

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI



**DOĞUMSAL KALP HASTALIĞI NEDENİYLE AÇIK KALP
AMELİYATINA ALINAN HASTALARDA VÜCUT DIŞI KAN
DOLAŞIMININ PLAZMA, ERİTROSİT VE KALP DOKUSU
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Mustafa CANİKOĞLU

KALP DAMAR CERRAHİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gürkan ÇETİN

İSTANBUL
2011

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
KARDİYOLOJİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**DOĞUMSAL KALP HASTALIĞI NEDENİYLE AÇIK KALP
AMELİYATINA ALINAN HASTALARDA VÜCUT DIŞI KAN
DOLAŞIMININ PLAZMA, ERİTROSİT VE KALP DOKUSU
ESER ELEMENT DÜZEYLERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

Dr. Mustafa CANİKOĞLU
KALP DAMAR CERRAHİSİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Gürkan ÇETİN

İSTANBUL
2011

TEŞEKKÜR

Öncelikle ihtisasım süresince, cerrahi eğitimimde ve tezimin son haline gelmesinde bana destek olan kıymetli hocam Prof. Dr. Gürkan Çetin'e ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ali Murat Mert'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması sırasında birlikte çalıştığım Op. Dr. Kadir Çeviker, Msc. Fatma Ateş Alkan, Prof. Dr. Ü. Bora Barutçu, özellikle çalışmanın laboratuvar tarafında her türlü yardımını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Evin Ademoğlu ile çalışmaya hastalarını ve emeklerini veren değerli hocalarım Doç. Dr. Yusuf Kenan Yalçınbaş ve Prof. Dr. C. Tayyar Sarıoğlu ve bilhassa tez konusunun şekillenmesinde fikirleri ve her türlü yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Hakkı Oktay Seymen'e, çalışmanın sağlıklı yürütülmesi konusunda emeği geçen ve desteği olan tüm laboratuvar çalışanlarına ayrı ayrı teşekkür ederim.

Bu tez çalışmasının istatistik analizini, büyük bir özveri ile yapan pek kıymetli hocam Prof. Dr. Nurhan İnce'ye de ayrıca teşekkür etmek isterim.

Asistanlık süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma, değerli hemşire ve tüm mesai arkadaşlarıma, yakın dostluğunu ve tıpta uzmanlık tezimin hazırlanmasında yoğun desteğini esirgemeyen Op. Dr. Kadir Çeviker'e tekrar teşekkür eder, gelecek yaşamlarında başarılar dilerim.

Hayatımın tüm evrelerinde yanımda olan, emeklerini, sevgilerini, uzun süren eğitim hayatım boyunca desteğini esirgemeyen sevgili Annem ve sevgili Babama, Kardeşime ve hayat arkadaşım değerli Eşime ve pek kıymetli Çocuklarıma teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Dr. Mustafa CANIKOĞLU
2011, İstanbul

ÖZET

Eser elementler ve vitaminler vücuttaki birçok biyokimyasal olayda vazgeçilmez role sahip eksojen moleküllerdir. Bazıları vücutta depolanabilse de genellikle günlük olarak dışarıdan alınmaları gerekir. Eksiklikleri sıklıkla beslenme bozukluğuna bağlı olarak ortaya çıkar ve ciddi sağlık problemlerine yol açabilir. Özellikle, uzun süre hastanede yatarak tedavi gören hastalarda bu besin öğelerinin eksikliğine sık rastlanır ve replasmanları gerekebilir. Genel uygulamada, plazma düzeyleri ölçülerek eksiklik tanısı konulduktan sonra beslenmeye eklenirler. Ancak akut enflamatuvar yanıt ya da yaralanma gibi bazı durumlarda esansiyel eser elementlerin plazma düzeylerinde dalgalanmalar görülebilir. Örneğin, cerrahi sonrası ve travmalarda plazma çinko ve selenyum konsantrasyonları düşerken bakır düzeylerinde artış gelişerek hastanın tedavi planlamasını olumsuz etkileyebilir. Daha önce yapılan çalışmalar böyle akut enflamasyonun ön planda olduğu durumlarda, eritrosit eser element düzeylerinin, plazma eser element seviyelerindeki dalgalanmalardan etkilenmediğini ve vücuttaki eser element seviyelerinin tespitinde daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. Yaralanma ve cerrahi travması olan hastalarda dahi eritrosit eser element düzeyi tayini ile vücuttaki eser element eksikliğinin olup olmadığının tespit edilebileceği ve en uygun tedavinin verilebileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda, esansiyel eser elementler olan selenyum, bakır ve çinkonun plazma, eritrosit ve kalp dokusu düzeylerindeki değişiklikleri, açık kalp cerrahisi, ekstra korporeal dolaşım ve neticesinde gelişen çok güçlü inflamatuvar yanıt sırasında inceleyerek, hastaların tedavi planlarında daha sağlıklı kararlar alabilmeyi amaçladık.

Çalışmaya, konjenital kalp hastalığı nedeniyle açık kalp ameliyatı olmak üzere başvuran ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan 20 hasta alındı. Bu hastalardan, preoperatif, ekstrakorporal dolaşımdan ayrılmadan hemen önce ve postoperatif 1.haftada kan örneği alınarak plazma ve eritrosit süspansiyonu şeklinde ayrıldı. Ayrıca ameliyat sırasında, sağ atriyum açılırken ve kapatılırken atriyotomi insizyonu-sütur hattından atriyum dokusu

örnekleri alındı. Örneklerin selenyum, bakır ve çinko düzeyleri ICP-OES cihazı ile ölçüldü. Çalışmaya alınan hastalar, VSD, TOF ve TAPVD tanıları ile kendi içinde değerlendirildi. VSD hastalarında plazma selenyum seviyelerinin başlangıç seviyesine göre önce düşmesi sonra tekrar yükselmesi anlamlı bulundu ancak diğer hastalıklara göre böyle bir saptama yapılamadı. Eritrosit içi sıvılara bakıldığında ise tüm hastalıklarda kendi içlerinde eritrosit içi çinko seviyelerindeki değişiklikler anlamlı bulundu. VSD ve TAPVD hastalarında EKD sonu numunelerde preoperatif değere göre değişim olmazken 1.hafta kontrolde anlamlı derecede yükselme oldu. TOF hastalarında ise önce düşme ardından yükselme tespit edildi. 1.haftadaki bu yükselmenin, tedavi edilen hastaların iyi bakılmaları-yeterli beslenmeleri nedeniyle ve yara iyileşmesi için hasarlı dokuya taşınması için dolaşımında fazla bulunduğu şeklinde değerlendirildi. Atriyum dokusundaki EKD başındaki ve EKD sonlandırılması sırasında alınan numuneler karşılaştırıldığında tüm hasta gruplarında her üç eser element de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yükselme eğilimi gösterdi. Sadece TOF hastalarında selenyumda düşme tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Oksidatif stresle başa çıkmanın en önemli öğelerinden biri olan selenyumun, plazma ölçümlerine bakılarak preoperatif dönemden itibaren beslenmeye eklenmesinin, vücudun karşılaştığı açık kalp cerrahisi travmasını hızla atlatabilmesi için önemli olabileceği kanısına varıldı. Özellikle yara iyileşmesinde çok önemli rolü olduğunu bildiğimiz çinkonun da eritrosit içi sıvıdan ölçümlerinin yapılarak postoperatif replasmanının yapılmasının, hastaların çabuk iyileşmesinde önemli bir mekanizma olabileceği değerlendirildi. Plazma bakır seviyelerinin inflamasyonla ilişkili olduğu bilgisinden yola çıkarak, eritrosit ve dokudaki bakır seviyelerinin vücudun uzun dönem bakır durumunu göstereceği ve cerrahi travmayla erken dönemde değişmeyen daha doğru bir parametre olarak karşımıza çıktığı tespit edildi.

Anahtar Kelimeler: eser element, ekstra korporeal dolaşım, akut inflamasyon, konjenital kalp cerrahisi, açık kalp cerrahisi

SUMMARY

Essential trace elements and vitamins are exogenous molecules. They have a roles in many biochemical event in the body. Some of them can be stored in the body, but usually need to be taken on a daily from the outside with nutrition. Deficiencies, often occurs due to malnutrition and can lead to serious health problems. In particular, the nutrient deficiency is common in patients who treated prolonged hospitalization, and may need replacements. In general practice, they are added to the diet after diagnosis of deficiency by measuring plasma levels. However, the plasma levels of essential trace elements can be seen fluctuations in some cases, such as the inflammatory response to acute injury. For example, decreased plasma concentrations of zinc and selenium and increased levels of copper developed after surgery and trauma. It can adversely affect the patient's treatment plans. Previous studies revealed that the erythrocyte levels of trace elements is more reliable determination of the levels of trace elements at affected by fluctuations in plasma levels of trace elements in the such cases of forefront of acute inflammation. If there is a lack of trace elements can be detected with the determination of trace element levels by red blood cells and to the appropriate treatment can be given, even in patients with injury and surgical trauma was reported. In our study, the essential trace elements selenium, copper and zinc examining changes in levels of in plasma, red blood cells and heart tissue, during the very strong inflammatory response as a result of open-heart surgery and extra-corporeal circulation (ECC), and to be able to get better decisions to the patient's treatment plans.

The 20 patients were included in the study who had volunteered to join the applicant and including open heart surgery because of congenital heart disease. Of these patients, blood were taken at preoperatif, end of extracorporeal circulation and postoperative 1st.week period and that blood samples separated form of plasma and red blood cells. In addition, right atrium atrial tissue samples were taken on opened and closed atriotomy incision-suture line during

the surgery. Copper and zinc and selenium levels of these samples were determined by ICP-OES and was recorded. Of the patients, VSD, TOF and TAPVD evaluated according to the diagnosis in themselves. The selenium levels in patients with ventricular septal defect was first fall than elevation occurred according to the initial level of plasma, but, found no significant elevation of such a determination in other diseases groups. In terms of intra-erythrocyte fluids of all diseases significant changes in levels of zinc in themselves found in red blood cells. The end of the ECC samples was no changes in zinc levels according to the preoperative level in TAPVD and VSD patients, but 1 week later control samples was significantly elevated. In patients with TOF were determined before the fall and then rise. This increase about well-enough fed and treated patients where the assessment was made for the transport circulation for wound healing for damaged tissue. The atrial tissue of all patient groups compared with samples taken from at the beginning ECC and terminating ECC period, each of the three trace elements showed upward trend, but not a statistically significant. Decrease in selenium was detected only in patients with TOF, and this was statistically significant. Selenium is one of the most important elements of coping with oxidative stress, Nutritional supplementation of the selenium at the pre-operative period with looking from plasma measurements can help to the body facing the trauma of open heart surgery was considered to be important. We know, especially zinc has a very important role in wound healing, The early post-operative zinc replacement may be an important mechanism for rapid healing of patients by measurements of the zinc in the erythrocyte. Our knowledge that the plasma copper levels are related to inflammation, In the red blood cell and tissue levels of copper come across as a parameter was not early changed by the surgical trauma and show long-term copper status.

Keywords: trace elements, extra-corporeal circulation, acute inflammation, congenital heart surgery, open heart surgery.

İÇİNDEKİLER	<u>SAYFA</u>
KAPAK	II
TEŞEKKÜR	III
ÖZET	IV
SUMMARY	VI
İÇİNDEKİLER	VIII
KISALTMALAR DİZİNİ	IX
GRAFİK DİZİNİ	X
TABLO DİZİNİ	XII
RESİM DİZİNİ	XIII
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.EKD TARİHÇESİ	3
2.2.EKD ELEMANLARI	4
2.3.KPB'İN ETKİLERİ	4
2.4. ESER ELEMENTLER	7
2.4.1. Bakır (Cu)	10
2.4.2. Çinko (Zn)	11
2.4.3. Selenyum (Se)	11
3. GEREÇ VE YÖNTEM	12
3.1.Hasta Seçimi ve Ameliyat Öncesi Özellikler	12
3.2.Perioperatif Protokol	16
3.3.İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES)	17
3.4. İstatiksel Analiz	17
4.BULGULAR	19
5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇ	39
7.KAYNAKLAR	41

KISALTMALAR DİZİNİ

KPB	Kardiyo Pulmoner Baypas
EKD	Extra Korporeal Dolaşım
CYBÜ	Cerrahi Yoğun Bakım Ünitesi
EE	Eser Element
KKH	Konjenital Kalp Hastalığı
SIRS	Sistemik İnflamatuvar Yanıt Sendromu
MODS	Çoklu Organ Disfonksiyonu Sendromu
VSD	Ventriküler Septal Defekt
TOF	Fallot Tetralojisi
TAPVD	Total Anormal Pulmoner Venöz Dönüş
ASD	Atriyal Septal Defekt

GRAFİK DİZİNİ**SAYFA**

GRAFİK4.1 : Cu Değerlerinin Örneklem Zamanına göre Değişimi	20
GRAFİK4.2 : Se Değerlerinin Örneklem Zamanına göre Değişimi	21
GRAFİK4.3 : Zn Değerlerinin Örneklem Zamanına göre Değişimi	22
GRAFİK4.4a : Plazma Cu için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	23
GRAFİK4.4b : Plazma Cu için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	23
GRAFİK4.5a : Plazma Se için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	23
GRAFİK4.5b : Plazma Se için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	23
GRAFİK4.6a : Plazma Zn için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	23
GRAFİK4.6b : Plazma Zn için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	23
GRAFİK4.7a : Doku Cu için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	24
GRAFİK4.7b : Doku Cu için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	24
GRAFİK4.8a : Doku Se için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	24
GRAFİK4.8b : Doku Se için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	24
GRAFİK4.9a : Doku Zn için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	24
GRAFİK4.9b : Doku Zn için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	24
GRAFİK4.10a: Eritrosit içi Cu için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	25
GRAFİK4.10b: Eritrosit içi Cu için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	25
GRAFİK4.11a: Eritrosit içi Se için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	25
GRAFİK4.11b: Eritrosit içi Se için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	25
GRAFİK4.12a: Eritrosit içi Zn için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	25
GRAFİK4.12b: Eritrosit içi Zn için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı	25
GRAFİK4.13 : Eritrosit içi Cu seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi	28
GRAFİK4.14 : Eritrosit içi sıvı Se seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi	28
GRAFİK4.15 : Eritrosit içi sıvı Zn seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi	29
GRAFİK4.16 : Plazma Cu seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi	30
GRAFİK4.17 : Plazma Se seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi	30

GRAFİK4.18 : Plazma Zn seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi	31
GRAFİK4.19 : Dokudaki Cu seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi	31
GRAFİK4.20 : Dokudaki Se seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi	32
GRAFİK4.21 : Dokudaki Zn seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi	32



TABLO DİZİNİ**SAYFA**

TABLO4.1	: Hastaların Genel Durumları	19
TABLO4.2	: Örneklere göre Eser Element Ölçümleri	19
TABLO4.3	: Hastalıklara göre Demografik Veriler	26
TABLO4.4	: Doku Numunelerinde Hastalıklara göre Eser Element Değişimleri	26
TABLO4.5	: Eritrosit içi Sıvı Numunelerinin Eser Element Seviye Değişimleri	27
TABLO4.6	: Plazma Numunelerinin Eser Element Seviye Değişimleri	27



RESİM DİZİNİ**SAYFA**

RESİM2.1	: İnsan yaşamı için gerekli, gerekli olması olası ve toksik elementler	8
RESİM3.1.1	: Cu, Se, Zn için kalibrasyon grafikleri	15



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Açık kalp cerrahisinde optimum cerrahi görüşün sağlanması ve cerrahi güvenliğin artırılması için kardiyopulmoner sistemin izolasyonu gerekli olabilir. Bu amaçla kalbin pompa işlevi ile akciğerlerin gaz alış verişi fonksiyonlarının geçici bir süre ile kalp akciğer makinası adı verilen bir cihaz ile sağlanması işlemine ekstrakorporeal dolaşım (EKD) yada kardiyopulmoner bypas (KPB) denir (1). Tüm kan dolaşımının vücut dışına çıkarak böyle yabancı yüzeylerle temas halinde kalması ile sistemin tekniğine bağlı olarak vücuttaki birçok organda değişen derecelerde hasara yol açmasına rağmen günümüzde erişkin ve pediatrik hasta gruplarının tümünde, hem edinilmiş hem de doğumsal kalp hastalıklarının cerrahi tedavisinde alternatif olmaya bir yöntemdir. Açık kalp cerrahisi sonrası yara iyileşmesi ve hastanın sağlıklı bir şekilde normal hayatına dönmesi ancak doğru hasta bakımı ile sağlanabilir. Bu durum özellikle konjenital kalp hastalığı nedeniyle açık kalp ameliyatı uygulanan çocuk yaş grubunda daha fazla öneme çıkmaktadır. Hasta bakımında beslenmenin yeri oldukça önemlidir. Yeterli enerji ve diğer ana besin öğeleri olan protein-yağ-karbonhidrat oranları dikkate alınarak beslenme planlanmalıdır. Günlük sağlıklı beslenmenin en önemli öğelerinden birisi de vitamin ve minerallerdir. Eser elementler (EE) ve vitaminler vücuttaki birçok biyokimyasal olayda vazgeçilmez role sahip eksojen moleküllerdir. Özellikle, uzun süre hastanede yatarak tedavi gören hastalarda bu besin öğelerinin eksikliğine sık rastlanır ve replasmanları gerekebilir (2). Günlük uygulamada, bu tür eksiklikler, plazma düzeyleri ölçülerek eksiklik tanısı konulduktan sonra beslenmeye eklenerek tedavi edilir. Ancak akut enflamatuvar yanıt ya da yaralanma gibi durumlarda esansiyel eser elementlerin plazma düzeylerinde dalgalanmalar görülebilir (3). Örneğin, cerrahi sonrası ve travmalarda plazma çinko ve selenyum konsantrasyonları düşerken bakır düzeylerinde artış gelişerek hastanın tedavisini olumsuz etkileyebilir (4,5). Daha önce yapılan çalışmalar, akut enflamasyonun ön planda olduğu durumlarda, eritrosit eser element düzeylerinin, plazma eser element

seviyelerindeki dalgalanmalardan etkilenmediğini ve vücuttaki eser element seviyelerinin tespitinde daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. Yaralanma ve cerrahi travması olan hastalarda dahi eritrosit eser element düzeyi tayini ile vücuttaki eser element eksikliğinin olup olmadığının tespit edilebileceği ve en uygun tedavinin verilebileceği bildirilmiştir (2). Ancak açık kalp cerrahisi alanında halen eser elementler ve EKD ilişkisi konusunda klasik kitap bilgisine rastlamak zordur. EE ve EKD ilişkisi konusunda yapılan az sayıda çalışmadan elde edilen bilgiler ve diğer tıp dallarının EE üzerine yaptıkları çalışmalar doğrultusunda hastalara tedavi verilmektedir. Bu boşluğu özellikle konjenital kalp cerrahisi alanında doldurulması gerekir. Biz bu çalışma ile, açık kalp cerrahisi, ekstra korporeal dolaşım ve neticesinde gelişen inflamatuvar yanıt sırasında, esansiyel eser elementler olan selenyum, bakır ve çinkonun plazma, eritrosit ve kalp dokusu düzeylerindeki değişikliklerini inceleyerek, hastaların tedavi planlarında daha sağlıklı kararlar alabilmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.EKD TARİHÇESİ

Le Galois'den (1813) bu yana EKD fikri gelişimini sürdürmüştür. Brown-Sequard (1858) kanın renginin hava ile karşılaştığında açık kırmızıya dönüştüğünü ve organ fonksiyonlarının daha iyi korunduğunu ileri sürmüştür. 1885'de Von Frey ve Gruber oksijenize kan ile izole organ perfüzyonu yapabilen bir cihazı tarif etmişler ve 1895'de Jacob izole hayvan akciğerini oksijenatör olarak kullanmıştır. EKD konusundaki gelişmeler ancak sepsi-antisepsi kavramının öğrenilmesi, kan transfüzyonu ve anestezi tekniklerinin geliştirilmesi ve en önemli olarak da 1916'da heparinin bulunuşundan sonra anlam kazanmıştır. De Bakey roller pompaların, Dale-Schuster valvli pompaların geliştirilmesi yönünde çalışmalar yapmıştır. Gibbon 1937'de ilk kalp akciğer makinasını, Kolf ve Berk ise 1944'de hemodiyalizi geliştirmişlerdir. 1948'de Björk, 1952'de Senning gelişmelere öncülük ederken 1951'de Dennis ilk defa köpeklerde KPB'ı kullanmıştır. Daha sonra 1953'de Gibbon KPB kullanarak genç bir kadında atriyal septal defekt onarımı gerçekleştirmiştir. Bunun ardından 1955'de Lillehei, arteriyel ve venöz pompa aracılığıyla hastanın anne ve babasının oksijenatör olarak kullanıldığı "cross circulation" metodu ile doğumsal kalp hastalığı olan 32 yaşında bir hastayı ameliyat etmiştir. 1957'de Crafoord KPB kullanarak atriyal miksuma ameliyatı gerçekleştirmiş, 1959'da Ross ise sağ ve sol ventrikül için iki ayrı pompa kullanarak akciğerin oksijenatör olarak kullanılması fikrini ortaya atmıştır. KPB sırasında hipotermimin kullanılması ve avantajları 1950'de hayvan deneyleri ile Bigelow tarafından ve klinik olarak da 1958'de Drew ve Sealy, 1971'de Barratt-Boyes, 1974'de Castenada tarafından gösterilmiş ve total sirkülatuvar arrestin 45 dakikaya kadar güvenle uzatılabileceği gösterilmiştir. 1937'de Gibbon ve 1948'de Björk tarafından film oksijenatörler, 1950'de De Wall, 1956'da Ryg-Kyvsgaard tarafından buble oksijenatörler ve ardından 1960'da Bramson ve 1963'de Bodell

tarafından membran oksijenatörler geliştirilmiş ve günümüze kadar da gelişimini sürdürmüştür (6).

2.2. EKD ELEMANLARI

Temel sistem; yardımcı sistemler eklemek veya çıkarmak, kan örnekleri almak, ilaç ve perfüzyat eklemek için çoklu giriş çıkış yolları içerir. Kan, yerçekimi etkisiyle kalp-akciğer makinesine doğru akar. Burada oksijenatör boyunca hareket edip oksijenlendikten sonra genellikle bir pompa vasıtasıyla çıkan aortaya yerleştirilmiş bir kanül ile arteriyel sisteme pompalanarak vücuda geri döner. Kalp akciğer makinesinin devresi kanın içinden geçmesi için bir yol oluşturan tek kullanımlık hatlardan oluşmaktadır. Ana devre; venöz kanül, rezervuara gelen hat, oksijenatör ve hastaya geri dönen arterial hatlardan oluşur. Devreye yardımcı olan elemanlar ise vent, aspiratörler, kardiopleji verme parçalarıdır. Kanın perikard yüzeyi ile teması, trombosit ve lökosit agregasyonunda rol oynamakla beraber, travmatize olmasının esas nedeni, hava ve kanın eş zamanlı olarak aspirasyonudur. Arteriyel filtreler ve baypas öncesi filtreler güvenliği arttıran unsurlardır. Kullanılan tüm filtreler zaman içinde filtre etme yeteneğini kaybeder, kan elemanlarına daha fazla zarar verir. Filtreler hafif hemolize yol açabilir veya trombositlerce tıkanabilir (7).

2.3.KPB'İN ETKİLERİ

Görüldüğü gibi KPB gerektiren kardiyak cerrahi geçirecek bir hasta ortalama 10 farklı bağlantı ve işlevsel EKD sistemine maruz kalmaktadır. Anatomik, metabolik ve fizyolojik değişikliklere bağlı olarak, erişkin ve pediatrik KPB'da majör farklılıklar ortaya çıkar. Yenidoğan ve infantlarda miyositler dar ve kısadır. Mitokondri sayısı, sarkoplazmik retikulum miktarı, kalsiyum tutma kapasitesi ve ATPaz enzimi aktivitesi düşüktür. Bu durum iskemi reperfüzyon sonrasında intrasellüler kalsiyum konsantrasyonunda artışa neden olur. İmmatür miyokard karbonhidratlar, orta ve uzun zincirli yağ asitleri, ketonlar ve aminoasitler gibi değişik substratları kullanabilir. 5' nükleotidaz seviyesi düşük olduğundan AMP

katabolizması yavaştır. Anaerobik metabolizma sırasında oluşan laktik asit de iskemiye toleransı artırır. Bu sebeple erişkin miyokardına göre iskemiye daha dayanıklıdır.

Erişkinden göreceli olarak daha az kan hacmine sahip olan yenidoğan ve infantlarda KBP sistemi önemli ölçüde hemodilüsyona neden olur. KBP başlangıç sıvı hacmi yenidoğan kan hacminin yaklaşık 3 katıdır. Glukoz depoları daha azdır ve hipoglisemi riski daha yüksektir. KBP sırasında sters cevabı olarak ortaya çıkan hiperglisemi, özellikle derin hipotermi ve sirkülatuar arrest kullanıldığında serebral morbiditeye neden olabilir. İnfantlarda daha sık görülen ve hipotermi ile birlikte nörolojik hasar riskini arttıran hipoglisemi ise yetersiz glukojen depoları ve hepatik glukoneogenez yetersizliğidir. Doku perfüzyon yetersizliği, hipotermi ve kanın yabancı yüzeylerle teması nedeniyle katekolaminler, kortizol, büyüme hormonu, prostoglandinler, kompleman sistemi, glikoz, insülin ve endorfinler kontrolsüz bir şekilde dolaşıma salınır. Nörolojik, renal, pulmoner ve hemostaz üzerine genellikle birkaç gün içinde düzelen zararlı etkileri mevcuttur (6).

Enflamasyon, vücudun yabancı olarak algıladığı çeşitli enfeksiyon, antijenik uyarı ve zararlı etkilere karşı geliştirdiği hücrel ve hümorale immün sistem adı verilen sistemleri içeren kompleks koruyucu bir mekanizmadır. İlk etapta hasar oluşturan etkene karşı gelişen enflamatuvar yanıt (enfeksiyöz ve/veya non-enfeksiyöz enflamatuvar faktörler, travma, yanık, iskemi ve toksinlere maruz kalma) hasar alanında lokalize kalır ve kendi kendini sınırlamaya çalışır. Ancak suda eriyen enflamatuvar mediatörlerin üretimi ve sistemik dolaşıma salınması sonucu enflamasyon hızlı bir şekilde değişime uğrayarak sistemik enflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) adı verilen kontrolü güç bir hal alır. Eğer kontrol dışı bir durum ortaya çıkarsa çoklu organ işlev bozukluğu sendromu (Multiple Organ Dysfunction Syndrome: MODS) olarak adlandırılan bir tabloyla sonuçlanabilir. Çocuklarda immün sistemin gelişiminin erişkinlere göre zayıf olduğundan, özellikle açık kalp cerrahisi uygulanan pediatrik hastalarda bu durumdan mümkün olduğunca kaçınmak gerekir. Kalp cerrahisinde

kardiyopulmoner bypass'ın kullanılmaya başlandığından bu yana, önemli organ hasarı ve postoperatif morbiditeye yol açan SIRS'a yol açtığı bilinmektedir (8-10). KPB'a girilmesi ile birlikte kompleks ve çok komponentli bir enflamatuar reaksiyon dizisi ortaya çıkmaya başlar. Bu reaksiyonların oluşmasında kanın EKD'da suni yüzeylerle teması, EKD'ın süresi, ameliyat travması, iskemi-reperfüzyon hasarı ve endotoksemi gibi faktörlerin etkin rol oynadığı düşünülmektedir. Buradaki organ disfonksiyonu doğrudan infeksiyon ya da iskemi gibi spesifik nedenlerle olmadığından, pompa sonrası sendromu ya da KPB'a sekonder SIRS olarak alternatif bir terminoloji ile ifade edilir (11). KPB'a bağlı SIRS'undan sorumlu bilinen 4 ana hasar mekanizması vardır; Kanın bypass dolaşımındaki yabancı yüzeylerle etkileşimi ve süresi - İskemi-reperfüzyon hasarı – Endotoksemi - Operasyon travması (9).

KPB sırasında, pek çok faktör, güçlü olarak sepsise benzeyen enflamatuar ve anti-enflamatuar kaskadı başlatarak, kardiyovasküler, pulmoner, renal, hepatik, hematolojik ve nörolojik fonksiyon bozukluklarını içine alan MODS gelişimine neden olabilmektedir. Kardiyopulmoner bypass tüm vücutta etkileri olan, yaygın bir enflamatuar yanıtı sebep olmaktadır (11).

Özellikle sitokinler ve anaflatoksinler olarak adlandırılan biyolojik aktif proteinler KPB sonrası gelişen enflamatuar sürece eşlik eden önemli araçlardır. Örneğin C3a, C4a ve C5a anaflatoksinleri, kapiller permeabilityyi artırır ve nötrofil ile monosit kemotaksisinde önemli rol oynarlar. KPB sırasında pulmoner damar rezistansının, ödemin ve ekstravasküler akciğer sıvısının artmasına ve nötrofil sekestrasyonuna yol açarlar. Diğer plazma protein sistemlerini de aktive etme özelliği bulunduğundan C3a en önemli anaflatoksinidir. Anaflatoksinler dışında bir diğer enflamatuar mediatör de sitokinlerdir.

Akut faz cevabı, enflamasyona ve doku zararına karşı sistemik bir reaksiyondur. Bilindiği gibi infeksiyon, hücre hasarı, iskemi ve enflamasyona bağlı olarak vücutta bazı proteinlerin üretiminde bir artış meydana gelir, çoğu karaciğer orjinli olan proteinlere akut faz

proteinleri (akut faz reaktanları) denir. Akut faz proteinleri, pozitif ve negatif akut faz proteinleri olmak üzere ikiye ayrılır. CRP, alfa-1 antitripsin, ferritin, fibrinojen, seruloplasmin pozitif akut faz reaktanları olup enflamasyonla beraber serum değerlerinde artış gözlenir. Albumin, prealbumin ve transferrin de negatif akut faz reaktanlarıdır, bunların serum seviyeleri enflamasyonda azalmaktadır.

TNF'nin biyolojik birçok etkisi tanımlanmıştır. Bunlar mikroplara karşı verilen inflamatuvar yanıtta aktif rol alma, inflamatuvar lökositleri özellikle nötrofilleri aktive etme, İL-6 ile sinerjik etki göstererek mononükleer fagositleri uyarma, nötrofillere de etki ederek endotel hücrelerinin yapışkan özelliklerini arttırmasıdır. Ayrıca enfeksiyon gelişimiyle endojen pirojen olarak etki ederek ateşi yükseltir, vasküler endotel hücelere etki ederek İL-1 ve İL-6'nın salınımını uyarır, kompleman faktör 3, haptoglobulin, CRP, Faktör B gibi bazı akut faz proteinlerinin sentezinin arttırır (12-14).

2.5. ESER ELEMENTLER

Karbon, hidrojen, oksijen ve azot dışındaki yirmi biyoelement, organizmada yer alma miktarları açısından "makromineraller" ve "eser elementler" olarak gruplandırılmıştır. Canlı organizmada son derece düşük miktarlarda bulunması nedeniyle "eser element" adını alan onüç biyoelementten demir, manganez, kobalt, bakır, çinko, molibden, vanadyum, krom ve kalay'ın metal olmalarına karşın, flor, silisyum, selenyum ve iyot ametal özelliktedir.

İnsan yaşamı için gereklilikleri kabul edilen, gerekli olması muhtemel ve toksik elementler resim2.1' de gösterilmektedir. Çizelgede gösterilen elementlerden yalnızca yedisinin hem biyokimyasal fonksiyonları hem de eksiklik belirtileri bilinmektedir. Bunlar; demir, çinko, bakır, kobalt (B12 vitamini olarak), iyot, molibden ve selenyumdur. (15).

Li	Be											B				F			
Na	Mg											Al	Si	P	S	Cl			
K	Ca		Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn			As	Se	Br			
Rb	Sr	Y			Mo					Ag	Cd		Sn			I			
	Ba								Pt	Au	Hg		Pb	Bi					

RESİM2.1 : İnsan yaşamı için gerekli, gerekli olması olası ve toksik elementler.

EE ve EKD ile ilgili çalışmalar 1980'lerde başlamıştır. Meltzer, Tanaka ve arkadaşları; içinde kalsiyum olmayan kardiyopleji uygulandığında, miyokardiyal çinko ve bakır seviyelerinin değişmediğini fakat serum seviyelerinin hemodilüsyona bağlı azaldığını saptamışlardır (16). Bundan sonraki dönemde EE ve KPB ile ilgili çalışmalar hız kazanmıştır. 1983 yılında Heller ve arkadaşlarının EKD ile koroner ve periferik kandaki magnezyum, kalsiyum ve çinko seviyelerinin karşılaştırılması çalışmasını (17), 1986 yılında Sjögren ve arkadaşlarının açık kalp cerrahisinde vücut sıvılarında bakır ve çinko değişimlerini inceledikleri çalışmasını (18), yine aynı yıl Fuhrer ve arkadaşlarının KPB sonrası eser element düzeylerini inceledikleri çalışmaları (19) takip etmiştir. Zamparelli ve arkadaşları yine 1986'da bakır ve çinko metabolizmasını açık kalp ameliyatı esnasında çalışmış ve plazmada azaldıklarını, eritrositte değişmediklerini ve miyokardda ise arttıklarını yayınlamışlardır (20). 1989'a gelindiğinde Zhao bakır ve çinkonun serum, plazma ve idrar seviyelerinin açık kalp cerrahisi ile ilişkilerini çalışmış ve pozitif bulgu olarak çinkonun ve bakırın plazmada düştüklerini aynı anda da idrarla atılmalarının arttığını yayınlamıştır (21). Fraser ve arkadaşları da kolesistektomi ile KPB arasında demir, bakır ve çinko'nun serum seviyelerini çalışarak aradaki farkların inflamasyon derecesine, seruloplazmin ve CRP ilişkisine ve sıvı replasmanı ile hemodilüsyona bağlamışlardır (22). Taggart ve arkadaşları 1990 yılında KPB için hipotermi'nin etkisini araştırdıkları çalışmalarında bakırın anti-inflamatuvar etkisinden ve EKD esnasında ortaya çıkan serbest radikaller üzerine olumlu etkisinden bahsetmiş ve

serumdaki demir ve çinko seviyelerinin cerrahi stres ile düşerek postoperatif dönemde yanlış düşük sonuç vererek hatalı tedaviye yol açabileceğini bildirmiştir (23). Antila ve arkadaşları da koroner baypas ameliyatı sonrası serum çinko ve demir seviyelerinin erken dönemde hemodilüsyona bağlı olarak düştüğünü ancak postoperatif 2. ayda bile halen düşük seviyelerde kaldığını bildirerek çinko ve bakırın aynı zamanda idrarla atılımının da arttığını belirtmiş ve demir ve çinko için postoperatif subklinik yetmezlik geliştiğini 1990 yılında yayımlamışlardır (24). Huan ve arkadaşları da 1998’de selenyum ve KPB üzerine çalışmışlar ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyon sırasında selenyumun serbest radikallere karşı hücre stabilizatörü olarak rol aldığını yayımlamışlardır (25). Al-Bader ve arkadaşları yine 1998’de KPB sonucu oluşan inflamatuvar yanıt ile bakır, çinko ve selenyumun değişimlerini incelemişler ve EKD esnasında çinko ve selenyum replasmanı yapılmasının faydalı olacağı kanısına varmışlardır. Aynı zamanda KPB zamanının 120 dakikadan uzun olmasının inflamatuvar yanıtta artma oluşturmadığını da tespit etmişlerdir (26). 1999’a gelindiğinde Huang ve arkadaşları preoperatif dönemde selenyum replasmanı yapılmasının KPB anında miyokardı serbest oksijen radikallerine karşı koruduğunu bildirmişlerdir (27). Çalışmalar böyle devam ederken 2009 yılında Melnikov ve arkadaşları açık kalp ameliyatına alınan çocuklarda serumdaki bakırın bir akut faz reaktanı olan seruloplazmin ile pozitif yönde körele olduğunu bildirmişlerdir (28). 2010 yılında ise Cabrera ve arkadaşları açık kalp ameliyatına alınan çocuk hastalarda çinko replasmanı yapmanın klinik öneminden bahsetmiş (29) ve 2011 yılında Stoppe ve arkadaşları selenyumun EKD anında olan akut enflamatuvar yanıt ile olan ilişkisini incelemiş ve düşük selenyum seviyelerinin postoperatif çoklu organ yetmezliği için bağımsız bir risk faktörü olduğunu yayımlamışlardır (30). Görüldüğü gibi esansiyel EE’lerden olan bakır, çinko ve selenyumun açık kalp cerrahisine alınan hastalar için önemi yadsınamaz öneme sahiptir. Bu literatür bilgileri ışığında bakır, selenyum ve çinkonun önemlerini inceleyelim.

2.5.1. Bakır (Cu)

Bakır, biyolojik sistemlerde hem 1+ hem de 2+ elektronik halde bulunmaktadır. Bu temel özellik sayesinde bakır içeren enzimler moleküler oksijen ile bağlanarak indirgenme – yükseltgenme reaksiyonlarında yer alırlar. Bakır elementi seruloplasmin, sitokrom c oksidaz, lizil oksidaz ve tirozinaz içeren birçok metaloenzimin en temel bileşenidir. Ayrıca bakır, demir metabolizmasında da önemli rol oynar. Bakır eksikliği demir absorpsiyonunu zayıflatır ve şiddetli bakır eksikliği anemi hastalığını beraberinde getirir. Plazma içerisinde bakır içeren bir protein olan seruloplasmin plazma transferrine bağlanmak suretiyle, ferroksidaz aktivitesine sahiptir ve bu sayede ferrous (2+ değerlikli) demiri ferric (3+ değerlikli) demire yükseltir. Vücuda beslenme yoluyla alınan bakır, bakır – albumin veya bakır – histidin kompleksleri halinde karaciğere taşınır ve orada depo edilir. Karaciğerden genellikle seruloplasmin olarak salınır. Seruloplasmin, plazma içindeki toplam bakır miktarının % 95’ ini bünyesinde barındırır. Karaciğerden salınan bakırın hücelere aktarımı çeşitli enzimler vasıtası ile olur. Organizmada bakırın taşınması işlevi seruplasmin, transkaprein, bakır – albumin ve bakır – aminoasitleri kompleksleri ile olur. Yetişkin bir insan vücudunda yaklaşık bakır miktarı 80 – 150 mg arasındadır. Dokulardaki konsantrasyonu 1,5 – 2,5 µg/g düzeyindedir. Temel depolama görevini üstlenen karaciğerde ise yaklaşık 30 – 50 µg/g kadardır. Yüksek miktarları barındıran diğer dokular ise kalp, beyin ve böbrektir. Kas ve kemik dokularında daha düşük düzeylerde olmasına rağmen bu yapıların geniş kütlelerinden dolayı toplam bakır içeriğinin % 50’ sini içerirler. Tavsiye edilen, güvenli ve yeterli alım günde 1,5 – 3,0 mg olarak belirtilmektedir. Bakır elementi eksikliğinde Menkes’ sendromu ve Wilson hastalığı sıkça görülürken yüksek dozlarda ise toksik etki gözlenmektedir.

2.5.2. Çinko (Zn)

Vücutta demirden sonra en yüksek miktarda bulunan elementtir ve 70 kg'lık bir yetişkin vücudunda 1,4 – 2,3 g arasında bulunur. Çinko, özellikle prostat, sperma, karaciğer, böbrek, retina, kemik, kas gibi dokularda ve vücut sıvılarında zengin içeriklidir. Eritrositlerdeki çinko içeriği plazmaya nazaran yaklaşık 10 kat daha fazladır. Bunun sebebi karbonik anhidraz gibi çinko içeren enzimlerin varlığıdır. Biyolojik sistemlerde çinko yalnızca 2+ değerliğinde bulunur. Çinko biyolojik indirgenme ve yükseltgenme fonksiyonlarına katılamaz. Çinko, organizmadaki yaklaşık 300 enzim için vazgeçilmez bir bileşendir. İnsan metabolizmasında çinko içeren önemli metaloenzimler; karbonik anhidraz, alkalın fosfataz, RNA ve DNA polimeraz, timidin kinaz, karbosi peptidaz ve alkol dehidrogenaz olarak sayılabilir. Çinko ayrıca protein sentezinde, genlerin yapısal ve enzimatik bazı reaksiyonlarında önemli rol oynar. Çinko, kanın yapısında % 60 – 70 oranında albumin ile % 30 – 40 oranında γ_2 – makroglobulin ile, küçük bir miktarı da transferrin ve serbest aminoasitler ile taşınır.

2.5.3. Selenyum (Se)

Selenyum, glutatyon peroksidaz ve iyodatironin deiyodinaz'ların bir bileşenidir. Selenyum, dokularda genellikle selenosistein ve selenometiyonin olmak üzere iki formda bulunur. Selenometiyonin, vücut içinde sentezlenemez ve beslenme yolu ile alınır. Organizmada selenosistein; glutatyon peroksidaz, iyodatironin deiyodinaz, selenoprotein P, selenoprotein W ve tiyoredoksin redüktaz gibi selenoproteinlerin yapısında bulunur. Selenyum, organizmayı oksidan basıncından korur ve tiroid hormonlarının metabolizmasında ve sentezinde görev alır. Glutatyon peroksidaz; hidrojen peroksit, fosfolipit hidroperoksitler ve diğer serbest hidroperoksitlerin bozunmasında katalizör görevi görür. Eritrosit glutatyon peroksidaz molekülü içerisinde selenosistein formunda dört adet selenyum atomu barındırır (31,32).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi ve Ameliyat Öncesi Özellikler

Çalışma öncesinde İstanbul Üniversitesi Kardiyoloji Enstitüsü bünyesinde yer alan etik kuruldan 03.07.2011 tarihinde gerekli olan izinler alındı. İstanbul Üniversitesi, Kardiyoloji Enstitüsü, Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı ve Acıbadem Üniversitesi Bakırköy Acıbadem Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi kliniklerinde, elektif olarak konjenital kalp hastalığı nedeniyle açık kalp ameliyatına alınmak üzere başvuran ilk 20 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışılacak hasta grubunu homojenize edebilmek için aşağıdaki özellikleri taşıyan hastalar çalışma dışı bırakıldı:

- 1-Acil şartlarda operasyona alınanlar,
- 2-Reoperasyona alınan hastalar,
- 3-Median sternotomi dışında insizyon ile opere edilen hastalar,
- 4- 1 yaş altı ve 12'nin üzerinde olan hastalar.

Çalışmaya katılmak için gönüllü olan ve hasta değerlendirme formu doldurulan hastalardan, ameliyat hazırlıkları için alınan kan örneklerine ek olarak lacivert kapaklı eser element tüpüne (BD Vacutainer® Plastic Sodium EDTA with Royal Blue BD Hemograd™ Closure, 368381 K2EDTA 6x13x100, Becton Dickinson Company, ABD) de 6 mL kan örneği alınarak plazma ve eritrosit elde edilmesi için laboratuvara gönderildi. Ameliyat sırasında, sağ atriyum açılırken ve kapatılırken atriyotomi insizyonu-sütür hattından alınan 3 mm³ büyüklüğündeki atriyum dokusu örnekleri asitten geçirilerek eser elementlerden arındırılan epandorflar içinde -80⁰ C'de saklandı. Ekstrakorporeal dolaşım sonunda alınan kan örneği plazma ve eritrosit elde edilmesi için laboratuvara gönderildi. Hastanın rutin servis takibi sırasında 1.hafta kontrol kanı örneği plazma ve eritrosit elde edilmesi için laboratuvara gönderildi. Alınan plazma, eritrosit ve doku örnekleri uygun tüplerde, kronolojik sıraya göre

numaralandırılarak eser element düzeylerinin ölçümü için analiz edilecekleri güne kadar -80° C'de saklandı.

Alınan kan örneklerinden, eser element çalışmaları için laboratuvarında aynı gün plazma ve eritrosit süspansiyonu elde edildi. Bu amaçla, tam kan örnekleri 5000 rpm'de 8 dk santrifüj edildi. Üst fazda yer alan plazma asitten geçirilerek eser elementlerden arındırılmış ependorflara alındı. Alt fazda kalan eritrositlerin 10 μ L'si % 0.9'luk NaCl çözeltisinde süspande edilerek hemoglobin düzeyi 24 parametrelili otomatik kan sayımı cihazında (ABX Pentra 80, Horiba ABX Products, Japonya) çalışıldı. Geri kalan eritrositler % 0.9'luk NaCl çözeltisi ile 3 kez yıkanarak plazmadan arındırıldıktan sonra bidistile su ile hipotonik şoka uğratarak patlatıldı. Daha sonra, tam lizizi sağlamak için eritrosit lizatları -80° C'de 4 dk bekletilerek soğuk-şoklama yöntemi uygulandı. Elde edilen lizatlar 5000 rpm'de 4 dk santrifüj edildi. Süpernatantlar, eser element düzeylerinin ölçümü için analiz edilecekleri güne kadar -80° C'de saklandı. Atriyum dokusundan alınan parçalar tartıldıktan sonra 1:10 (w/V) oranında PBS (Fosfat tamponu: pH=7.2-7.4. NaCl 8.79gr, KH_2PO_4 0.272gr, NaHPO_4 1.135gr, 1000cc deiyonize suda çözüldü.) eklenerek $+4^{\circ}$ C'de homojenize edildi. %10'lu doku homojenatları hazırlandı. Bu homojenatlar 3500 devirde 10 dak. santrifüj edilerek süpernatantları alındı ve ölçüme hazırlandı. Her bir örnekten alınan dokularının üzerine, dereceli ve ısıya dayanıklı cam tüplerde 2.5ml %65 'lik HNO_3 (Nitrik asit) ilave edildi. Bir saat oda ısısında, iki saat $100-120^{\circ}\text{C}$ sıcaklıktaki etüvde doku örnekleri erimeye bırakıldı. Etüvden çıkarılan örnekler oda ısısında soğutulduktan sonra üzerine 0.5ml %65 'lik HClO_4 (Perklorik asit) ilave edilerek $150-180^{\circ}\text{C}$ sıcaklıktaki etüvde iki saat tutularak yağ yakma yapıldı. Etüvden çıkarılan örnekler soğuduktan sonra üzerine kör çözelti ilave edilip karıştırılarak element ölçümüne hazır hale getirildi.

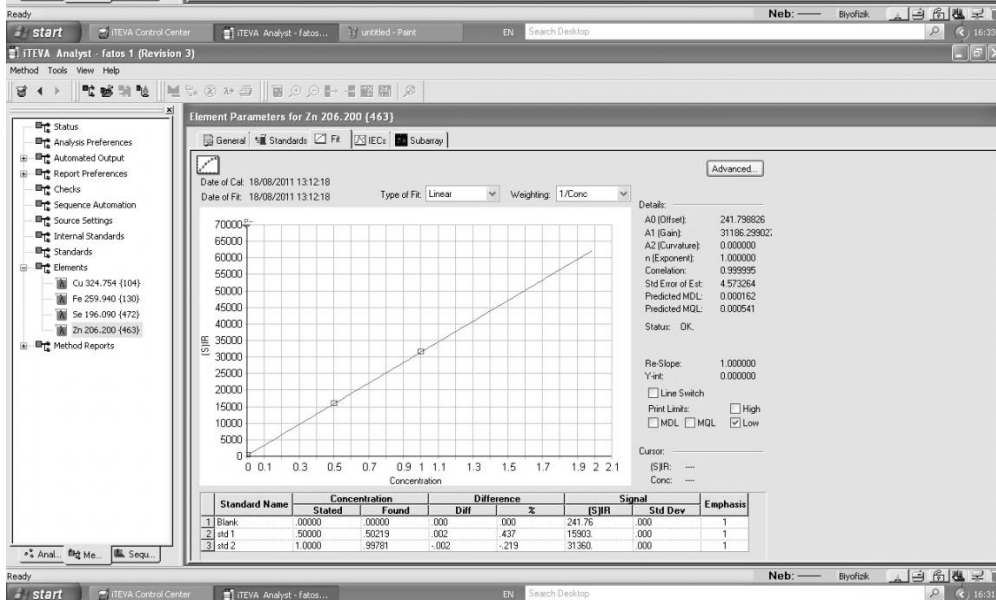
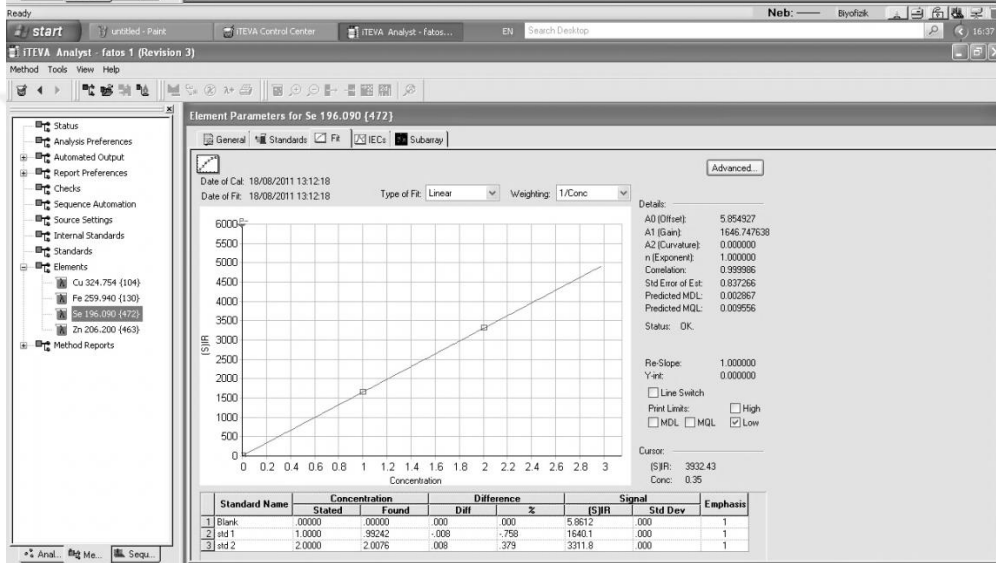
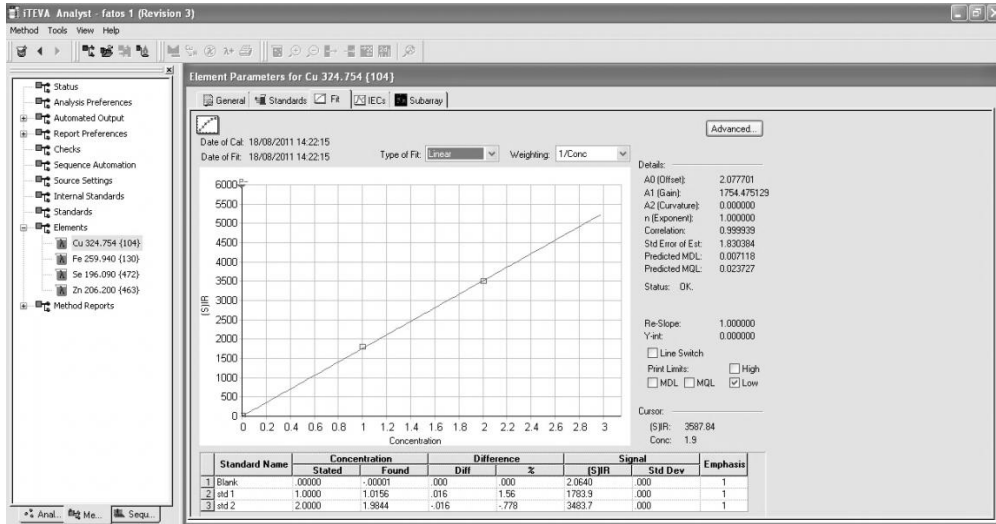
Çalışmaya katılması hedeflenen hasta sayısına ulaşıldıktan ve tüm hasta örnekleri elde edildikten sonra, örnekler soğuk zincir kurallarına uygun olarak İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi

Biyofizik Anabilim Dalına götürüldü. Burada örneklerin selenyum, bakır ve çinko düzeyleri ICP-OES (Thermo ICAP 6000, Thermo Fisher Scientific Inc., ABD) cihazı ile tayin edildi.

Hastalardan alınan örnekler, preoperatif (örnek1), pompa sonundaki (örnek2) ve 1.hafta (örnek3) kan örneklerinden plazma (P) ve eritrosit içi (E) sıvıların sonuçları ile pompa başındaki (örnek4) ve sonundaki (örnek5) atriyum dokusu örneklerinin sonuçları olarak ayrılarak, bakır (Cu), selenyum (Se) ve çinko (Zn) değerleri ayrı ayrı ölçülerek not edildi.

Ayrıca eritrosit içi sıvı çalışmasında, sonuçlar arasında standardizasyon için hemoglobin değeri ölçülerek her hemoglobin başına düşen eser element miktarı hesaplanarak kayıt edildi. Benzer durum doku çalışmasında da dikkate alınarak dokular hassas tartı ile tartıldı ve ölçülen eser element miktarları gram doku başına hesaplanarak kayıt edildi.

Örneklerin ölçümleri sıcaklık-nem gibi hava şartları ve cihaz kalibrasyonu gibi nedenlerden etkilenmemesi için aynı gün ve aynı kalibrasyonla yapıldı. Her element için ayrı kalibrasyon sonuçları resim1’de gösterilmektedir.



RESİM3.1.1 : Cu, Se, Zn için kalibrasyon grafikleri

3.2. Perioperatif Protokol

Tüm hastalarda anestezi indüksiyonu için 0,1 mg/kg midazolan, 10-15 µg/kg fentanyl, 0,1 mg/kg vecuronyum kullanıldı. Anestezi idamesi ise 100 µg/kg fentanyl infüzyonu, kardiyopulmoner baypasa girişte ve çıkışta 0,05 mg/kg pancuronyum bromid ile sağlandı (33). Göğüs median sternotomi ile açıldı. Total timektomi uygulandıktan sonra 4 mg/kg ilk sistemik heparinizasyonun ardından aortik ve bikaval kanülasyon ile kardiyopulmoner baypasa (KPB) geçildi. Hastalarda kaplamasız EKD (BIÇAKÇILAR- Bıçakçılar Tıbbi Cihazlar Sanayi ve Tic. A.Ş., İstanbul) sistemleri kullanıldı. Tüm hastalarda roller pompa kullanıldı. Nazofaringeal ısı 28° C olacak şekilde sistemik hipotermi uygulandı. Hematokrit seviyesi % 25 - 26 olacak şekilde hemodilüsyon sağlandı. Total debi 2,2 – 2,6 L/dk düzeyinde ve perfüzyon basıncı ise 50-60 mmHg de tutuldu. Myokard korunması potasyumlu soğuk kan kardiyoplejisi ile sağlandı. Kardiyopleji, aort kökünden antegrad yolla verildi. Buzlu serumla topikal soğutma ile birlikte her 20 dakikada bir kardiyopleji tekrar edildi (33). Cerrahi işlem bitiminde aortik krosklemp kaldırıldı ve hasta ısıtıldı. Pompa çıkışında hastalara nitrogliserin gibi bir vazodilatör yanında yeterli hemodinamik stabiliteyi sağlamak amacıyla ihtiyacına göre inotropik ilaç (dopamin, dobutamin, adrenalin) perfüzyonları başlandı. Heparin etkisi, 100 Ü'ye 1 mg olacak şekilde protaminle nötralize edildi. Standart kanama kontrolünden sonra göğüs tüpleri ve geçici pacemaker elektrotları yerleştirildi. Sternum çelik teller yardımıyla yaklaştırıldı. Cilt altı ve cilt usulüne uygun olarak kapatıldı (34).

Hastaların sefalosporin (80-100 mg/kg sefazolin sodyum, günde 3 kez) antibiyotik profilaksisine operasyonun hemen başlangıcında başlandı ve 1 hafta süreyle devam edildi. Hastalara yoğun bakım süresince hematokrit değerleri 30'un altında ise kan transfüzyonu yapıldı.

3.3.İndüktif Eşleşmiş Plazma-Optik Emisyon Spektroskopisi (ICP-OES)

ICP-OES, birçok elementin aynı anda nicel tayininde kullanılan analitik metotlardan birisidir (35). Düşük derişim seviyelerinin tayininde başarılı bir analitik yöntemdir. ICP kaynağı, argon gibi inert gazlardan yüksek enerjili ve yüksek frekanslı iyonlaşmış bir plazmayı üretir. Bir numune plazmanın merkezine enjekte edildiğinde, 10000 K sıcaklıktaki plazma, numunedeki elementlerin ayrışma, atomlaşma ve uyarılma işlemlerinin gerçekleşmesini sağlar. Bu olaylar, çalışılan elementlerin kendilerine özgü frekansta ışığı yayması ile sonuçlanır. Bu ışık şiddeti, numune içerisindeki elementlerin derişimi ile doğru orantılıdır ve bir emisyon spektrometresi ile ölçülür. Spektrometre özgün frekansları farklı dalga boylarına ayırabilme ve nicel sonuç alabilmeyi sağlar.

ICP-OES' in bazı avantajları; Geniş doğrusal çalışma aralığı, Düşük gözlenebilme sınırı, Kimyasal girişimin olmaması, Elementler arası en düşük etki, Oldukça iyi kesinlik ve doğruluk.

Sıvı örneklerin kullanımında çoğunlukla sisleştirme yöntemi kullanılır. Metotta sıvının girişi, uyarılma kaynağına aerosol halinde gönderilmesiyle sağlanır. Sisleştirme teknikleri basittir, güvenilir ve bağıl olarak ucuzdur. Dezavantajı ise yavaş oluşu, girişimlerin oluşması ve %99,5 oranına kadar numunenin atık olmasıdır. Sisleştirici sistemleri şunlardır: Pnömatik Sisleştiriciler, Eş merkezli Sisleştiriciler, Çapraz Akış Sisleştiriciler, Babington Sisleştirici, Ultrasonik Sisleştiriciler, Elektrotermal Buharlaşma (36,37).

3.4.İstatistiksel Analiz

İstatistikler, Toshiba Satellite A200-1AH (Toshiba Europa GMBH, Japonya) bilgisayarda Windows Vista™ Home Premium with Service Pack 2 (Microsoft, ABD) işletim sistemi altında SPSS for Windows v15.0.0 (IBM Corporation, ABD) istatistik paket programı kullanılarak yapıldı.

Elde edilen verilerden sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları <29 örneklem olduğundan Shapiro - Wilks testi ile kontrol edildi. Normal dağılıma uyanlar paired - T test, uymayanlar Wilcoxon testi ve Friedman testi kullanılarak analiz edildi. “p” değeri anlamlılık sınırı $p < 0,05$ olarak kabul edildi. Friedman testi ile anlamlı bulunan değişkenlerin Post Hoc testleri, Bonferroni düzeltmesi yapıldıktan sonra ($p < 0,0167$) Wilcoxon testi ile incelendi.



4.BULGULAR

Örnekler, 1 ve 12 yaş arası konjenital kalp hastalığı nedeniyle median sternotomi ile ve ilk defa opere olan açık kalp ameliyatına alınmış 20 hastadan alındı. Hastaların 13'ü erkek ve 7'si kadındı. Ortalama yaş $3,95 \pm 3,6$ (1-12:2,5) ve hastaların 8 tanesi ventriküler septal defekt (VSD), 8 tanesi fallot tetralojisi (TOF), 4 tanesi de total anormal pulmoner venöz dönüş anomali (TAPVD) tanılarını almışlardı. Ortalama Xklemp zamanı 72 dakika ± 24 (38-115:67) ve total bypass zamanı 102 dakika ± 30 (60-160:97,5) olarak bulundu. Hastaların genel durumları tablo4.1'de görülmektedir.

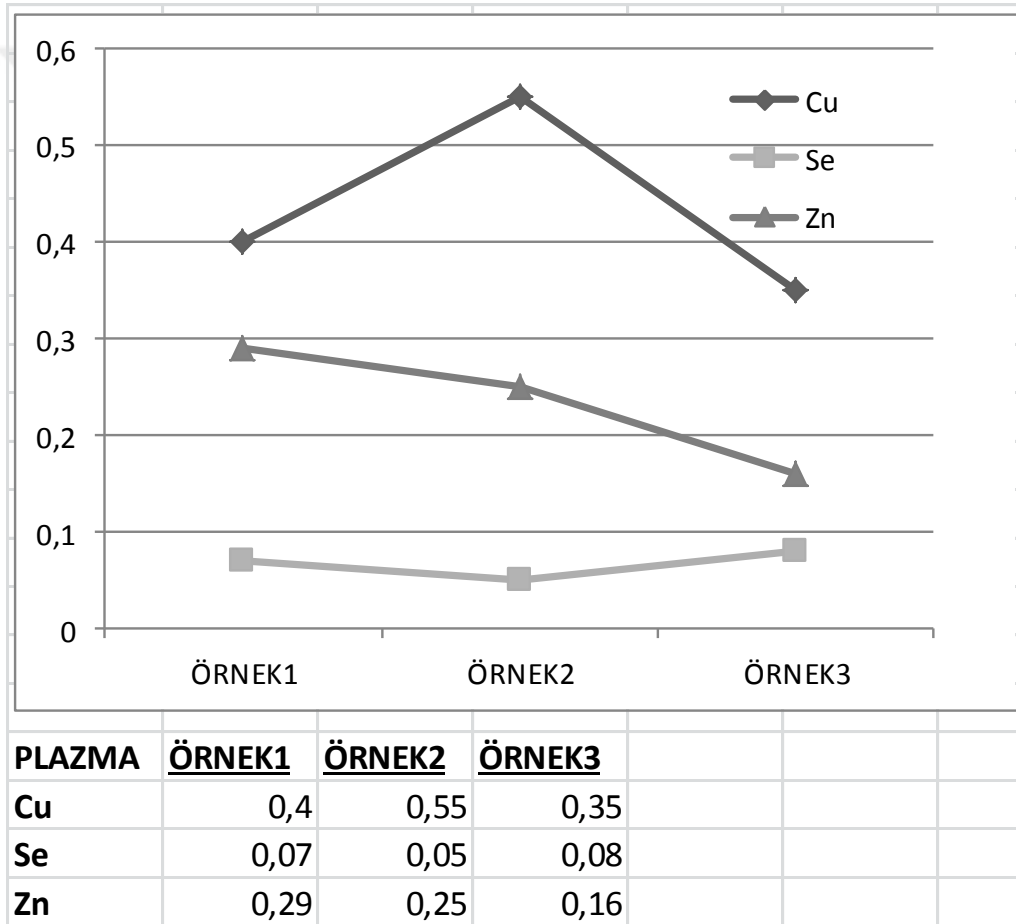
TABLO4.1 : Hastaların Genel Durumları

GENEL DURUMLARI	
YAŞ	3,95 (1-2,5-12) $\pm 3,63$
CİNS	13 E 7 K
XKLEMP	72 (38-67-115) $\pm 24,09$
BYPASS	101,95 (60-97,5-160) $\pm 30,17$
VSD	N (8)
TOF	N (8)
TAPVD	N (4)

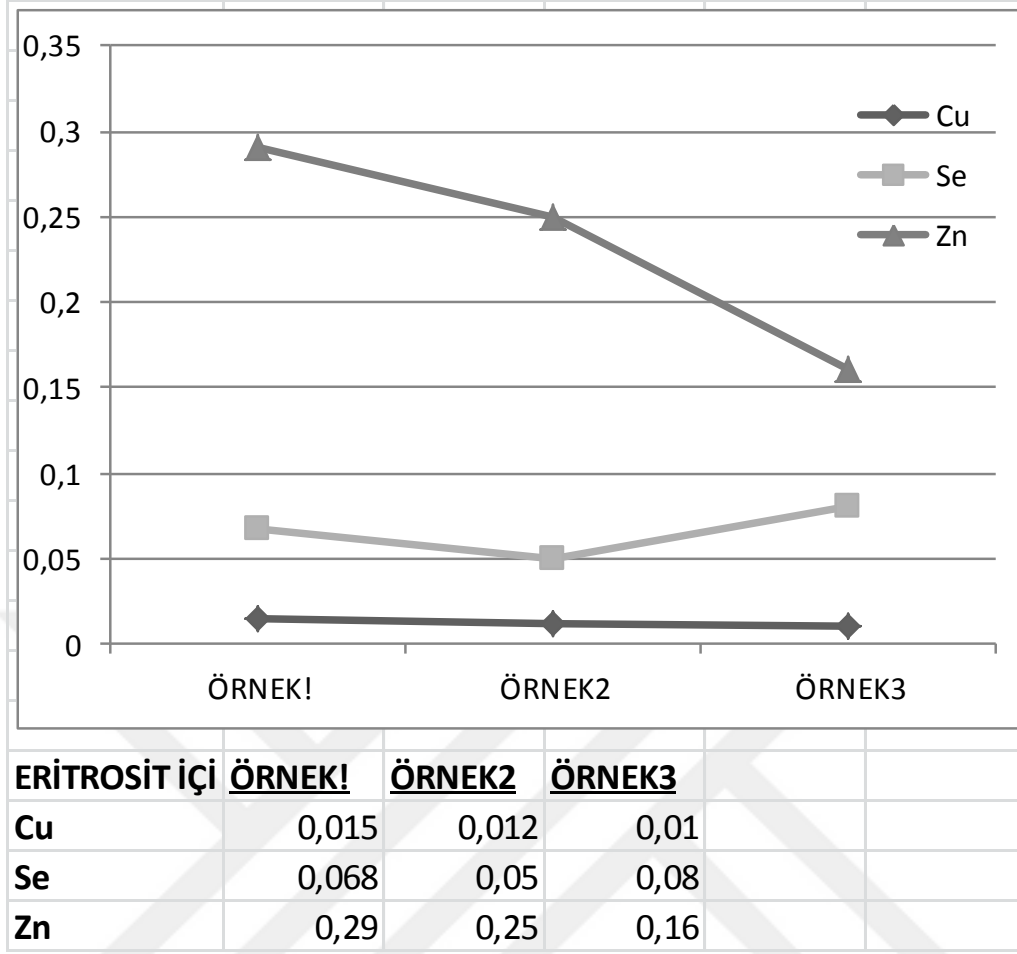
TABLO4.2 : Örneklere göre Eser Element Ölçümleri

PLAZMA	Cu	Se	Zn
ÖRNEK1	0,40 (0,1-0,24-0,87) $\pm 0,3$	0,068 (0,01-0,05-0,27) $\pm 0,06$	0,29 (0,03-0,18-0,81) $\pm 0,25$
ÖRNEK2	0,55 (0,06-0,63-0,98) $\pm 0,26$	0,05 (0,02-0,03-0,12) $\pm 0,03$	0,25 (0,02-0,12-0,81) $\pm 0,25$
ÖRNEK3	0,35 (0,11-0,28-0,78) $\pm 0,22$	0,08 (0,03-0,06-0,18) $\pm 0,05$	0,16 (0,02-0,16-0,39) $\pm 0,11$
p DEĞERİ	0,44	0,027	0,058
ERİTROSİT İÇİ			
ÖRNEK1	0,015 (0,003-0,013-0,07) $\pm 0,013$	0,003 (0,0005-0,002-0,02) $\pm 0,004$	0,14 (0,006-0,15-0,28) $\pm 0,077$
ÖRNEK2	0,012 (0,004-0,012-0,02) $\pm 0,044$	0,002 (0,0001-0,0018-0,0065) $\pm 0,0019$	0,13 (0,01-0,12-0,32) $\pm 0,086$
ÖRNEK3	0,01 (0,003-0,012-0,017) $\pm 0,004$	0,0034 (0,0005-0,0019-0,026) $\pm 0,0055$	0,24 (0,12-0,24-0,34) $\pm 0,06$
p DEĞERİ	0,45	0,116	0,0001
DOKU			
ÖRNEK4	3,44 (0,3-2-10,63) $\pm 3,29$	2,14 (0,27-1,16-7,53) $\pm 2,1$	30,07 (1,19-20,47-91,86) $\pm 30,2$
ÖRNEK5	8,04 (0,71-2,44-53,57) $\pm 14,41$	2,54 (0,07-1,49-8,92) $\pm 2,7$	51,7 (1,63-21,96-375) $\pm 84,67$
p DEĞERİ	0,502	0,91	0,654

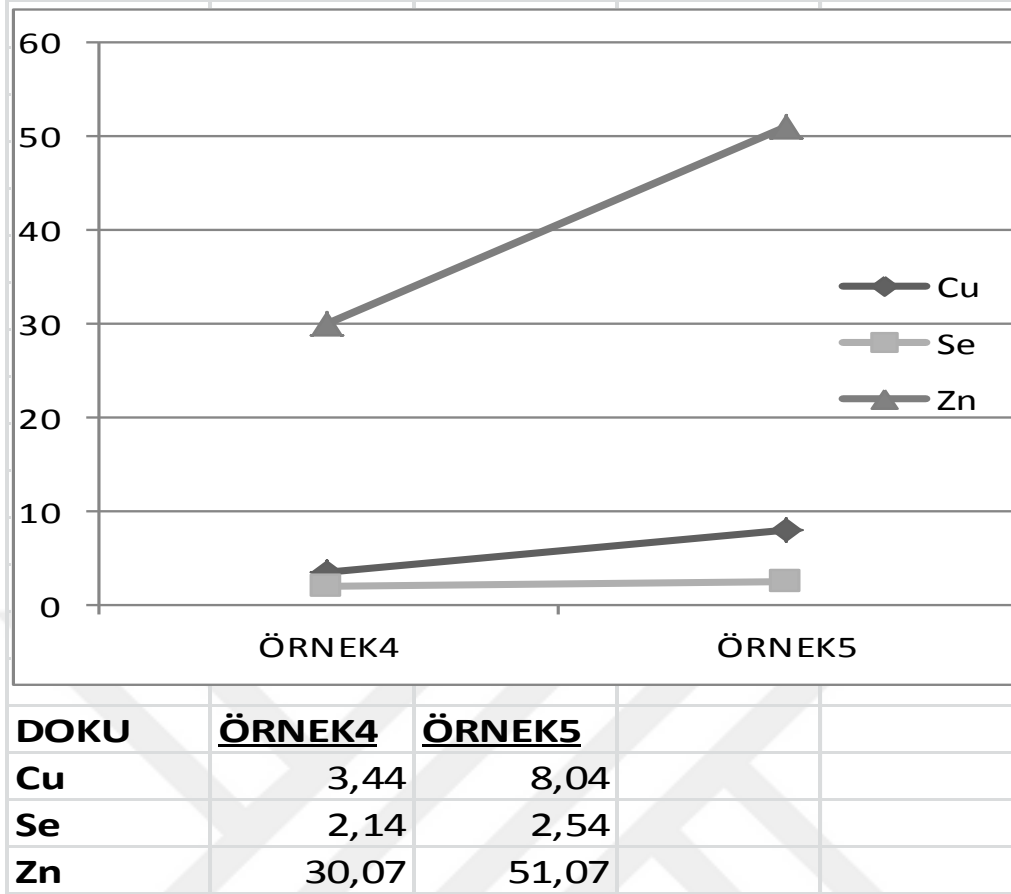
Bu ölçümlere (tablo4.2) göre bakır için plazmadaki değişiklikler anlamsız bulundu. Aynı şekilde çinko için de anlamsız bulunurken selenyumdaki değişiklikler ($p=0,027$) istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Eritrosit içi EE ölçümlerine bakılınca bakır ve selenyumdaki değişimler anlamsız bulunurken eritrosit içi çinko değişimi çok anlamlı ($p=0,0001$) bulundu. Doku numunelerinin karşılaştırmalarında tüm EE seviyelerinin değişimleri anlamsız olarak değerlendirildi.



GRAFİK4.1 : Plazmadaki Cu, Se ve Zn Değerlerinin Örneklem Zamanına göre Değişimi



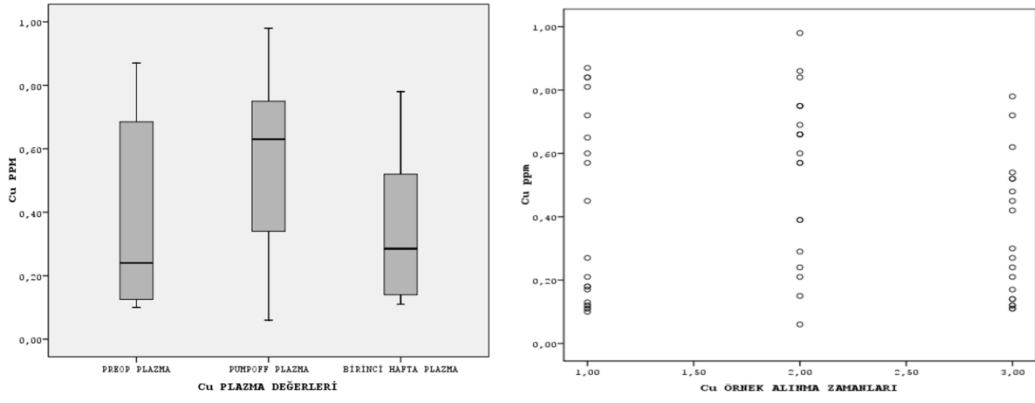
GRAFİK4.2 : Eritrosit İçi Cu, Se ve Zn Değerlerinin Örnekleme Zamanına göre Değişimi



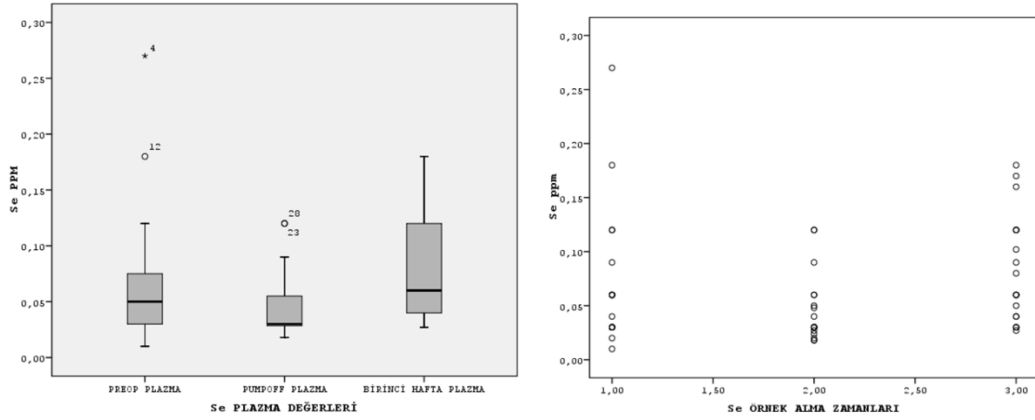
GRAFİK4.3 : Dokudaki Cu, Se ve Zn Değerlerinin Örneklem Zamanına göre Değişimi

Görüldüğü gibi eser element seviyelerinin değişimi söz konusu olmakla beraber istatistiksel anlamlılığı bulunmamaktadır. Bunun sebebi hastalardaki eser element seviyelerinin aynı düzeyde olmayışıdır. İlk ölçümlerde bile oldukça dağılmış sonuçların elde edildiği aşağıdaki grafiklerde (4.4-4.12) görülmektedir. Örneklerin bu şekilde dağınık yerleşmiş olması, uçlarda sonuçların varlığı nedeniyledir.

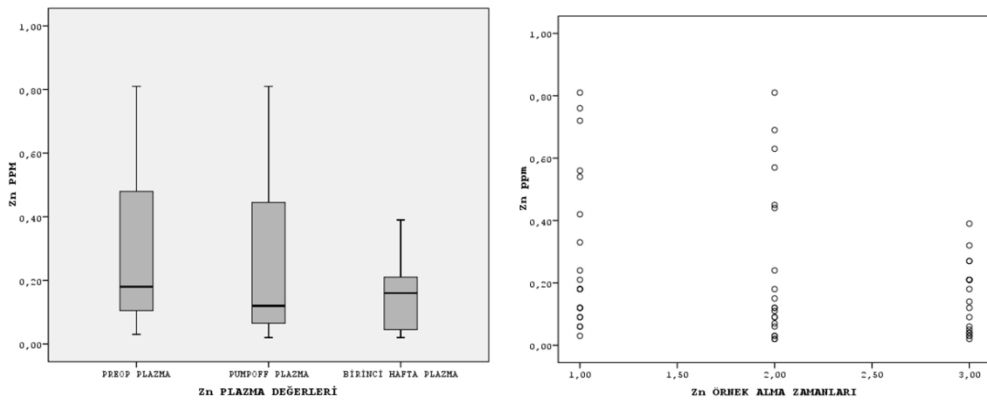
Bu grafiklerde en üst ve en alttaki değerler aşırı uç değerleri göstermekte, ince sınır çizgileri uç olmayan en yüksek ve en düşük değerleri ve kutucuk da %25 ile %75 arasında olan kısmını göstermektedir. Ortadaki çizgi ise ortanca değeri işaret etmektedir.



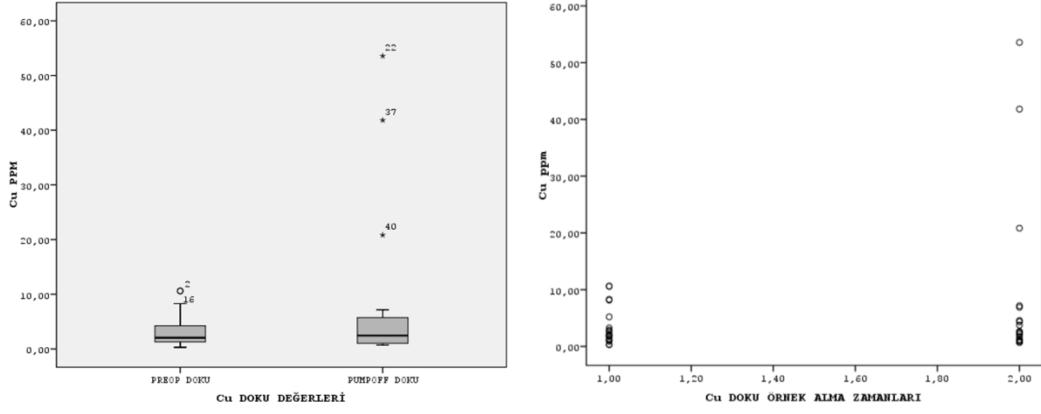
GRAFİK4.4a,b: Plazma Cu için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı



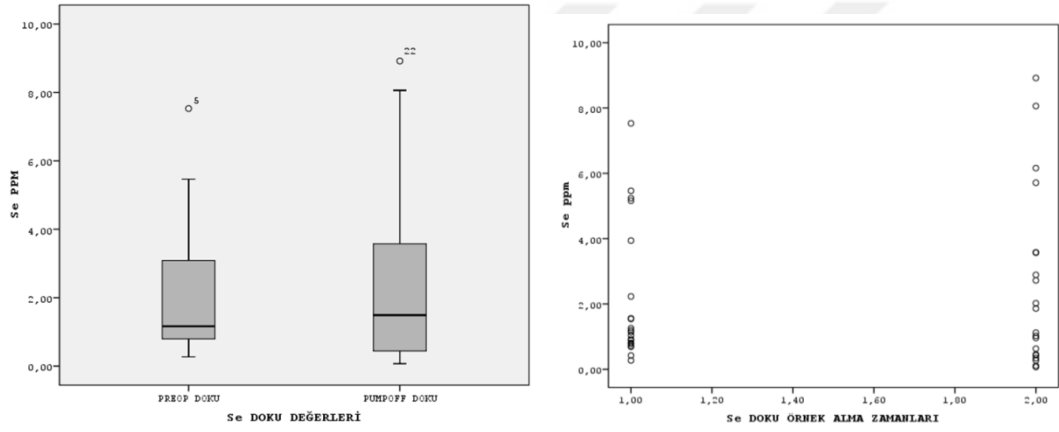
GRAFİK4.5a,b: Plazma Se için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı



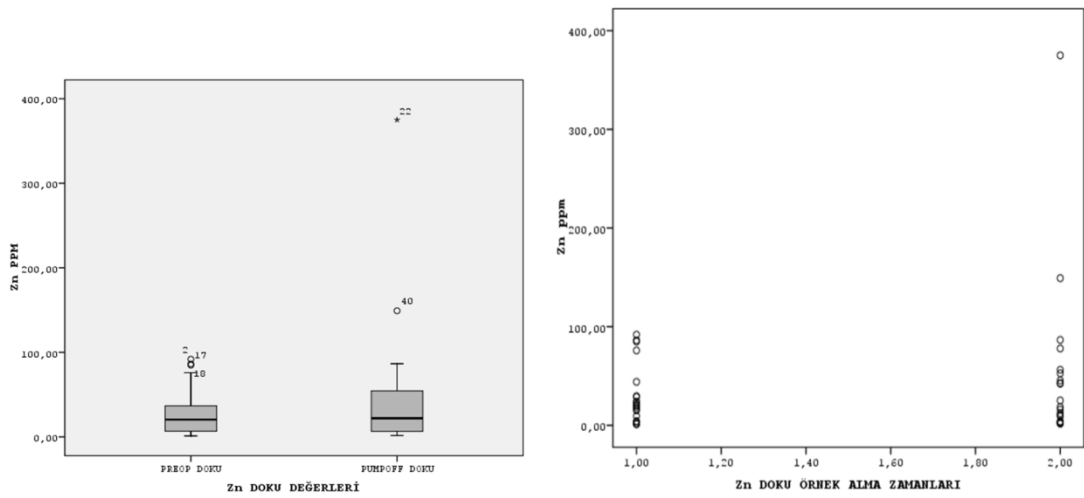
GRAFİK4.6a,b: Plazma Zn için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı



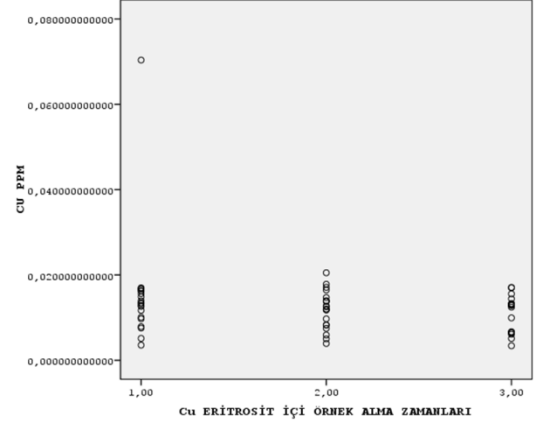
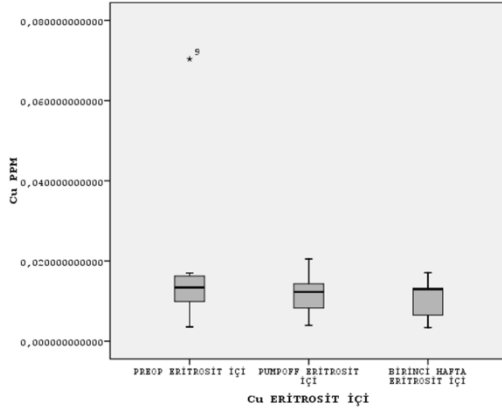
GRAFİK4.7a,b: Doku Cu için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı



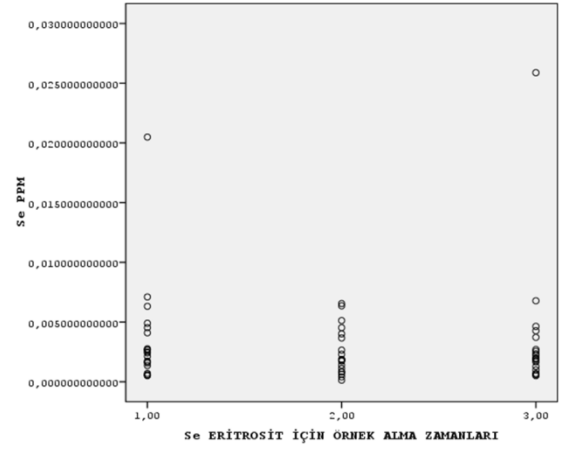
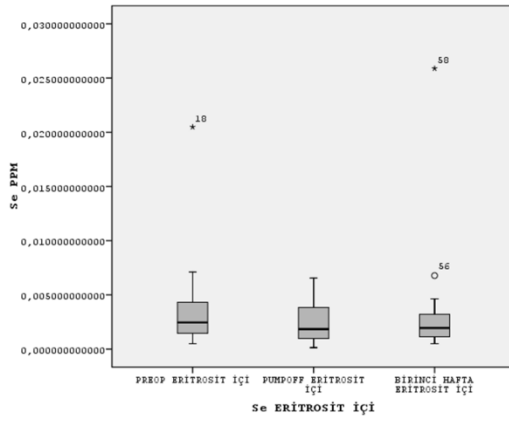
GRAFİK4.8a,b: Doku Se için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı



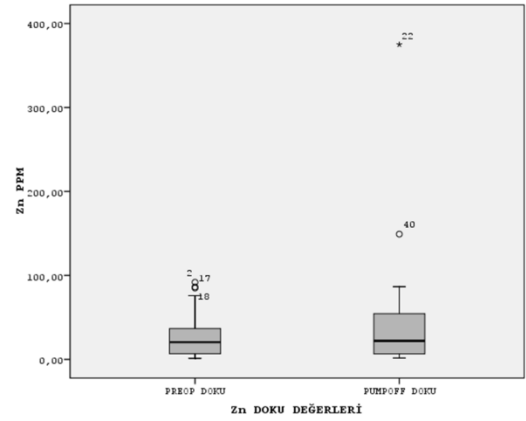
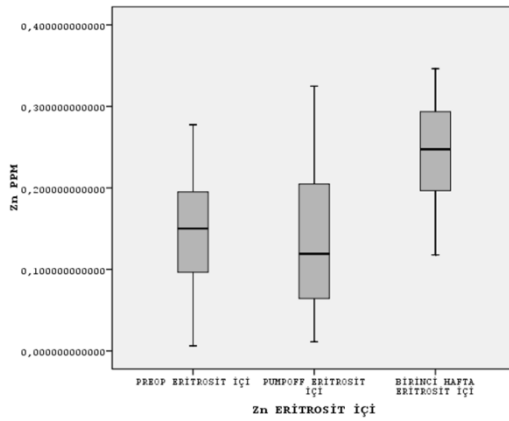
GRAFİK4.9a,b: Doku Zn için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı



GRAFİK4.10a,b: Eritrosit içi Cu için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı



GRAFİK4.11a,b: Eritrosit içi Se için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı



GRAFİK4.12a,b: Eritrosit içi Zn için Örnek Alma Zamanına göre Sonuçların Dağılımı

Bu şekilde uç değerlerin varlığı nedeniyle çalışma grubu alt gruplara ayrıldı. Hastalar tanılarına göre VSD (n=8), TOF (n=8) ve TAPVD (n=4) alt gruplara ayrıldılar. Bu şekilde eser elementlerin değişimlerinin, hastalıklarla ilişkisi olup olmadığına bakıldı. Hastalıklara göre demografik veriler ve xklemp-bypass zamanları tablo4.3’de görülmektedir.

TABLO4.3 : Hastalıklara göre Demografik Veriler

HASTALIKLARA GÖRE DEMOGRAFİK VERİLER				
	YAŞ	CİNS	XKLEMP	BYPASS
VSD n(8)	4(1-12) ₊₅	5 E 3 K	48,63(38-55) _{+5,75}	75,13(60-90) _{+9,94}
TOF n(8)	4,5(2-10) _{+2,9}	6 E 2 K	77(63-89) _{+9,98}	103,5(89-112) _{+8,26}
TAPVD n(4)	2,75(1-5) _{+1,7}	2 E 2 K	108,75(100-115) _{+6,3}	152,50(145-160) _{+6,45}

Alınan doku numunelerinde EKD başında alınan örnek4 ile EKD sonunda alınan örnek5 arasında sadece TOF hastalarında ve sadece selenyum değişimi azalma yönünde istatistiksel olarak anlamlı (p=0,012) bulundu. Diğer tüm parametrelerin anlamsız olduğu tablo4.4’de görülmektedir.

TABLO4.4 : Doku Numunelerinde Hastalıklara göre Eser Element Değişimleri

ATRİYUM DOKUSU		Cu	Se	Zn
VSD	ÖRNEK4	4,7(0,99-10,63) _{+4,31}	2,09(0,27-5,47) _{+2,06}	40,01(1,56-91,86) _{+37,67}
N 8	ÖRNEK5	9,24(0,71-53,57) _{+18,02}	3,84(0,34-8,92) _{+3,41}	60,96(3-375) _{+127,57}
	p DEĞERİ	0,779	0,123	0,401
TOF	ÖRNEK4	2,71(0,30-8,29) _{+2,76}	2,81(0,42-7,53) _{+2,5}	21,13(1,19-84,93) _{+28,29}
N 8	ÖRNEK5	7,77(0,77-41,82) _{+13,92}	1,57(0,07-5,71) _{+2,07}	27,09(1,63-56,28) _{+24,2}
	p DEĞERİ	0,093	0,012	0,674
TAPVD	ÖRNEK4	2,39(1,72-3,24) _{+0,65}	0,88(0,69-1,14) _{+0,19}	28,09(20,94-44,08) _{+10,73}
N 4	ÖRNEK5	6,15(0,98-20,83) _{+9,79}	1,88(0,96-3,58) _{+1,2}	82,39(16,01-149,16) _{+54,47}
	p DEĞERİ	0,715	0,068	0,144

Eritrosit içi sıvı numuneleri incelendiğinde ise tüm hastalıklarda kendi aralarında çinko seviyelerindeki değişiklikler (VSD p=0.034 / TOF p=0,01 / TAPVD p=0,05) anlamlı bulundu. İlgili veriler tablo4.5’de gösterilmiştir.

TABLO4.5 : Eritrosit içi Sıvı Numunelerinin Eser Element Seviye Değişimleri

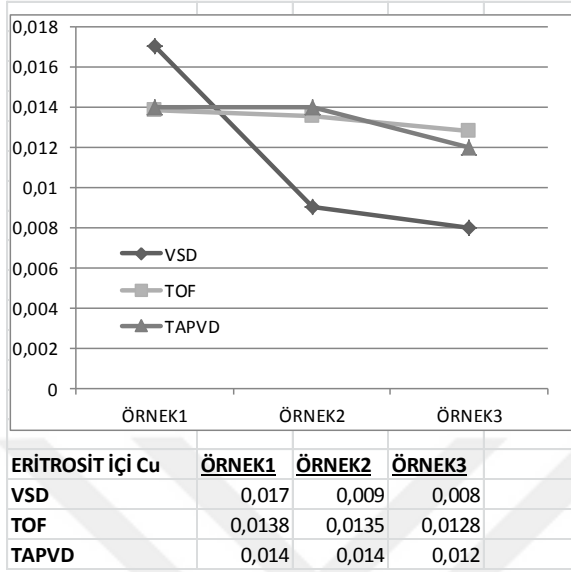
ERİTROSİT İÇİ		Cu	Se	Zn
VSD	ÖRNEK1	0,017(0,0036-0,0704) \pm 0,0217	0,005(0,0007-0,0205) \pm 0,0065	0,137(0,015-0,26) \pm 0,078
N 8	ÖRNEK2	0,009(0,0039-0,0139) \pm 0,0389	0,002(0,0001-0,0065) \pm 0,0024	0,139(0,022-0,235) \pm 0,078
	ÖRNEK3	0,008(0,0034-0,0131) \pm 0,0038	0,005(0,0006-0,0259) \pm 0,0086	0,23(0,118-0,305) \pm 0,072
	p DEĞERİ	0,607	0,417	0,034
TOF	ÖRNEK1	0,0138(0,0097-0,017) \pm 0,003	0,0023(0,0005-0,0049) \pm 0,0016	0,133(0,006-0,203) \pm 0,06
N 8	ÖRNEK2	0,0135(0,0075-0,0205) \pm 0,004	0,0023(0,0004-0,0051) \pm 0,0016	0,108(0,011-0,214) \pm 0,07
	ÖRNEK3	0,0128(0,0064-0,0171) \pm 0,003	0,0025(0,0007-0,0046) \pm 0,0013	0,225(0,159-0,292) \pm 0,04
	p DEĞERİ	0,607	0,687	0,01
TAPVD	ÖRNEK1	0,014(0,0079-0,0167) \pm 0,004	0,0025(0,0006-0,0041) \pm 0,014	0,174(0,0153-0,277) \pm 0,114
N 4	ÖRNEK2	0,014(0,0118-0,0171) \pm 0,002	0,0027(0,0006-0,004) \pm 0,0015	0,173(0,071-0,324) \pm 0,123
	ÖRNEK3	0,012(0,006-0,0156) \pm 0,004	0,0021(0,0005-0,0037) \pm 0,0013	0,291(0,244-0,346) \pm 0,048
	p DEĞERİ	0,368	0,174	0,05

Plazma numunelerine bakıldığında ise VSD hasta grubunda selenyum seviyelerindeki değişiklik anlamlı (p=0,015) bulunmuş ancak diğer değerler istatistiksel olarak anlamlandırılmamıştır. Durum tablo4.6’da görülmektedir.

TABLO4.6 : Plazma Numunelerinin Eser Element Seviye Değişimleri

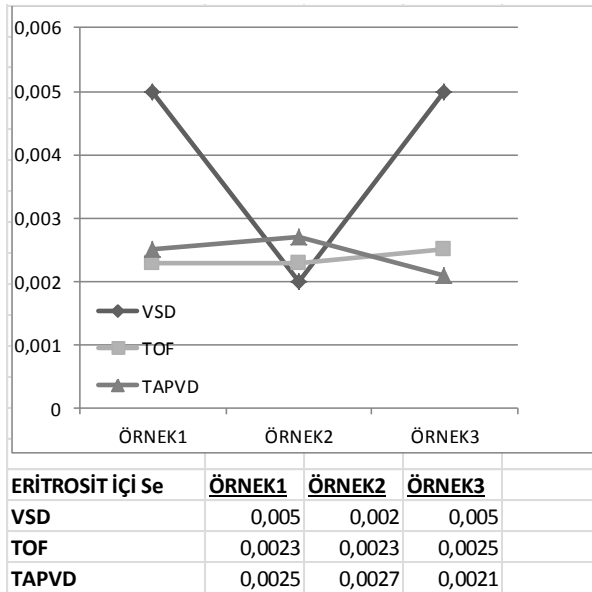
PLAZMA		Cu	Se	Zn
VSD	ÖRNEK1	0,53(0,11-0,87) \pm 0,31	0,08(0,01-0,27) \pm 0,08	0,2(0,06-0,81) \pm 0,25
N 8	ÖRNEK2	0,55(0,15-0,75) \pm 0,19	0,03(0,02-0,06) \pm 0,01	0,2(0,03-0,57) \pm 0,19
	ÖRNEK3	0,38(0,14-0,72) \pm 0,22	0,08(0,05-0,17) \pm 0,04	0,1(0,03-0,27) \pm 0,09
	p DEĞERİ	0,542	0,015	0,587
TOF	ÖRNEK1	0,21(0,1-0,7) \pm 0,2	0,065(0,03-0,18) \pm 0,05	0,35(0,12-0,72) \pm 0,22
N 8	ÖRNEK2	0,53(0,06-0,86) \pm 0,28	0,057(0,02-0,12) \pm 0,04	0,32(0,02-0,81) \pm 0,32
	ÖRNEK3	0,27(0,11-0,54) \pm 0,18	0,079(0,03-0,16) \pm 0,05	0,15(0,03-0,27) \pm 0,08
	p DEĞERİ	0,284	0,587	0,093
TAPVD	ÖRNEK1	0,51(0,13-0,84) \pm 0,3	0,05(0,02-0,12) \pm 0,04	0,34(0,03-0,76) \pm 0,31
N 4	ÖRNEK2	0,58(0,24-0,98) \pm 0,37	0,039(0,02-0,05) \pm 0,14	0,16(0,03-0,44) \pm 0,19
	ÖRNEK3	0,43(0,17-0,78) \pm 0,27	0,076(0,03-0,18) \pm 0,07	0,23(0,02-0,39) \pm 0,16
	p DEĞERİ	0,368	0,42	0,549

İşlenen bu verilerin daha iyi anlaşılması için şu grafiklerin incelenmesinde fayda vardır.



GRAFİK4.13 : Eritrosit içi sıvı Cu seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi

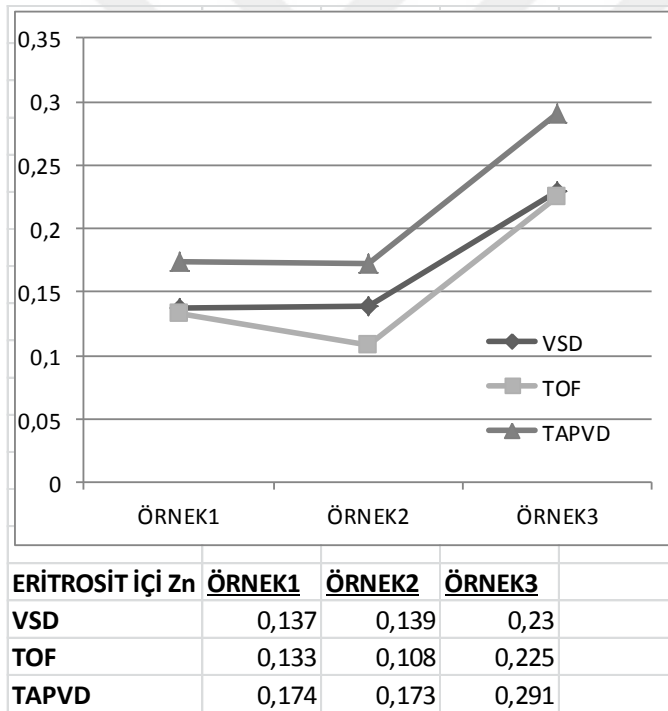
Grafik4.13 incelendiğinde eritrosit içi sıvıdaki bakır seviyelerinde başlangıca (pre operatif değer) göre önce (EKD sonrası) hafif azalma sonra (1.hafta) hızlı bir düşüş izlense de tüm hasta gruplarında istatistik olarak anlamlı bulunmamıştır.



GRAFİK4.14 : Eritrosit içi sıvı Se seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi

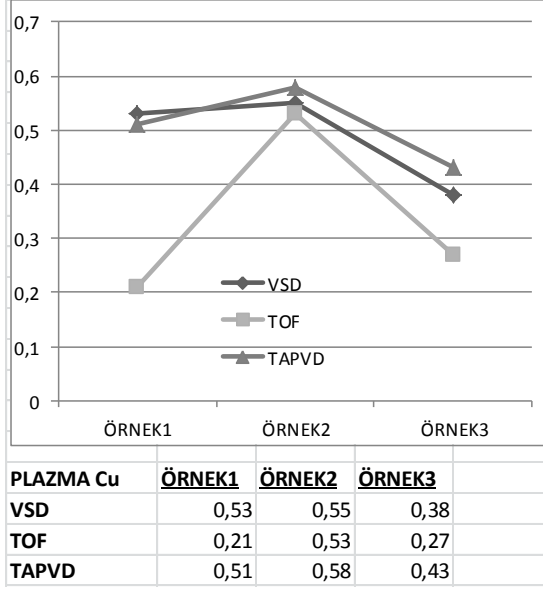
Grafik4.14'de görüldüğü üzere eritrosit içi sıvıdaki selenyum seviyeleri sabit kalmaktadır. VSD hastalarında başlangıca göre önce düşüş sonra tekrar yükselme olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Eritrosit içi sıvı bakır ve selenyum seviyelerinin, anlamlı bulunmasa da TOF ve TAPVD gruplarında VSD grubuna göre farklı davranış gösterdiği tespit edilmiştir.

Grafik4.15 incelendiğinde eritrosit içi çinko seviyeleri tüm hasta gruplarında başlangıca göre önce sabit kalmakta ancak 1. haftada yükselme izlenmektedir. Bu yükselmeler VSD ($p=0,034$), TOF ($p=0,01$) ve TAPVD ($p=0,05$) gruplarında istatistik olarak anlamlı bulunmuştur.

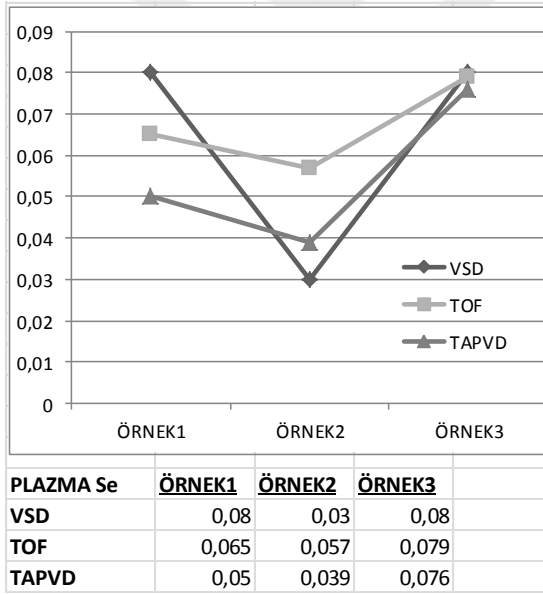


GRAFİK4.15 : Eritrosit içi sıvı Zn seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi

Grafik4.16'da görüleceği üzere plazma bakır seviyelerinde özellikle TOF grubunda başlangıç seviyesine göre daha belirgin olmak üzere, tüm hasta gruplarında önce yükseliş ardından düşme izlenmektedir. Ancak bu bulgu istatistiksel anlam taşımamaktadır.



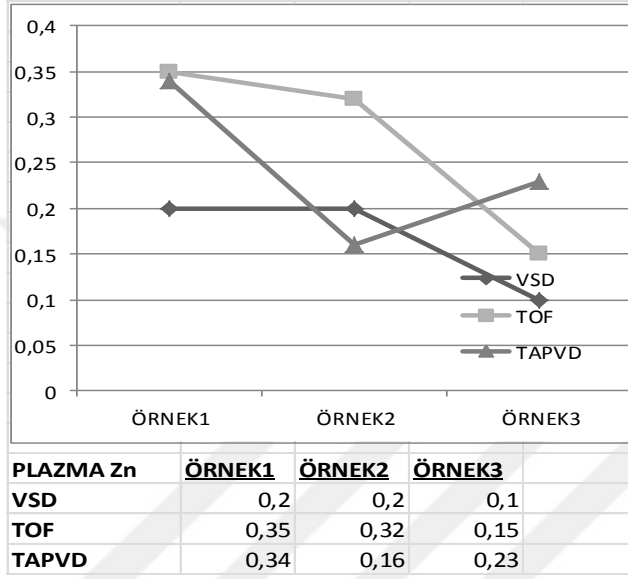
GRAFİK4.16 : Plazma Cu seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi



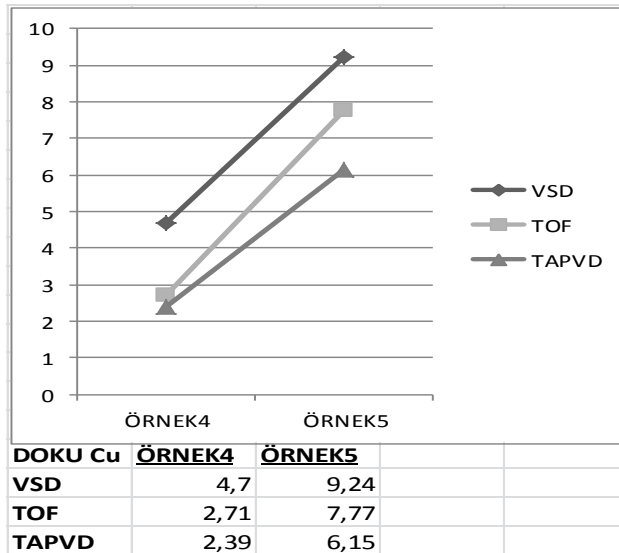
GRAFİK4.17 : Plazma Se seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi

Grafik4.17’de ise plazma selenyum seviyelerinin değişimi izlenmektedir. Görüldüğü gibi önce düşüş sonra tekrar yükselme meydana gelmektedir. Bu durum özellikle VSD grubunda daha belirgindir. Ve anlamlı ($p=0,015$) bulunmuştur. Diğer hasta gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

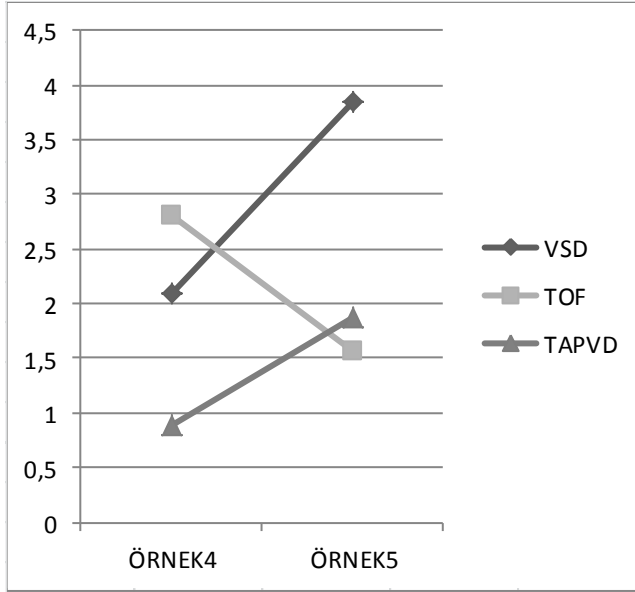
Doku numunelerinin incelenmesine geçmeden önce son olarak plazma çinko seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimini gösteren grafik4.18'e bakıldığında TAPVD hasta grubunda başlangıç düzeyine göre önce düşme sonra yükselme görülürken VSD ve TOF hasta gruplarında giderek artan bir düşüş izlenmektedir. Ne var ki bu bulgular istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.



GRAFİK4.18 : Plazma Zn seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi

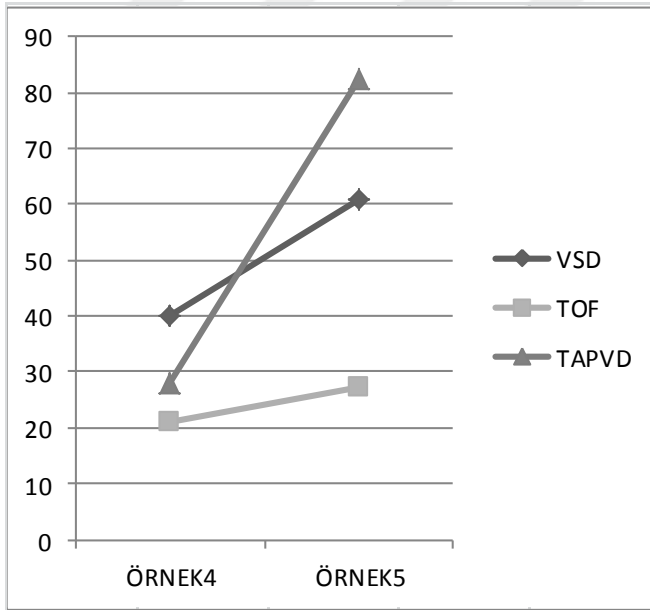


GRAFİK4.19 : Dokudaki Cu seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi



DOKU Se	ÖRNEK4	ÖRNEK5
VSD	2,09	3,84
TOF	2,81	1,57
TAPVD	0,88	1,88

GRAFİK4.20 : Dokudaki Se seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi



DOKU Zn	ÖRNEK4	ÖRNEK5
VSD	40,01	60,96
TOF	21,13	27,09
TAPVD	28,09	82,39

GRAFİK4.21 : Dokudaki Zn seviyelerinin örneklem zamanına göre değişimi

Grafik19,20 ve 21 incelendiğinde, tüm eser elementlerin doku seviyelerinde, ikinci numunelerde (EKD sonrası) artma izlenmesine rağmen bu yükselmeler anlamlı bulunamadı. Buradaki önemli nokta dokudaki selenyum seviyelerinin sadece TOF hasta grubunda başlangıç seviyesine (EKD başlangıcı) göre düşüş göstermesi olarak görüldü. Bu durum istatistiksel olarak da anlamlı ($p=0,012$) bulundu.



5. TARTIŞMA

Açık kalp cerrahisi ameliyatlarındaki hızlı gelişmeler sayesinde ameliyatlar daha güvenli hale gelmiştir. KPB, EKD devrelerindeki teknolojik ilerlemeler sayesinde her gün biraz daha güvenli ve hastaya olan uyumluluğu daha yüksek bir yöntem olarak dikkati çekmektedir. Ancak yine de insan vücuduna olabilecek en büyük travmalardan birisidir. Hem cerrahi stres (yumuşak doku ve kemik hasarı), hem hipotermi ve hipotansiyon (hipoksi ve iskemi), hem de tüm kanın vücut dışına alınarak tamamen yabancı bir yüzeyle uzun süreli teması, neredeyse her türlü travma aynı anda tüm inflamasyon yollarını etkilemektedir (8,9). Açık kalp cerrahisi sonrası hastaların eksiksiz bakımı iyileşme sürecinde önemli rol oynamaktadır.

Açık kalp cerrahisi sonrası yara iyileşmesi ve hastanın sağlıklı bir şekilde normal hayatına dönmesi ancak doğru hasta bakımı ile sağlanabilir. Bu durum özellikle konjenital kalp hastalığı nedeniyle açık kalp ameliyatı uygulanan çocuk yaş grubunda daha fazla öne çıkmaktadır (29).

Hasta bakımında beslenmenin yeri oldukça önemlidir. Yeterli enerji ve diğer ana besin öğeleri olan protein-yağ-karbonhidrat oranları dikkate alınarak beslenme planlanmalıdır. Günlük sağlıklı beslenmenin en önemli öğelerinden birisi de vitamin ve minerallerdir. Vücuda dışarıdan düzenli alınması gereken, bakır, çinko ve selenyum eser miktarda oldukları halde vücut için çok kıymetlidirler.

Bu eser elementlerin tedavideki yerlerinin belirlenmesindeki en önemli durum vücutta yeterli bulunup bulunmadıklarının tespiti yani miktarlarının ölçülmesidir. Plazma, bu konudaki belkide en kolay ölçüm yoludur. Buna rağmen bazı durumların varlığı plazma konsantrasyonlarını etkilemekte ve klinisyenleri yanlış sonuçlara götürebilmektedir. Örneğin inflamatuvar yanıtla bağlı olarak sitokinler kapiller geçirgenliği etkilemekte ve albümin ve

daha bir çok proteinin interstisyuma geçmesine sebep olmaktadır. Bu durumda albümine bağlı olan çinko ve selenyum konsantrasyonları azalmış olarak saptanabilmektedir (38). Bunun yanında bakırın taşıyıcı proteini olan seruloplazmin de bir akut faz reaktanı olarak yükselerek bakırın daha fazla bağlanmasına neden olmaktadır (39).

Bu sebeplerle, hasta bakımında replasman için karar vermede doğru ölçüm olması gerekliliği nedeniyle bu konuda araştırmalar yapılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalar akut enflamasyonun ön planda olduğu durumlarda, eritrosit eser element düzeylerinin, plazma eser element seviyelerindeki dalgalanmalardan etkilenmediğini ve vücuttaki eser element seviyelerinin tespitinde daha güvenilir olduğunu ortaya koymuştur. Yaralanma ve cerrahi travması olan hastalarda dahi eritrosit eser element düzeyi tayini ile vücuttaki eser element eksikliğinin olup olmadığının tespit edilebileceği ve en uygun tedavinin verilebileceği bildirilmiştir (2).

Bu çalışmada da bakır, selenyum ve çinko için eritrosit içindeki seviyelerinde değişiklik olmadığı saptandı. Daha önce yapılan çalışmalarda eritrosit içi bakır seviyelerinin değişmemesinin eritrositlerin 120 günlük ömürleri ile ilgili olduğu bu yüzden de plazmadaki akut faz reaktanı olan seruloplazmine bağlı olarak değişmeyeceği ve uzun dönem değişiklikleri göstereceği bildirilmişti (40). Selenyumun da aynı şekilde, plazma dalgalanmalarının eritrositin uzun ömrü nedeniyle geç ortaya çıkacağı bildirilmişti (2). Çinko ile yapılan çalışmalarda ise, çinkonun plazma konsantrasyonu hızla düşerken eritrosit içi konsantrasyonunun aynı kalacağı ya da çok az bir düşme olacağı yönündeydi (41-45). Bu çalışmada da plazma çinko seviyeleri düşme eğilimi gösterirken ($p=0,058$) istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Eritrosit içi sıvıdaki çinko değişimleri ise anlamlı bulundu.

Doku örnekleriyle yapılan eser element ölçümlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmadı. Yani genel olarak eritrosit içi ve doku numuneleri benzer özellik göstermiştir.

Ancak buradaki en önemli sorun çalışmaya alınan hasta sayısının az olmasıdır. Bu nedenle örneklerin başlangıç değerlerinin dağılımları homojenite göstermemiş ve bu dağınık yerleşmiş sonuçlar nedeniyle standart sapmaları çok büyük olduğundan ortalamalar arasında anlamlı ilişkiler kurulamamıştır.

Çalışmaya alınan hastalar, VSD, TOF ve TAPVD tanılarına sahip olduklarından bu hastalıklarla ilişkili olabilecek değerlerin incelenmesine karar verilerek her hastalık kendi içinde değerlendirilmiştir. Bu durumda elde edilmiş olan veriler daha homojen dağılım göstermiş ancak örneklem sayısının azlığı hala en büyük problem olarak görülmüştür.

Çalışma hastalıklara göre alt gruplandırıldığında, VSD hastalarında plazma selenyum seviyelerinin başlangıç seviyesine göre önce düşmesi sonra tekrar yükselmesi anlamlı bulunmuş ancak diğer hastalıklara göre böyle bir saptama yapılamamıştır.

KPB ile opere edilen çocuklarla yapılmış bir çalışmada, plazma selenyum seviyeleri ölçülmüş ve belirgin düşüş tespit edilerek, bu durum, selenyumun oksidatif strese karşı savunma mekanizması olmasına ve deiyonidaz aktivitesindeki değişikliklere bağlanmıştır (46).

Eritrosit içi sıvılara bakıldığında ise tüm hastalıklarda kendi içlerinde eritrosit içi çinko seviyelerindeki değişiklikler anlamlı bulundu. VSD ve TAPVD hastalarında EKD sonu numunelerde, preoperatif değerlere göre değişim olmazken, 1.hafta kontrolde anlamlı derecede yükselme oldu. TOF hastalarında ise önce düşme ardından yükselme tespit edildi. 1.haftadaki bu yükselme için, tedavi edilen hastaların iyi bakılmaları-yeterli beslenmeleri ve

yara iyileşmesi için hasarlı dokuya taşınmak (47) üzere dolaşımında fazla çinko bulunduğu değerlendirildi.

Atriyum dokusundaki, EKD başında ve EKD sonlandırılması sırasında alınan numuneler karşılaştırıldığında, tüm hasta gruplarında her üç eser element de istatistiksel olarak anlamlı olmasa da yükselme eğilimi gösterdi. Sadece TOF hastalarında selenyumda düşme tespit edildi ve bu istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Daha önce yapılan bir çalışmada, açık kalp cerrahisine alınan hastalarda plazmada ve idrarda tekrarlayan çinko ve bakır ölçümleri yapılmış ve EKD'a geçildikten 30 dakika sonra çinko ve bakırın düşmeye başladığı ve çinkonun postoperatif 1.gün dip yaptığı ve bakırın 1.-2.günlerde ve çinkonun 7.gün eski haline döndüğü tespit edilmiş ve aynı anlarda yapılan idrar ölçümlerinde de idrarda atılımlarının arttığı tespit edilerek açık kalp cerrahisi sonrası çinko ve bakır replasmanı yapılması gerekliliği vurgulanmıştır (21).

Başka bir çalışmada, kalp kapağı replasmanı yapılan hastalarda plazmada bakır ve çinko araştırılmış ve KPB esnasında seviyelerinin düştüğü tespit edilerek bunun hemodilüsyona bağlı olduğu bildirilmiştir. Çinkonun tam kandaki değerleri de düşmüş ancak eritrosit içi değerlerinde düşme tespit edilmediği bildirilerek miyokard dokusundaki çinko ve bakır seviyelerinin xklemp süresince yükseldiği gösterilmiştir (20). Bu çalışmada ise eritrosit içi sıvıdaki çinko seviyesinde belirgin düşme vardı ve bu istatistiksel olarak da anlamlıydı.

Açık kalp cerrahisine alınan hastalarda yapılan bir başka çalışmada, miyokard dokusunda çinko ve bakır değerlerinde anlamlı değişiklik olmadığı bildirilmiştir (16).

Koroner arter hastalarında yapılan bir çalışmada ise, plazma bakır seviyeleri ölçülmüş ve KPB ile yapılan koroner cerrahisinde bakır seviyesinin 6.gün yükseldiği ve 6.haftada yükselmeye devam ettiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda KPB olmaksızın yapılan koroner cerrahi hastalarında da aynı durum tespit edilmiştir (48).

VSD ve atriyal septal defekt (ASD) hastalarıyla yapılan bir çalışmada plazma ve eritrosit içi selenyum seviyeleri incelenmiştir. Bir gruba preoperatif 7 gün selenyum verilmiş ve açık kalp cerrahisi sonrası hastalar karşılaştırılmıştır. İlk ölçümlerde preoperatif oral selenyum alan grupta plazma ve eritrosit içi selenyum seviyeleri diğer grupla aynı olduğu yani yükseklik olmadığı tespit edilmiş, ancak selenyum alan grupta EKD'dan 30 dakika sonra yapılan ölçümde miyokarda selenyumun belirgin olarak arttığı, plazmada aynı kaldığı fakat eritrositlerde ise azalma olduğu bildirilmiştir. Bu durum selenyum alan grupta miyokardiyal glutatyon peroksidaz aktivitesinin daha yoğun ortaya çıktığı şeklinde yorumlanmıştır (27).



6.SONUÇ

Bu çalışmadan yola çıkılarak eritrosit içi eser element düzeylerinin açık kalp cerrahisi travması sonrası nasıl etkilendiğinin izlenmesi ve dokudaki değerlerinde de değişim olup olmayacağı tartışılmak istendi.

Daha önce yapılan çalışmaların incelenmesinden ve bu çalışmadan elde edilen verilerle karşılaştırılmasından sonra; plazma, eritrosit yada miyokard dokusundaki EE seviyelerindeki değişikliklerin çalışmadan çalışmaya farklılıkları olduğu görüldü. Bu durumun, çalışmaya alınan hasta gruplarındaki farklılıklardan kaynaklanmış olabileceği ve çalışmaya alınan hasta sayılarının az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Buna rağmen genel olarak oksidatif stresle başa çıkmanın en önemli öğelerinden biri olan selenyumun, plazma ölçümlerine bakılarak, preoperatif dönemden itibaren beslenmeye eklenmesinin, vücudun karşılaştığı açık kalp cerrahisi travmasını hızla atlatabilmesi için önemli olabileceği kanısına varıldı.

Özellikle yara iyileşmesinde çok önemli rolü olduğunu bildiğimiz çinkonun da eritrosit içi sıvıdan ölçümlerinin yapılarak, erken postoperatif replasmanının yapılmasının, hastaların çabuk iyileşmesinde önemli bir mekanizma olabileceği değerlendirildi.

Bakırın plazma seviyelerinin inflamasyonla ilişkili olduğu bilgisinden yola çıkarak, eritrosit ve dokudaki seviyelerinin, vücudun uzun dönem bakır durumunu göstereceği ve cerrahi travmayla erken dönemde değişmeyen bir parametre olarak karşımıza çıktığı tespit edildi.

Bu çalışmanın kısıtlılığı, vaka sayısının az olması, ve bu nedenle de EE ölçümlerinin başlangıç seviyelerinin çok farklı yerlerde olmasından dolayı standart sapmaların büyük olmasıdır. Bunun sonucunda belki de gözlenebilecek değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı

bulunamamıştır. Çalışmanın kurulumu ve kurgusu aynı kalmak üzere daha çok sayıda vakanın çalışılmasına ihtiyaç vardır.



7.KAYNAKLAR

1. Buket S, Engin Ç, Uç H. Kardiyopulmoner Bypass. MN Medikal & Nobel. Ankara 2004;1.6:115.
2. Oakes EJC, Lyon TDB, Duncan A, Gray A, Talwar D, O'Reilly DSt.J. Acute inflammatory response does not affect erythrocyte concentrations of copper, zinc and selenium. J Clin Nutr 2008;27:115-20.
3. Galloway P, McMillan DC, Sattar N. Effect of the inflammatory response on trace element and vitamin status. Ann Clin Biochem 2000;37:289-97.
4. Todd LM, Godber IM, Gunn IR. Iatrogenic copper deficiency causing anaemia and neutropenia. Ann Clin Biochem 2004;41:414-6.
5. Hedera P, Fink JK, Bockenstedt PL, Brewer GJ. Myelopolyneuropathy and pancytopenia due to copper deficiency and high zinc levels of unknown origin, further support for existence of a new zinc overload syndrome. Arch Neurol 2003;60:1303-6.
6. Yalçınbaş YK, Sarioğlu T. Pediyatrik Kardiyopulmoner Bypass ve Miyokard Korunması. MN Medikal & Nobel. Ankara 2004;4.6:1265.
7. Demirkılıç U. Ekstrakorporal dolaşım. Kısım II: Kalp akciğer pompası, Eflatun Yayınevi. 2008;184.
8. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC. The systemic inflammatory response. Ann Thorac Surg 1997;64:31-7.
9. Edmunds LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg.1998;66:12-6.

10. Tulunay M. Sepsis ve çoğul organ işlev bozukluğu. Tüzüner F, ed; Anestezi Yoğun Bakım Ağrı (içinde). Ankara: MN medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı, 2010:1375-1392.
11. Haddad R, El-Hassan D, Araj A. Some inflammation related parameters in patients following normoand hypothermic cardio-pulmonary bypass. Immunopharmacol Immunotoxicol. 2001 May; 23(2):291-302.
12. Aggarwal B, Vilcek J. Tumor Necrosis Factor: Structure, Function and Mechanism of Action. MarcelDekker, 1992:1-624.
13. Oppenheim JJ, Ruscetti FW, Faltynek C. Cytokines. In: Stites DP, Terr AI, ed. Basic and Clinical Immunology 1994:105-123.
14. Duman Z, Pediatrik Açık Kalp Cerrahisinde Preoperatif Steroid Kullanımının Postoperatif Antiinflamatuvar Etkisi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Adana2010.
15. Thomas, L. Clinical Laboratory Diagnostics: Use and Assessment of Clinical Laboratory Results, TH Boks, Frankfurt1998.
16. Meltzer R, Chiu RC, Mulder DS, Scott HJ, Brown RA, Tanaka Y. Myocardial cations and trace metals in cardioplegia: a clinical study. Can J Surg. 1980 Mar;23(2):113-6.
17. Heller W, Gulba D, Hoffmeister HE. Zinc, magnesium and calcium in coronary and peripheral blood under extracorporeal circulation conditions. Comparative studies. Med Welt. 1983 Oct 21;34(42):1184-9.
18. Sjögren A, Lührs C, Abdulla M. Changed distribution of zinc and copper in body fluids in patients undergoing open-heart surgery. Acta Pharmacol Toxicol (Copenh). 1986;59 Suppl 7:348-51.

19. Fuhrer G, Heller W, Hoffmeister HE, Sterzing T. Levels of trace elements during and after cardiopulmonary bypass operations. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1986;59 Suppl 7:352-7.
20. Zamparelli R, Carelli G, Pennisi MA, Baruffi E, Schiavello R, Intonti MA, Intonti F. Zinc and copper metabolism during open-heart surgery. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg*. 1986;20(3):241-5.
21. Zhao L. Changes in blood zinc and copper and their clinical significance in patients undergoing open-heart surgery. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1989 Feb;69(2):76-8,6.
22. Fraser WD, Taggart DP, Fell GS, et al. Changes in iron, zinc and copper concentrations in serum and in their binding to transport proteins after cholecystectomy and cardiac surgery. *Clin. Chem*. 1989;35/11:2243-7.
23. Taggart DP, Fraser WD, Shenkin A, Wheatley DJ, Fell GS. The effects of intraoperative hypothermia and cardiopulmonary bypass on trace metals and their protein binding ratios. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990;4(11):587-94.
24. Antila H, Salo M, Nantö V, Irjala K, Brenner R, Vapaavuori M. Serum iron, zinc, copper, selenium, and bromide concentrations after coronary bypass operation. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1990 Jan-Feb;14(1):85-9.
25. Huang Y, Han L, Guo J. Protective effect of selenium on human erythrocyte rheology. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1998 Feb;78(2):101-4.
26. Al-Bader A, Christenson JT, Simonet F, Abul H, Dashti H, Schmuziger M. Inflammatory response and oligo-element alterations following cardiopulmonary bypass in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Cardiovasc Surg*. 1998 Aug;6(4):406-14.

27. Huang Y, Liu Y, Zhang Z. Mechanism of selenium defending against free radical damages during myocardial ischemia/reperfusion in human. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 1999 Oct;79(10):731-4.
28. Melnikov P, Zanoni LZ, Poppi NR. Copper and ceruloplasmin in children undergoing heart surgery with cardiopulmonary bypass. *Biol Trace Elem Res*. 2009 Summer;129(1-3):99-106. Epub 2009 Jan 28.
29. Cabrera AG, Prodhan P, Bhutta AT. Nutritional challenges and outcomes after surgery for congenital heart disease. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:88-94.
30. Stoppe C, Schälte G, Rossaint R, Coburn M, Graf B, Spillner J, Marx G, Rex S. The intraoperative decrease of selenium is associated with the postoperative development of multiorgan dysfunction in cardiac surgical patients. *Crit Care Med*. 2011 Mar 31.
31. Öncel MH. Romatizmal Kalp Hastalığında Serum Eser Element Seviyelerinin Değerlendirilmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Kahramanmaraş2006.
32. Tunç M. Biyolojik Sıvılarda Bazı Eser Elementlerin Tayini ve Metod Geliştirme. Yüksek Lisans Tezi. İstanbul2006.
33. Salerno TA, Ricci M. Myocardial Protection. 1 st ed Blackwell Publishing; 2004:94.
34. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Cardiac Surgery. Second edition Churchill Livingstone; 1993:83.
35. Skoog, D.A., Holler, F.J., Nieman, T.A., “Enstrümental Analiz _lkeleri”, Çeviri Editörleri, Kılıç, E., Köseoglu, F., Yılmaz, H., Bilim Yayıncılık, Ankara 1998:230-251.

36. Ugurlu, G., “Fenton reaktifi ve demir sülfat/dikromat yükseltgenleriyle demir kolonunda sulardan arsenik ve krom giderilmesi”, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi. Ankara2006.
37. Aslantaş N, Demir, Bakır, Krom, Nikel ve Stronsiyumun Sulu Çözeltilerde Aktif Karbonla Komplekşleştiriler Varlığında Zenginleştirilmesi, Giderilmesi ve ICP-OES ile Tayini. Yüksek Lisans Tezi. Ankara2007.
38. Nichol C, Herdman J, Sattar N, O’Dwyer PJ, O’Reilly DStJ, Littlejohn D, et al. Changes in the concentrations of plasma selenium and selenoproteins after minor elective surgery. Further evidence for a negative acute phase response? Clin Chem 1998;44:1764–6.
39. DiSilvestro RA. Effects of inflammation on copper antioxidant enzyme levels. Adv Exp Med Biol 1989;258:253–8.
40. Okahata S, Nishi Y, Hatano S, Kobayashi Y, Usui T. Changes in erythrocyte superoxide dismutase in a patient with copper deficiency. Eur J Pediatr 1980;134:121–4.
41. Prasad AS. Experimental zinc deficiency in humans. Ann Int Med 1978;89:483–90.
42. Baer MT, King J. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. Am J Clin Nutr 1984;39:556–70.
43. Rabbani PI, Prasad AS, Tsai R, Harland BF, Fox MR. Dietary model for production of experimental zinc deficiency in man. Am J Clin Nutr 1987;45:1514–25.
44. Buerk CA. Zinc deficiency, effect on healing and metabolism in man. Surg Forum 1973; 14:101–3.
45. Bosworth CM. The metabolic effects of zinc deprivation in man. PhD tezi, Rowatt Research Institute, Aberdeen, 1989.

46. Holzer R, Bockenkamp B, Booker P, Newland P, Ciotti G, Pozzi M. The impact of cardiopulmonary bypass on selenium status, thyroid function, and oxidative defense in children. *Pediatr Cardiol.* 2004 Sep-Oct;25(5):522-8. Epub 2004 May 12.
47. Chatterjea MN, Shinde R. Textbook of medical biochemistry. 7th ed. Jaypee Broth. New Delphi2008;34,4:589.
48. Jeremy JY, Shukla N, Angelini GD, Day A, Wan IY, Talpahewa SP, Ascione R. Sustained increases of plasma homocysteine, copper, and serum ceruloplasmin after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2002 Nov;74(5):1553-7.