde alınan örnekler arasında lökosit seviyeleri açısından anlamlı farklılığa rastlanmamıştır. Ancak siyanotik hastalarda asiyanotik hastalara göre preoperatif dönemde Hb değerlerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğu tespit edilmiştir. KPB uygulanmış hastalarda postoperatif dönemde ürik asit seviyesi anlamlı olarak düşük bulunmasına rağmen, Hb seviyelerinde ise anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde; oksijenizasyon seviyelerinin de Hb ve ürik asit seviyeleri üzerinde belirgin farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir.

Çalışma grubundaki hastaların TAS, TBARS ve GSH seviyeleri ile lökosit, ürik asit ve Hb seviyeleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde; lökosit seviyeleri ile TBARS seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğu, ancak ürik asit ve Hb ile herhangi anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir.

Asiyantotik gruptaki antioksidan rezerv kapasitesinin minimal değişimi, hipoksinin olmadığı durumlarda serbest oksijen radikali üretiminin olmadığına işaret etmektedir [75].

Ihnken ve ark. [102]; siyanotik immatür kalplerde, KPB esnasında reoksijenize edilmesini takiben lipid peroksidasyonu ve post- KPB kontraktilite azalması ile ilişkili olarak reoksijenizasyon hasarı geliştiğini tanımlamışlardır. Başka bir sıçan kalbi modelinde ise Schlüter ve ark [103]; reoksijenizasyon esnasında fazlaca enzim salınımı olduğunu ve bunun da yapısal düzeyde reoksijenizasyon hasarına neden olduğunu göstermişlerdir.

Del Nido ve ark. [104]; Fallot tetralojisi onarımı esnasında oluşan lipid peroksidasyonu ve reoksijenizasyon hasarını tanımlamışlardır. Siyanotik hastalarda rutin olarak KPB'ye yüksek PaO₂ ile başlamanın hastaları, reoksijenizasyon hasarına neden olan serbest radikal etkisine açık hale getireceğini, bunun da lipid peroksidasyonu ile devam eden süreç neticesinde antioksidan rezerv kapasitesini azaltacağını belirtmişlerdir. Allen ve ark. ise [74]; serbest oksijen radikali üretiminin KPB sistemindeki oksijen konsantrasyonu azaltılarak sınırlandırılabilirliğini belirtmişlerdir.

Açık kalp cerrahisi esnasında, kros klemp sonrasında, iskemi/ reperfüzyon hasarının; aritmiye yol açarak veya myokardiyal fonksiyonları azaltarak myokardiyal iyileşme sürecini olumsuz etkilediğine inanılmaktadır [101].

İskemi/ reperfüzyon hasarının; lipid peroksidasyonu ile başlayan ve hücre yapı ve fonksiyonunun bozulması ile devam eden olaylar zinciri sebebiyle oluşuyor olabileceği düşünülmektedir [101].

Serbest radikallerin neden olduğu lipid peroksidasyonunun KPB'nin erken evresinde oluşan iskeminin bir sonucu olduğu ancak başarılı bir KPB sürecinde serbest radikaller nedeniyle oluşan oksidatif ürünlerin kısa zamanda normal seviyelerine gerilediği tespit edilmiştir [101].

Reoksijenizasyonun; lipid peroksidasyonu, antioksidan rezerv kapasitesini zayıflatma ve fonksiyonel baskılanma yoluyla oksijen kaynaklı hasara neden olduğu bilinmektedir. Bunların klasik Haber-Weiss yolağı ve süperoksit anyonu ile (O_2^-) nitrik oksitin (NO), $OONO^-$ oluşturmak için iletişime geçtiği [73] alternatif bir oksidan hasar mekanizması ile ortaya çıkan reaktif oksijen türevleri yoluyla yönlendirildiği gösterilmiştir.

Toksik oksijen türevlerinin üretiminin PaO_2 ile ilişkili olduğu göz önüne alındığında özellikle hiperoksemik durumlarda [70] daha fazla olmak üzere KPB'nin serbest radikal üretimine neden olarak oksidan hasar potansiyelini arttırdığı düşünülmektedir. [71] Siyanozun endojen myokardiyal antioksidanları azalttığına (örn; glutasyon peroksidaz, süperoksit dismutaz ve katalaz) [72] ve KPB'nin serbest radikal üretimi vasıtasıyla oksidan hasar potansiyelini arttırdığına [71] yönelik tezler mevcuttur.

Yapılan bazı klinik çalışmalar ile 1-2 saatlik akut hipoksiyi takiben yapılan aşırı reoksijenizasyon sonucu; sistolik kontraktiletiyi azaltan, diyastolik katılığı arttıran ve pulmoner vasküler rezistansı arttıran bir hasar meydana geldiği gösterilmiştir [105-107]. Bu hasara reoksijenizasyon hasarı denmiş, serbest oksijen radikalleri tarafından oluşturulduğu düşünülmüş, ortamdaki lökositlerin azaltılması veya daha düşük seviyelerdeki oksijen konsantrasyonu ile reoksijenize etme yoluyla kontrol edilebileceği düşünülmüştür [107,108]. Ancak, konjenital kalp hastalığına bağlı olarak gelişen kronik

hipoksi durumlarında reoksijenizasyon hasarına karşı özel korunma mekanizmaları olup olmadığı bilinmediğinden bu konuya tereddütle yaklaşılmaktadır [74].

Serbest oksijen radikalleri üretildikçe ve temizlenmeleri gerektikçe, örneğin hipoksik kalp birden reoksijenize edildiğinde, doku antioksidanları azalacaktır. Ne kadar çok MDA üretilir ise, endojen depolar o kadar azalacaktır [102, 105, 107].

Bypass öncesi antioksidanların endojen doku depoları açısından asiyantotik ve siyanotik kalpler arasında fark bulunamadığından, ani reoksijenizasyon sonrasında kronik hipoksik infantlarda çok daha şiddetli serbest oksijen radikali üretimi olduğu sonucu çıkarılabilir [74].

Oksidatif stres belirteçleri (MDA artışı gibi) ile ventilasyon zamanı arasında saptanan ilişki sebebiyle oksidatif stres ve erken dönem cerrahi sonuçları (örn; pulmoner fonksiyon) arasında ilişki olabileceği düşünülmektedir [52].

Oksijenin yönlendirdiği reoksijenizasyon hasarının ilk klinik kanıtları Allen ve ark. [74] ile Bulutcu ve ark. [75]'nin yaptıkları çalışmalar ile ortaya konmuştur. Siyanotik infantlarda hiperoksik KPB esnasındaki ani reoksijenizasyonun antioksidan rezerv kapasitesinde belirgin bir düşüşe neden olduğunu MDA düzeyleri vasıtasıyla göstermişlerdir. KPB'nin ilk 10-20 dakikasında büyük miktarda serbest radikal salınımı olduğu tespit edilmiştir. Ancak, aynı hiperoksemi düzeylerine maruz kaldıkları halde asiyantotik hastaların antioksidan düzeylerinde minimal değişiklikler olduğunu da ortaya koymuşlardır. Bu bulguların daha önce Teoh ve ark. [72] tarafından ortaya konan hipotezdeki endojen antioksidan içerikteki azalma ve preoperatif parsiyel oksijen basıncı maruziyeti ile ilgili bulguları desteklediği de görülmektedir.

Morita'nın çalışmasında PaO₂ (parsiyel oksijen basıncı), ROS, NO üretimi arasında pozitif korelasyon ve sonucunda reoksijenizasyon hasarı olduğu tespit edilmiştir [76].

Allen ve ark.'nın çalışmasında siyanotik hastalarda hiperoksik reoksijenizasyonun oksidan hasarı tetiklediği ve düşük PaO₂ ile belirgin oranda azaltılabildiği gösterilmiştir [74].

Bulutçu ve ark. ise [75] asiyanotik ve siyanotik hastalarda antioksidan rezerv kapasitesini karşıladıkları çalışmalarında, KPB'nin düşük PaO₂ ile uygulandığında reoksijenizasyonun tetiklediği antioksidanlardaki baskılanmayı azalttığını göstermişlerdir.

Bizim çalışmamızda oksijenizasyon grupları arasında; TAS ve TBARS düzeyleri açısından anlamlı farklılık tespit edilmemişken, GSH düzeylerinin ise hiperoksijenize hasta grubunda belirgin olarak yükseldiği tespit edilmiştir.

Koroner arter bypass cerrahisi esnasında oluşan inflamatuvar süreç ve oksidatif hasarın postoperatif komplikasyonlar üzerinde hayati rol oynadığı düşünülmektedir. Hücre içi serbest radikal oluşumu yoluyla ortaya çıkan lipid ve protein oksidasyonunun sebep olduğu oksidatif hasarın iskemi reperfüzyon hasarından kaynaklandığına inanılmaktadır [99,100].

Manso ve ark.'nın çalışmasında [3] TBARS ve karbonil moiety düzeyleri açısından siyanotik ve asiyanotik hasta grupları arasında veya yaşayan ve ölen hastalar arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Dolayısıyla oksidatif stres serum belirteçleri ile cerrahi sonuçları arasında anlamlı bir ilişki olmadığı düşünülmüştür.

Çalışmaya dahil edilen hastalarda TAS ve GSH seviyeleri ile TBARS ve GSH seviyeleri arasında pozitif korelasyon olduğu da gösterilmiştir.

Sonuç olarak; hastaların daha küçük yaşlarda oksidatif strese karşı daha savunmasız olduğu, postoperatif dönemde TBARS seviyelerinin artmış ve GSH

seviyelerinin düşmüş olmasının cerrahi, KPB, iskemi/ reperfüzyon, inflamasyon, demir yükü, oksijenizasyon gibi birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif hasarın birer göstergesi olduğu, oksijenizasyon seviyesinin oksidatif stres üzerinde belirgin bir farklılığa neden olmadığı, KPB'nin oksidatif strese neden olduğu ancak efektif bir şekilde yönlendirildiğinde süresinin oksidatif stres üzerinde belirgin bir negatif etki oluşturmadığı tespit edilmiştir. Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda GSH ile yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma bulunmuyor oluşu, çalışmamızdaki hasta sayısının bu alanda yapılmış çalışmalara göre belirgin olarak fazla oluşu, elde edilen sonuçların daha önce yapılmış olan çalışmalarla ilişkisi göz önüne alındığında bu hasta gruplarında postoperatif erken ve geç dönem komplikasyonları ile oksidatif stres ilişkisinin ve hastaların gelişim süreçleri ile oksidatif stres ilişkisinin de incelenmesi gerekliliği ortaya çıkmaktadır.

SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki siyanotik ve asiyanotik hasta dağılımı ile asiyanotik ve siyanotik hasta gruplarındaki hiperoksijenize ve normooksijenize olan alt hasta grup dağılımları dengeli tutulmaya çalışıldı.
2. Hastaların yaşları ile TAS değerlerinin arasında doğru orantılı bir ilişkinin olduğu, yaş arttıkça TAS değerlerinin de arttığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla, daha küçük yaştaki hastaların oksidatif strese ve oksidan hasara karşı daha savunmasız olduğu düşünülmektedir. Bu sebeple; bu hastalarda oksidatif stres ve özellikle nörokognitif sonuçlarından endişe duyularak operasyon zamanlamasının aceleye getirilmesine gerek duyulmadığı da değerlendirilmesi gereken faktörler arasına alınmıştır.
3. TAS değerleri karşılaştırıldığında; asiyanotik ve siyanotik hasta grupları arasında özellikle preoperatif dönemde belirgin fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgudan yola çıkılarak kronik hipoksi durumlarında oksidan strese karşı farklı korunma mekanizmaları geliştirilmiş olabileceği akla gelmektedir. Bu sebeple; preoperatif dönemde, tanı konulduktan sonra, özellikle siyanotik konjenital kalp hastalığı olan çocuklarda antioksidan tedavi verme ihtiyacı veya gerekliliği konusunda da prooksidatif süreci tetiklememek amacıyla temkinli olunması gerektiği ortaya konmaktadır.
4. Lipid peroksidasyonu TBARS üzerinden değerlendirilmiştir. Postoperatif değerlerin preoperatif değerlere oranla anlamlı olarak yüksek olduğu ortaya konmuştur. Asiyanotik hastaların preoperatif ve postoperatif değerleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmamakla birlikte, siyanotik hastalarda postoperatif TBARS değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Asiyanotik hasta grubunda oksijenizasyonun pre ve postop TBARS değerleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı, siyanotik hasta grubunda ise hem normooksijenize hem de hiperoksijenize hastaların postoperatif TBARS değerlerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla hiperoksijenizasyonun özellikle

asiyanotik hastalarda oksidatif stres üzerinde belirgin bir etkisinin olmayabileceği düşünülebilir.

5. Hastaların postoperatif GSH değerlerinin anlamlı biçimde preoperatif değerlere kıyasla düşük olduğu görülmektedir. Asiyantotik hasta grubunda postoperatif GSH değerlerinin anlamlı biçimde düştüğü ancak siyanotik hasta grubunda pre ve postoperatif değerler arasında anlamlı bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde; normooksijenize hasta grubunun postoperatif sonuçları belirgin olarak düşük bulunmuşken, hiperoksijenize hasta grubunda pre ve postoperatif sonuçlar arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir.
6. TBARS ve GSH sonuçları değerlendirildiğinde; konjenital kalp hastalığı olan hastalarda postoperatif dönemde TBARS değerlerinin yükseldiği, GSH değerlerinin ise düştüğü görülmektedir. TBARS değerlerinin siyanotik hastalarda postoperatif dönemde belirgin olarak artmakla birlikte, asiyantotik hastalarda anlamlı bir fark oluşturmadığı tespit edilmiştir. GSH değerlerinin ise asiyantotik hastalarda postoperatif dönemde belirgin olarak azaldığı ancak siyanotik hastalarda bu değişimin gözlenemediği de ortaya konmuştur. Her iki değer de hiperoksijenize hasta grubunda preoperatif ve postoperatif dönemde anlamlı farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir. Normooksijenize hasta grubunda ise TBARS değeri postoperatif dönemde anlamlı yükseliş gösterirken, GSH değeri ise anlamlı bir düşüş göstermiştir. Postop siyanotik grupta belirgin bir GSH oksidasyonu ve paralelinde de belirgin bir TBARS artışı göze çarpmaktadır. Antioksidan bir molekül olan glutatyonun savunma rezervini aşan bir durum söz konusu olmuş ve serbest kalan radikaller lipid moleküllerine atakta bulunmuş, lipid radikallerinin artışına yol açmıştır.
7. Siyanotik ve asiyantotik hastaların preoperatif TAS ve GSH düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak, siyanotik ve asiyantotik hastaların preoperatif TBARS düzeyleri karşılaştırıldığında siyanotik hastalarda belirgin olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Buna karşılık postoperatif dönemde ise; yine TAS ve GSH düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmamışken, siyanotik hastalarda TBARS düzeylerinin belirgin olarak daha yüksek olduğu

tespit edilmiştir. Dolayısıyla; preoperatif dönemde oksidan rezerv kapasiteleri arasında belirgin farklılık olmadığı tespit edilmiş olan siyanotik ve asiyanotik hastalardan, siyanotik hastaların postoperatif dönemde daha yüksek oksidan stres belirteçlerine sahip olmaları, her ne kadar rezerv kapasiteleri farklı görünmüyor olsa da siyanotik hastaların oksidatif hasara daha yatkın olduğunu ortaya koymaktadır. KPB ve cerrahi sonrasında kronik hipoksik infantlarda çok daha şiddetli ROS üretimi olduğu sonucu çıkarılabilir.

8. Postoperatif dönemde TBARS seviyelerinin artmış ve GSH seviyelerinin düşmüş olmasının cerrahi, KPB, iskemi/ reperfüzyon, inflamasyon, demir yükü, Hb, oksijenizasyon gibi birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan oksidatif hasarın birer göstergesi olduğu sonucu çıkarılabilir.
9. KPB süresi ile TAS seviyeleri arasında doğrusal bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla; eğer KPB etkili ve kontrollü bir şekilde uygulanır ise oksidatif stres üzerinde beklenildiği kadar olumsuz bir etki yapmaması sağlanabilmektedir.
10. Siyanotik hastalarda preoperatif Hb düzeylerinin daha yüksek olduğu ancak postoperatif dönemde siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçtan yola çıkılarak Hb'in oksidatif reaksiyonları katalizleyebileceği fikri de desteklenmektedir.
11. Hem preoperatif hem de postoperatif dönemde ürik asit düzeyi açısından siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında belirgin bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir. Benzer şekilde; oksijenizasyon düzeylerinin de ürik asit seviyesi üzerinde belirgin farklılık oluşturmadığı belirlenmiştir. Siyanotik ve asiyanotik hastalar arasında hem preoperatif hem de postoperatif dönemde alınan örnekler arasında lökosit seviyeleri açısından da anlamlı farklılığa rastlanmamıştır.
12. Hastaların TAS, TBARS ve GSH seviyeleri ile lökosit, ürik asit ve Hb seviyeleri arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı değerlendirildiğinde; lökosit seviyeleri ile TBARS seviyeleri arasında negatif bir korelasyon olduğu, ancak ürik asit ve Hb ile herhangi anlamlı bir ilişkinin olmadığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlardan yola çıkılarak; siyanotik hastalarda postoperatif dönemde ortaya çıkan

oksidatif stresin; inflamasyon, Hb, hemoliz, iskemi/ reperfüzyon gibi birden çok faktöre bağılı olarak ortaya çıkıyor olabileceğı fikri desteklenmektedir.

13. Oksijenizasyon seviyesinin oksidatif stres üzerinde belirgin bir farklılığa neden olmadığı tespit edilmiştir. Dolayısıyla hastanın klinik durumu gözönüne alınarak ayarlanmalıdır.
14. Konjenital kalp hastalığı olan hastalarda GSH ile yapılmış geniş kapsamlı bir çalışma bulunmuyor oluşu, çalışmamızdaki hasta sayısının bu alanda yapılmış çalışmalara göre belirgin olarak fazla oluşu, elde edilen sonuçların daha önce yapılmış olan çalışmalarla ilişkisi göz önüne alındığında konjenital kalp hastalıkları ile oksidatif stres ilişkisine karşı yeni bakış açıları geliştirebileceğı düşünölmektedir.
15. Özellikle KPB ile uygulanan pediatrik kalp cerrahisi uygulamalarından sonra ortaya çıkan LCOS ve morbidite ile mortaliteyi arttıran myokardiyal disfonksiyon tablolarının, aritminin, postoperatif pulmoner disfonksiyonların oksidatif stres nedeniyle myokard hücrelerinde oluşan hasarlara bağılı olduğu fikri giderek yaygınlaştığından, bu hasta gruplarında postoperatif erken ve geç dönem komplikasyonlar ile oksidatif stres ilişkisinin incelenmesi gerekliliğı ortaya çıkmaktadır.
16. Her ne kadar bizim çalışmamızdaki hasta sayısı bu konuda yapılmış önceki çalışmalara oranla daha yüksek olsa da, daha geniş hasta gruplarında ve sağlam kontrol grubu ile karşılaştırmalar yapılarak ölçümlerin güvenilirliğinin artırılması ve yapılacak olan yorumların daha da kesinleştirilmesi sağlanabilir.
17. Periferik kan örneklerinde bakılabilecek parametrelerin sınırlı oluşu ve zamanlama ile yakından ilişkili olarak değerlendirme güçlüklerinin bulunması sebebiyle, periferik kan örneklerinin preoperatif, KPB başlangıcında, aort klempinin konulması ve kaldırılmasını takiben, postoperatif 1., 12. ve 24. saatlerde olmak üzere daha spesifik ve daha fazla sayıda alınmasına ek olarak myokard hücrelerindeki patofizyolojik gelişmelerin de incelenebilmesi amacıyla intraoperatif olarak myokardiyal doku örnekleme de yapılabileceğı akla gelmektedir.

KAYNAKLAR

1. Toro J, Rodrigo R. Oxidative stress: basic overview. In: oxidative stress and antioxidants. 2009;1:1-12.
2. Calza G, Lerzo F, Perfumo F, et al. Clinical evaluation of oxidative stress and myocardial reperfusion injury in pediatric cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg.* 2002;43:441-447.
3. Manso HP, Carmona F, Dal-Pizzol F, et al. Oxidative stress markers are not associated with outcomes after pediatric heart surgery. *Pediatric Anesthesia.* 2013;23:188-194.
4. Ferrari R, Alfieri O, Curello S, et al. Occurrence of oxidative stress during reperfusion of the human heart. *Circulation.* 1990;81:201-211.
5. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002;97:215-252.
6. Mumby S, Chaturvedi RR, Brierley J, et al. Iron overload in paediatrics undergoing cardiopulmonary bypass. *Biochim Biophys Acta.* 2000;1500:342-348.
7. Pyles LA, Fortney JE, Kudlak JJ, et al. Plasma antioxidant depletion after cardiopulmonary bypass in operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110:165-171.
8. McColl AJ, Keeble T, Hadjinikolaou L, et al. Plasma antioxidants: evidence for a protective role against reactive oxygen species following cardiac surgery. *Ann Clin Biochem.* 1998;35 (Pt.5):616-623.
9. Hayes JD, McLellan IL. Glutathione and glutathione- dependent enzymes represent a co-ordinately regulated defence against oxidative stress. *Free Rad Res.* 1999;31:273-300.
10. Hurt R. *The History of Cardiothoracic Surgery.* The Parthenon Publishing Group, London, 1996.
11. Bozer AY. Ekstrakorporal dolaşım ve hipotermi. Hacettepe Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1973.
12. Stephenson LW. History of cardiac surgery. In: Cohn LH, editör. *Cardiac surgery in adults.* Boston: McGraw-Hill, 2008:3-29.
13. Cooley D. Fifty years of Cardiovascular Surgery. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1059-1063.
14. Pauling L. The discovery of the superoxide radical. *Trends Biochem Sci.* 1979;4:N270-N271.
15. Mann T, Keilin D. Haemocuprein and hepatocuprein, copper protein compounds of blood and liver in mammals. *Proc R Soc Ser B.* 1938;126:303-315.

16. McCord JM, Fridovich I. The reduction of cytochrome c by milk xanthine oxidase. *J Biol Chem.* 1968;243:5753-5760.
17. McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte hemoglobin. *J Biol Chem.* 1969;244:6049-6055.
18. Knowles PF, Gibson JF, Pick FM, et al. Electron-spin-resonance evidence for enzymic reduction of oxygen to a free radical, the superoxide ion. *Biochem J.* 1969;111:53-58.
19. Babior BM, Kipnes RS, Curnutte JT. Biological defense mechanisms. The production by leukocytes of superoxide, a potential bactericidal agent. *J Clin Invest.* 1973;52:741-744.
20. Salin ML, McCord JM. Free radicals and inflammation: protection of phagocytosing leukocytes by superoxide dismutase. *J Clin Invest.* 1975;56:1319-1323.
21. McCord JM. Free radicals and inflammation: protection of synovial fluid by superoxide dismutase. *Science.* 1974; 185:529-531.
22. Granger DN, et al. Superoxide radicals in feline intestinal ischemia. *Gastroenterol.* 1981;81:22-29.
23. Jonas. *Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease.* Taylor&Francis Group. 2014.
24. Cruz. *Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care.* Springer Reference. 2014.
25. Yuh DD. *Johns Hopkins Medicine, Textbook of Cardiothoracic Surgery.* McGraw Hill Education. 2014.
26. Buckberg GD. Strategies and logic of cardioplegic delivery to prevent, avoid, and reverse ischemic and reperfusion damage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1987;9:127-139.
27. Buckberg GD. Myocardial protection: an overview. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993;2:98-106.
28. Del Nido PJ, Mickle DAG, Weisel GJ, et al. Inadequate myocardial protection with cold cardioplegic arrest during repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1988;95:223-229.
29. Blatchford III JW, Barragry TP, Lillehei TJ, et al. Effects of cardioplegic arrest on left ventricular systolic and diastolic function of the intact neonatal heart. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;107:527-535.
30. Elliott MJ. Perfusion techniques. In: Stark J, de Leval M, editors. *Surgery for congenital heart defects.* Philadelphia: WB Saunders Company. 1994;155-174.
31. Buckberg GD. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: linkage between cardiac function and oxidant damage. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995; 110:1164.

32. Kirklin JW, Barratt- Boyes BG. Cardiac surgery. New York: Churchill Livingstone. 1993:129-166.
33. Otani H, Engelman RM, Rousou JA, et al. The mechanism of myocardial reperfusion injury in neonates. *Circulation*. 1987;76 (5):161-167.
34. Rosenfeldt FL, Rabinov M, Newman M. Coronary blood flow and myocardial metabolism during reperfusion after hypothermic cardioplegia in the dog. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1987;1:91-97.
35. Becker H, Vinten-Johansen J, Buckberg GD, et al. Myocardial damage caused by keeping pH 7.40 during systemic deep hypothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;82 (6):810-821.
36. Friedl HP, Smith DJ, Till GO, et al. Ischaemia- reperfusion in humans. *J Pathol*. 1990;136:491-495.
37. Hearse DJ. Reperfusion- induced injury: a possible role for oxidative stress and its manipulation. *Cardiovasc Drug Ther*. 1991;5:225-236.
38. Johnson D, Thomson D, Hurst T, et al. Neutrophil-mediated acute lung injury after extracorporeal perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1994;107:1193-1202.
39. Corno AF, Bethencourt DLM, Laks H, et al. Myocardial protection in the neonatal heart. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1987;93:163-172.
40. Freed Md. Fetal and transitional circulation in Fyler DC. *Nadas' Pediatric Cardiol*. 1992:57-62.
41. Tao S, Calza G, Lerzo F, et al. Activation of the intracellular glutathione system by oxidative stress during cardiopulmonary bypass and myocardial perfusion. *Perfusion*. 1995;10:45-50.
42. Morita K, Ihnken K, Buckerg GD, et al. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury without aortic clamping. Importance of avoiding perioperative hyperoxemia in the setting of previous cyanosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:1235-1264.
43. Ihnken K, Morita K, Buckerg GD, et al. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury with aortic clamping. Cardiac advantages of normoxemic versus hyperoxemic management during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995; 110 (4 Pt 2):1255-1264.
44. White FN. A comparative physiological approach to hypothermia. *Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;82:821-831.
45. Swan H. The importance of acid-base management for cardiac and cerebral preservation during open heart operations. *Surg Gynecol Obstet*. 1984;158:391-414.

46. Buckerg GD, Brazier JR, Nelson RL, et al. Studies of the effects of hypothermia on regional myocardial blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1977;73:87-94.
47. Haddad R, El-Hassan D, Araj A. Some inflammation related parameters in patients following normoand hypothermic cardio-pulmonary bypass. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2001; 23: 291-302.
48. Günaydın S, Yılmaz S. Ekstrakorporal devrelerin dizayn ve temel prensipleri-enstrumantasyon. Editör: Demirkılıç U. Ekstrakorporal dolaşım. Ankara. Eflatun Yayınevi. 2008:183-193.
49. Hammon JW. Extracorporeal circulation. In: Cohn LH, editör. *Cardiac surgery in adults.* Boston: McGraw-Hill, 2008: 350-414.
50. Gebhard MM. Pathophysiologie der globalen Ischaemie des Herzens. *Z Kardiol.* 1987;7 (4):-29.
51. Hessel EA. Circuitry and cannulation techniques. In: Gravlee GP, Davis RF, Kurusz M, Utley JR, editors. *Cardiopulmonary Bypass Principles and Practice.* Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2000: 63-113.
52. Christen S, Finckh B, Lykkesfeldt J, et al. Oxidative stress precedes peak systemic inflammatory response in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *Free Radical Biology & Medicine.* 2005;38:1323-1332.
53. Everse J, Hsia N. The toxicities of native and modified hemoglobins. *Free Radic Biol Med.* 1997;22:1075-1099.
54. Wesselink RM, de Boer A, Morshuis WJ, et al. Cardiopulmonary-bypass time has important independent influence on mortality and morbidity. *Eur J Cardiothorac Surg.* 1997;11:1141-1145.
55. Guzik TJ, Sadowski J, Kapelak B, et al. Systemic regulation of vascular NAD(P)H oxidase activity and nox isoform expression in human arteries and veins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24 (9):1614-1620.
56. Antonopoulos AS, Lee R, Margaritis M, et al. Adiponectin as a regulator of vascular redox state:therapeutic implications. *Recent Pat Cardiovasc Drug Discov.* 2011.
57. Webster NR, Nunn JF. Molecular structure of free radicals and their importance in biological reactions. *Br J Anaesth.* 1988;60:98-108.
58. Pechanova O, Simko F. The role of nitric oxide in the maintenance of vasoactive balance. *Physiol Res.* 2007;56:S7-S16.
59. Zimmerman JJ. Defining the role of oxyradicals in the pathogenesis of sepsis. *Crit Care Med.* 1995;23:616-617.
60. Macdonald J, Galley HF, Webster NR. Oxidative stress and gene expression in sepsis. *Br J Anaesth.* 2003;90:221-232.

61. Chance B, Schoener B, Oshino R, et al. Oxidation-reduction ratio studies of mitochondria in freezetrapped samples. NADH and flavoprotein fluorescence signals. *J Biol Chem.* 1979;254:4764-4771.
62. Ames JB, Tanaka T, Ikura M, et al. Nuclear magnetic resonance evidence for Ca (2+)- induced extrusion of the myristoyl group of recoverin. *J Biol Chem.* 1995;270:30909-30913.
63. Sehirli AÖ, Sener G, Satiroglu H. Protective effect of N-acetylcysteine on renal ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Nephrol.* 2003; 16:1.
64. Pastore A, Piemonte F. Protein glutathionylation in cardiovascular diseases. *International Journal of Molecular Sciences.* 2013;14:20845-20876.
65. Pryor WA, Stanley JP, Blair E. Autoxidation of polyunsaturated fatty acids:II. A suggested mechanism for the formation of TBA- reactive materials from prostaglandin-like endoperoxides. *Lipids.* 1976;11:370-379.
66. Lee R, Margaritis M, Channon KM, et al. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease:methodological aspects and considerations. *Current Medicinal Chemistry.* 2012;19:2504-2520.
67. Yagi K. Simple assay for the level of total lipid peroxides in serum or plasma. *Methods Mol Biol.* 1998;108:101-106.
68. Ghiselli A, Serafini M, Natella F, et al. Total antioxidant capacity as a tool to assess redox status:critical view and experimental data. *Free Radic Biol Med.* 2000;29 (11):1106-1114.
69. Naito Y, il Lee MC, Kato Y, et al. Oxidative stress markers. *Anti Aging Medicine.* 2010;7(5):36-44.
70. Gauduel Y, Menasche P, Duvelleroy M. Enzyme release and mitochondrial activity in reoxygenated cardiac muscle: relationship with oxygen-induced lipid peroxidation. *Gen Physiol Biophys.* 1989;8(4):327-340.
71. Cavarocchi NC, England MD, Schaff HV, et al. Oxygen free radical generation during cardiopulmonary bypass: correlation with complement activation. *Circulation.* 1986;74 (5 pt 2): III130-III133.
72. Teoh KH, Mickle DA, Weisel RD, et al. Effect of oxygen tension and cardiovascular operations on the myocardial antioxidant enzyme activities in patients with tetralogy of Fallot and aorta-coronary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1992;104(1):159-164.
73. Morita K, Ihnken K, Buckberg GD, et al. Role of controlled cardiac reoxygenation in reducing nitric oxide production and cardiac oxidant damage in cyanotic infantile hearts. *J Clin Invest.* 1994;93(6):2658-2666.
74. Allen BS, Rahman S, Ilbawi MN, et al. Detrimental effects of cardiopulmonary bypass in cyanotic infants:preventing the reoxygenation injury. *Ann Thorac Surg.* 1997;64(5):1381-1388.

75. Bulutcu FS, Bayındır O, Polat B, et al. Does normoxemic cardiopulmonary bypass prevent myocardial reoxygenation injury in cyanotic children?. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002;16(3):330-333.
76. Morita K. Invited Commentary:surgical reoxygenation injury in myocardium of patients with cyanosis:how is it clinically important?. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery.* 2012;3(3):317-320.
77. Scandalios JG. The rise of ROS. *Trends Biochem Sci.* 2002;27:483-486.
78. Yesilkaya A, Altınayak R, Korgun DK. The antioxidant effect of free bilirubin on cumene-hydroperoxide treated human leukocytes. *Gen Pharmacol.* 2000;35:17-20.
79. Jensen SJK. Oxidative stress and free radicals. *J Mol Struc Theochem.* 2003;666:387-392.
80. Rokicki W, Strzalkowski A, Klapcinska B, et al. Antioxidant status in newborns and infants suffering from congenital heart defects. *Wiad Lek.* 2003;56:337-340.
81. Ercan S, Çakmak A, Kösecik M, et al. The oxidative state of children with cyanotic and acyanotic congenital heart disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2009;9:486-490.
82. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, et al. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 2006;52:601-623.
83. Levine RL, Garland D, Oliver CN, et al. Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *Methods Enzymol.* 1990;186:464-478.
84. Pirinccioglu AG, Alyan Ö, Kizil G, et al. Evaluation of oxidative stress in children with congenital heart defects. *Pediatrics International.* 2012;54:94-98.
85. Brix-Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2001;45:671-679.
86. Carmona F, Manso PH, Vicente WV, et al. Risk stratification in neonates and infants submitted to cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a multimarker approach combining inflammatory mediators, N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and troponin I. *Cytokine.* 2008;42:317-324.
87. Lefer DJ, Granger DN. Oxidative stress and cardiac disease. *Am J Med (Review).* 2000;109:315-323.
88. Granot E, Kohen R. Oxidative stress in childhood-in health and disease states. *Clin Nutr.* 2004;23:3-11.
89. Halliwell B, Gutteridge J. *Free radicals in biology and medicine*, 4th edn. Oxford: Oxford University Press, 2007.
90. Kaminski K, Bonda T, Wojtkowska I, et al. Oxidative stress and antioxidative defense parameters early after reperfusion therapy for acute myocardial infarction. *Acute Card Care.* 2008;10:121-126.

91. Lull ME, Carkaci-Salli N, Freeman WM, et al. Plasma biomarkers in pediatric patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Pediatr Res*. 2008;63:638-644.
92. Oliveira MS, Floriano EM, Mazin SC, et al. Ischemic myocardial injuries after cardiac malformation repair in infants may be associated with oxidative stress mechanisms. *Cardiovasc Pathol*. 2011;20:e43-e52.
93. Singal PK, Kapur N, Dhillon KS, et al. Role of free radicals in catecholamine-induced cardiomyopathy. *Can J Physiol Pharmacol*. 1982;60:1390-1397.
94. Neri M, Cerretani D, Fiaschi AI, et al. Correlation between cardiac oxidative stress and myocardial pathology due to acute and chronic norepinephrine administration in rats. *J Cell Mol Med*. 2007;11:156-170.
95. Josephson RA, Silverman HS, Lakatta EG, et al. Study of the mechanisms of hydrogen peroxide and hydroxyl free radical-induced cellular injury and calcium overload in cardiac myocytes. *J Biol Chem*. 1991;266:54-2361.
96. Campos EC, Romano MM, Prado CM, et al. Isoproterenol induces primary loss of dystrophin in rat hearts: correlation with myocardial injury. *Int J Exp Pathol*. 2008;89:367-381.
97. Becker LB. New concepts in reactive oxygen species and cardiovascular reperfusion physiology. *Cardiovasc Res (Review)*. 2004;61:461-470.
98. Clermont G, Vergely C, Jazayeri S, et al. Systemic free radical activation is a major event involved in myocardial oxidative stress related to cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 2002;96:80-87.
99. Hossmann KA. Ischemia-mediated neurological injury. *Resuscitation*. 1993;26:225-235.
100. Siesjo BK, Agardh CD, Bengtsson F. Free radicals and brain damage. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1989;1:165-211.
101. Ulus AT, Aksoyek A, Ozkan M, et al. Cardiopulmonary bypass as a cause of free radical-induced oxidative stress and enhanced blood-borne isoprostanes in humans. *Free Radical Biology & Medicine*. 2003;34-7:911-917.
102. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, et al. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: without aortic clamping: II. Evidence for reoxygenation damage. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;110:1171-1181.
103. Schlüter KD, Schwartz P, Siegmund B. Prevention of the oxygen paradox in hypoxic-reoxygenated hearts. *Am J Physiol*. 1991;261H:416-423.
104. Del Nido RJ, Mickle DAG, Wilson GJ, et al. Inadequate myocardial protection with cold cardioplegic arrest during repair of tetralogy of Fallot. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1988;95:223-229.
105. Buckberg GD. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury: I. Linkage between cardiac function and oxidant damage. *J Thorac Cardiovasc*. 1995;110:1164-1170.

106. Ihnken K, Morita K, Buckberg GD, et al. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury:without aortic clamping III. Comparison of the magnitude of damage by hypoxemia/reoxygenation versus ischemia/reperfusion. J Thorac Cardiovasc Surg. 1995;110:1182-1189.
107. Bolling KS, Halldorsson A, Allen BS, et al. Prevention of the hypoxic/reoxygenation injury using a leukocyte depleting filter. J Thorac and Cardiovasc Surg (in press).
108. Morita K, Ihnken K, Buckberg G, et al. Studies of hypoxemic/reoxygenation injury:without aortic cross clamping IX. Importance of avoiding perioperative hyperoxemia in the setting of previous cyanosis. J Thorac and Cardiovasc Surg. 1995;110:1235-1244.

