

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**PULSATİLE AKIŞIN HEPARİN KAPLI OKSİJENATÖR İLE
BİYOUYUMLULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI**

TUNA GÜRAY

YÜKSEK LİSANS TEZİ

2013

**PULSATİLE AKIŞIN HEPARİN KAPLI OKSİJENATÖR İLE
BİYOUYUMLULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI**

**INVESTIGATION OF BIOCOMPATIBILITY OF THE
PULSATILE BLOOD FLOW WITH HEPARIN COATED
OXIGENATOR**

TUNA GÜRAY

Başkent Üniversitesi
Lisansüstü Eğitim Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
BİYOMEDİKAL Mühendisliği Anabilim Dalı İçin Öngördüğü
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak hazırlanmıştır.

2013

“Pulsatile akışın heparin kaplı oksijenatör ile biyouyumluluğunun araştırması” başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından, 22/02/2013 tarihinde, **Biyomedikal Mühendisliği Anabilim’nda Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.**

Başkan :
Prof. Dr. Mehmet Ali Onur

Üye (Danışman) :
Doç. Dr. Mustafa Kocakulak

Üye :
Yrd. Doç. Dr. Metin Yıldız

ONAY

.../.../.....

Prof. Dr. Emin AKATA
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin boyunca, desteğini ve bilgisini benimle paylaşan, çalıőtıęım alanı bana sevdiren ve beni sorumluluk sahibi bir öğrenci konumuna getiren sevgili hocam Doç.Dr.Mustafa Kocakulak'a katkılarından dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Çalıőmalarımın başlangıç aşamasında bana yardımını esirgemeyen arkadaşım Araő. Gör. Orhan Erdem Haberal'a, Ankara Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi'nden Sayın Hocam Doç.Dr. Ahmet Tulga Ulus'a ve çalışmanın büyük çoğunluğunu beraber yürüttüğüm perfüsyonist Seralp Günere ve Düzen Laboratuvarından Dr. Çağatay Kundak'a biyokimya testleri için katkı ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca benimle ilgili hiçbir konuda umudunu kaybetmeyen ve karamsarlığa düőtüęüm anlarda hep yanımda olan, bana sevgisini , ilgisini veren anneme, babama ve kardeőtıme desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

ÖZ

PULSATİLE AKIŞIN HEPARİN KAPLI OKSİJENATÖR İLE BİYOUYUMLULUĞUNUN ARAŞTIRILMASI

Tuna Güray

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

BİYOMEDİKAL Mühendisliği Anabilim Dalı

Açık kalp ameliyatlarının odak noktası olan kardiyopulmoner bypass'ın olabildiğince yan etkisiz olarak gerçekleştirilebilmesi için perfüzyon tekniklerinin detaylı incelenmesi gerekmektedir. Genellikle kardiyopulmoner bypas sırasında pulssuz karakterde bir dolaşım sağlamaktadır. Geliştirilen alternatif yöntemlerden biri pulslu perfüzyondur. Kardiyopulmoner bypas'ın temel zararlı etkilerinden birisi, bu sırada oluşan ve fizyolojik olmayan pulssuz akımdır. Daha fizyolojik, fakat ek tartışmalar getiren bir yöntem, vücudun doğasına uygun olarak dolaşımın pulslu olarak sağlanmasıdır. Birçok araştırmacı pulslu ve pulssuz perfüzyon arasında fark görememesine rağmen organ işlevleri, histoloji, metabolizma, mikrodolaşım ve hemodinami ile ilgili yapılan incelemelerden elde edilen bulgular pulslu perfüzyonun, pulssuz perfüzyona göre bazı durumlarda dokunun metabolizmasını ve işlevini korumakta daha etkili olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada pulssuz akışın biyouyumluluğa etkisi araştırılmıştır.

Bu etkilerin araştırılması için çalışmaya dahil edilen hastalarda, açık kalp ameliyatı sırasında 3 hastaya pulslu, 3 hastaya pulssuz perfüzyon uygulanmıştır. Kullanılan vücut dışı dolaşım devresindeki heparin kaplı medos HILITE 7000 model oksijenatör çıkartılarak üzerinde yapılan işlemler sonucunda iki akış tipi arasındaki biyouyumluluk farkı araştırılacaktır. Oksijenatör yüzeyinde tutunan toplam protein ve tam kan değerleri ölçülerek, akış tiplerindeki biyouyumluluk farkları incelenecektir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: pulslu akış, ekstrakorporal dolaşım, Medos oksijenatör , heparin kaplama, biyouyumluluk.

Danışman: Doç.Dr. Mustafa Kocakulak, Başkent Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü.

ABSTRACT

INVESTIGATION OF BIOCOMPATIBILITY OF THE PULSATILE BLOOD FLOW WITH HEPARIN COATED OXIGENATOR

Tuna Güray

Başkent University İnstitute Of Science And Engineering

The Department Of Biomedical Engineering

To practise cardiopulmonary bypass, which is the focus of open heart surgery, without any side-effects as possible, perfusion techniques need to be researched in details. Cardiopulmonary bypass provides a non-pulsatile circulation in general. One of the developed alternative methods is pulsatile perfusion. One of the basic deleterious effects of cardiopulmonary bypass is non-pulsatile flow which occurs at that moment and is not physiological. The method which is more physiological but brings additional discussions is to provide circulation with pulsatile flow. Many researchers didn't observe any differences between pulsatile and non-pulsatile perfusion. Findings from the studies on organ functions, histology, metabolism, microcirculation and hemodynamics show that in some cases, pulsatile perfusion protects tissue metabolism and function better than non-pulsatile perfusion.

To examine these effects, among the patients included in the study, 3 were perfused with pulsatile and 3 were perfused with non-pulsatile perfusion during open heart surgery. Heparin coated Medos HILITE 7000 oxygenator, which is used in extracorporeal circulation circuit, was removed for investigation and as a result of actions, the differences between the two flow types will be investigated. Having measured the total protein and complete blood value adsorbed on the surface, biocompatibility differences between flow types will be examined.

Keywords: Pulsatile perfusion, extracorporeal circulation, heparin-coated, Medos oxygenator, biocompatibility.

Advisor: Doç. Dr. Mustafa KOCAKULAK, Başkent University, The Department Of Biomedical Engineering.

İÇİNDEKİLER LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
ÖZ.....	i
ABSTRACT	ii
İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....	iii
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	vi
ÇİZELGELER LİSTESİ.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	ix
1.GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1 Kalp Akciğer Makinesi.....	5
2.2 Kalp Akciğer Makinesi Bileşenleri.....	6
2.2.1 Pompalar.....	6
2.2.1.1 Roller Pompalar.....	8
2.2.1.2 Santrifugal Pompalar.....	9
2.2.2 Extrakorporeal Dolaşım Tübj Sistemleri.....	9
2.2.3 Kan Filtreleri.....	10
2.2.3.1 Derinlik Filtreleri.....	10
2.2.3.2 İnce Gözenek Filtreleri.....	10
2.2.4 Venöz Rezervuar.....	10
2.2.5 Kanüller.....	11
2.2.4.1 Arteriyel Kanül.....	11
2.2.4.2 Venöz Kanül.....	11
2.2.6 Temel Kalp-Akciğer Makinesi Parçaları.....	12
2.3 Oksijenatörler ve Gaz Değişim Fonksiyonları.....	13
2.4 Oksijenatör Tipleri.....	15
2.4.1 Kabarcık (Bubble) Oksijenatör.....	16
2.4.2 Membran Oksijenatörler.....	18
2.5 Bubble Oksijenatör ve Membran Oksijenatör'ün Performans Kıyaslaması.....	20
2.5.1 Kan Hücreleri Hasarı	21
2.5.2 Kompleman sisteminin aktivasyonu ve yangısal tepki.....	22
2.5.3 Akciğer hasarı.....	23
2.5.4 Beyin Mikroembolisi ve Hasarı.....	23

2.6 Ekstrakorporal Dolaşım.....	24
2.6.1 Ekstrakorporal Dolaşımın Tarihsel Gelişimi.....	24
2.6.2 ECC Sırasında Hasta Denetimi ve Tedavisi.....	29
2.6.3 Hemodinamik Denetleme.....	29
2.6.4 Kan Pıhtılaşması.....	30
2.6.5 Hipotermi.....	31
2.6.6 Arteriyel Hava Embolileri.....	31
2.7 Kan-Materyal Etkileşimi.....	31
2.7.1 Protein Yapışması	33
2.7.2 Hemoliz ve Trombosit Lökosit Aktivasyonu.....	33
2.7.3 Komplemen Aktivasyonu.....	34
2.7.4 Koagülasyon ve ve Antikoagülasyon.....	34
2.7.5 Yüzey Pürüzü ve Kayma Gerilimi.....	35
2.7.6 Yüzey Alan.....	36
2.7.7 Yüzey Kimyası.....	37
2.8 Kaplama Türleri.....	38
2.8.1 Heparin Kaplama.....	38
2.8.2 Heparin Kaplama Türleri.....	40
2.8.2.1 Medtronic(Carmeda Bioactive Surface- CBAS).....	40
2.8.2.2 Rheparin®.....	40
2.8.2.3 Baxter (Duraflo II).....	40
2.8.2.4 Jostra (BioLine Coating).....	41
2.8.2.5 AOT (artificial organ technology) (AOThel).....	41
2.8.2.6 Corline Systems AB (Corline).....	41
2.8.2.7 3M.....	42
2.8.3 Heparin Kaplama Dışında Yeni Geliştirilen Yüzey Kaplama Teknikleri.....	42
2.8.3.1 AVecor (Trilium Bio-passive Surface).....	42
2.8.3.2 Biocompatibles.....	42
2.8.3.3 Cobe (SMARxTe).....	42
2.8.4 Heparin Kaplı Olan ve Heparin Kaplı Olmayan Sistemlerin Karşılaştırılması.....	43

2.9	Ekstrakorporal	Dolaşımında	Pompa	Akış	
Türleri.....					44
2.9.1	Pulslu Akışın Yapısı.....				45
2.9.2	Pulslu ve pulssuz akış farklılıkları.....				45
3.	MATERYAL VE YÖNTEM				50
3.1	Hasta Dağılımı.....				54
3.2	Oksijenatör ile Yapılan Çalışmalar.....				55
3.3	Hasta kanları ile yapılan çalışmalar				56
4.	SONUÇLAR VE TARTIŞIALAR.....				68
5.	ÖNERİLER VE TARTIŞMA.....				70
KAYNAKLAR	LİSTESİ.....				71

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1 vücut dışı(ekstrakorporal dolaşım) devresi.....	7
Şekil 2.2 Tipik silindirik roller pompa.....	8
Şekil 2.3 Açık rezervuar - kombine venöz ve kardiyotomi.....	11
Şekil 2.4 Sorin marka 5. nesil tek ve çift roller pompa.....	13
Şekil 2.5 Amerikada bubble ve membran oksijenatörün kullanımının yıllara göre karşılaştırılması.....	14
Şekil 2.6. Tipik bir bubble oksijenatör.	17
Şekil 2.7 Kolobow'un örgüsel silikon membranı.....	18
Şekil 2.8 Hollow fiber membran oksijenatörün kan giriş ve çıkış noktaları ve iç yapısı.....	20
Şekil 2.9 Lillehei oluşturduğu çapraz dolaşımın modellenmesi.....	26
Şekil 2.10 Yüzey pürüzlüğünden olan hemoliz Ra 0.1 µm (pürüzleştirilmemiş yüzey) ile 0.8 µm aralığında fHb= Serbest hemoglobin kırmızı kan hücrelerinin rüptüre salınması.....	36
Şekil 2.11 Kayma hızı karesi ve hemoliz seviyesi arasındaki ilişki.....	37
Şekil 2.12 Heparin ile modifiye edilmiş membran'ın yakın plan görünümü (×1000)..	38
Şekil 3.1 Bandelin Sonorex marka ultrasonik banyo.....	52
Şekil 3.2 MAQUET HL-20 model akciğer kan pompası.....	53
Şekil 3.3 Ortama desorbe edilen toplam protein miktarının karşılaştırılması.....	58
Şekil 3.4 Ortama desorbe edilen albümin miktarının karşılaştırılması.....	59
Şekil 3.5 Ortama desorbe edilen toplam hemoglobin miktarının karşılaştırılması.....	60
Şekil 3.6 Ortama desorbe edilen toplam kompleman C3 miktarının karşılaştırılması.....	61
Şekil 3.7. Ortama desorbe edilen toplam kompleman C4 miktarının karşılaştırılması.....	62
Şekil 3.8 Ortama desorbe edilen toplam immunoglobulin G miktarının karşılaştırılması.....	63
Şekil 3.9 Ortama desorbe edilen toplam immunoglobulin M miktarının karşılaştırılması.....	64
Şekil 3.10. Ortama desorbe edilen toplam kırmızı kan hücresi miktarının karşılaştırılması.....	65

Şekil 3.11 Ortama desorbe edilen toplam beyaz kan hücresi miktarının karşılaştırılması.....	66
Şekil 3.12 Ortama desorbe edilen toplam hematokrit miktarının karşılaştırılması....	67
Şekil 3.13 Ortama desorbe edilen toplam trombosit miktarının karşılaştırılması.....	68

ÇİZELGELER LİSTESİ

Çizelge 2.2 membran oksijenaratör ve akciğerin performans karşılaştırması.....	15
Çizelge 3.2 Çalışılan hasta grubu.....	54
Çizelge 3.1 Medos HILITE 7000 teknik özellikleri	50

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

KPB	Kardiyopulmoner Bypass
EKD	Ekstrakorporal Dolaşım
O ₂	Oksijen
CO ₂	Karbondioksit
Plt	Platelet
IgG	İmmunoglobulin G
IgM	İmmunoglobulin M
Htc	Hematokrit
Hgb	Hemoglobin
Rbc	Kırmızı kan hücresi
C3	Kompleman Proteini
C4	Kompleman Proteini
g/dl	Desilitre Başına Gram

1. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI

Açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için kalbin ve akciğerlerin işlevlerinin durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması gerekmektedir. Ameliyat sırasında kalbin ve akciğerlerin işlevleri vücut dışında Kalp-Akciğer makinesi olarak isimlendirilen bir cihaz tarafından sağlanır. Bu prosedüre kardiyopulmoner bypas(KPB) adı verilmektedir. Bu işlem vücuttaki kanı pompalayarak vücut dışında kalan bir perfüzyon devresinden geçirir ve oksijenlendirir. KPB' ı ilk kez kalp cerrahisinde kullanan Gibbon 'un kalp akciğer makinesi, De Bakey tarafından çizilen pulssuz roller pompa mekanizmasına sahiptir. Dr John Gibbon ilk olarak 1953 yılında 18 yaşında atrial septal defekt hastası bir kadını KPB kullanarak tedavi etmiştir.[1]

Açık kalp ameliyatlarında hastalar pulslu ve pulssuz şekilde perfüze edilmektedir. Genellikle kalp akciğer makinesi pulssuz karakterde bir dolaşım sağlamaktadır ve cihazın temel zararlı etkilerinden birisi, bu sırada oluşan ve fizyolojik olmayan pulssuz akımdır. Daha fizyolojik, fakat ek tartışmalar getiren bir yöntem olan pulslu perfüzyon vücudun doğasına uygun olarak dolaşımın pulslu olarak sağlanmasıdır ve geliştirilen alternatif yöntemlerden biridir. Pulslu perfüzyon ile sağlanan ekstra enerjinin hasta ve oksijeneratör üzerinde pulssuz perfüzyona göre farklı etkileri olabilir. Özellikle pulslu perfüzyonun oksijeneratör fiberi üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Pulslu ve pulssuz perfüzyon sistemlerinin göreceli yararları hala tartışılmaktadır[2]. Ameliyatın olabildiğince yan etkisiz olarak gerçekleştirilebilmesi için perfüzyon tekniklerinin detaylı incelenmesi gerekmektedir.

Kardiyopulmoner bypass günümüzde büyük gelişmeler gösterse de vücut doku ve organların üzerinde yıkıcı etkiye neden olmaktadır. Kanın fizyolojik olmayan ortamlarda dolaşımı sonucunda şekilli kan elemanları,trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve kan proteinleri hasar görmektedir.

350 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada,12 aylık bir dönemde 175 hasta pulslu ve 175 pulssuz şekilde perfüze edilmiştir. Total mortality oranının pulslu grupta %4,6 pulssuz grupta %10,3 olduğu görülmüştür. Düşük kardiak output ile alakalı ölümlerde pulslu grup %6,3 oranında iken pulssuz grup %11 seviyesindedir. Mekanik destek gereksinimi yada ilaç gereksinimi pulslu grupta daha düşük olduğu görülmüştür[3].

Pulslu akışın KPB esnasındaki etkileri birçok çalışmada incelenmiştir. İleri arteriyel vazokonstriksiyon, KPB'ın kaçınılmaz bir sonucudur. KPB'ın başlangıcında başlar, prosedür boyunca devam eder. Ameliyat sonrasına kadar uzanır. Vazodilatör ajanlar KPB boyunca gereklidir[4]. Vazokonstriksiyon periferal dolaşım yetersizliklerine sebep olur ve sol ventriküllerin işini çoğaltır[5]. Bu durum miyokardiyal performans ile dengelenir. Sol ventriküldeki bu fazla yük, eğer damar doyumunda ise zararlı etki yapar. Disfonksiyon ve viseral zararlara yol açar[6]. Periferal vascular resistansta ilerleyici bir artış, sol ventrikülün bypass bitiminde iş yükündeki artış sonucunda oluşuyor. Kardiyak cerrahi işlemi sırasında gerekli olan aortik kros klemp ve istemik arest işlemleri dolayısıyla kalp recovery modda olduğu bu sırada oluşan vascular resistanstaki artış, sonrasında zararlı bir hemodinamik duruma yol açmaktadır. Yapılan çalışmalarda [7] pulsatile akımın bu hemodinamik yükselmeleri büyük ölçüde minimize ettiği görülmüştür.

Pulsatile akışın dolaşım sistemindeki baroreseptörler üzerindeki olumlu etkisinin incelendiği çalışmada arter akış pulslu akıştan pulssuz akışa geçtiğinde, karotit baroreseptörlerin deşarj frekansında belirgin bir yükselmeye neden olduğu gözlenmektedir[8]. KPB işlemi sırasındaki perfüzyon tipinin böbrek fonksiyonları üzerine etkisi üzerine yapılan çalışmalarda renal arterlerdeki pulsatile akım azlığının renin salgısını ortaya çıkarttığı görülmüştür[9,10]. Bu salgı ile beraber plazma konsantrasyonundaki iç kaynaklı bir damar sertleştirici olan angiotensin II üretimi artmaktadır. Vazokonstriktör angiotensin II üretimi ile renin-angiotensin sistemi aktive oluyor. İncelenen çalışmada vasopressin ve renin-angiotensin aktivasyonunun tamamen nonpulsatile ile ilgili olduğundan bahsedilmektedir[9]. Biyoyumluluk açısından ortamda trombosit oluşumu istenmeyen bir faktördür Trombosit kökenli Trombaksan A2 KPB sonrasındaki vasokonstriksiyonda potansiyel bir rol oynamaktadır. Trombaksan A2 deki artış pulslu perfüzyon kullanılması ile azalmaktadır.[8]

Oksijen emiliminde azalma ve metabolik asidoz seviyesinde yükselme pulssuz perfüzyonun sonuçlarındandır. Ameliyat sonrası iyileşme sürecinde pulslu akışın pulssuz akışa göre üstünlüğü yapılan çalışmalarda görülmektedir. Kritik KPB sonrasında farmakolojik müdahalelere gereksinim pulsatile akım kullanıldığında daha az olacaktır. Klinik çalışmalar gösteriyor ki pulsatile akış KPB de destek için kullanılan inotropik ajan kullanımını ve intraaortik balon kullanımını azaltmaktadır[3,11].

Pulslu ve pulssuz akımların pıhtılaşma profili , karaciğer ve böbrek fonksiyonları ve hemodinamilerinin karşılaştırıldığı çalışmada pulsatile akımın hücre membranı çevresindeki doku sıvısına mekanik etki sağladığı ve mikrodolaşımı geliştirerek difüzyonu arttırdığı sonucuna varılmıştır[12]. Farklı çalışmalar pulsatile akımın beyin, böbrek ve miyokardiyal kan akımında ciddi anlamda daha iyileştirici etkisi olduğunu göstermiştir[13,14] .

Kardiyovasküler cihazlarda biyouyumluluğu arttırmak için yüzeylerde polietilenoksit, polietiloksit ve heparin kaplamalar kullanılmaktadır. Biyouyumluluğa negatif etkili olan platelet oluşumunun ekstrakorporal dolaşımın bir sonucu olduğu bilinmektedir[15]. Kanın endotel yüzey dışındaki yüzeyler ile kontağı sonucunda oluşmaktadır. Kalp akciğer makinesinde akciğerin görevini üstlenerek kalbin oksijenlenmesini sağlayan oksijenaretör üzerindeki kan teması; sistematik enflamasyon, kanama eğilimi ve organ kayıplarına neden olabilir.[16] Bu sorunların çözümü için çeşitli kaplama türleri geliştirilmiştir. Bu yüzey kaplamaları da açık kalp ameliyatı boyunca hemostazik aktiviteyi azaltmayı amaçlar. Yapay yüzeyi heparin ile kaplama girişimi daha iyi bir biyouyumluluğa ulaşmadaki ilk adımdır.Heparin bir antikoagulanttır.Yapılan çalışmada hemarin kaplı oksijenatör kullanılmıştır.

Pulslu perfüzyon çok unsurludur ve formu hem puls kaynağı hem de perfüzyonun olduğu vasküler sistem ile değişir. Pulssuz perfüzyon ise tanım gereği değişmeyen sabit bir olgudur. Hemodinamik, metabolizma, organ işlevi, mikrodolaşım ve histoloji üzerine yapılmış birçok çalışma pulslu perfüzyonun yararlarını gösterirken, başkaları bunu gösterememiştir.Bu zıtlığın en basit açıklaması farklı araştırmacıların farklı pulslu perfüzyon formlarını kullanmalarıdır ki, bunların ancak bazıları etkilidir.

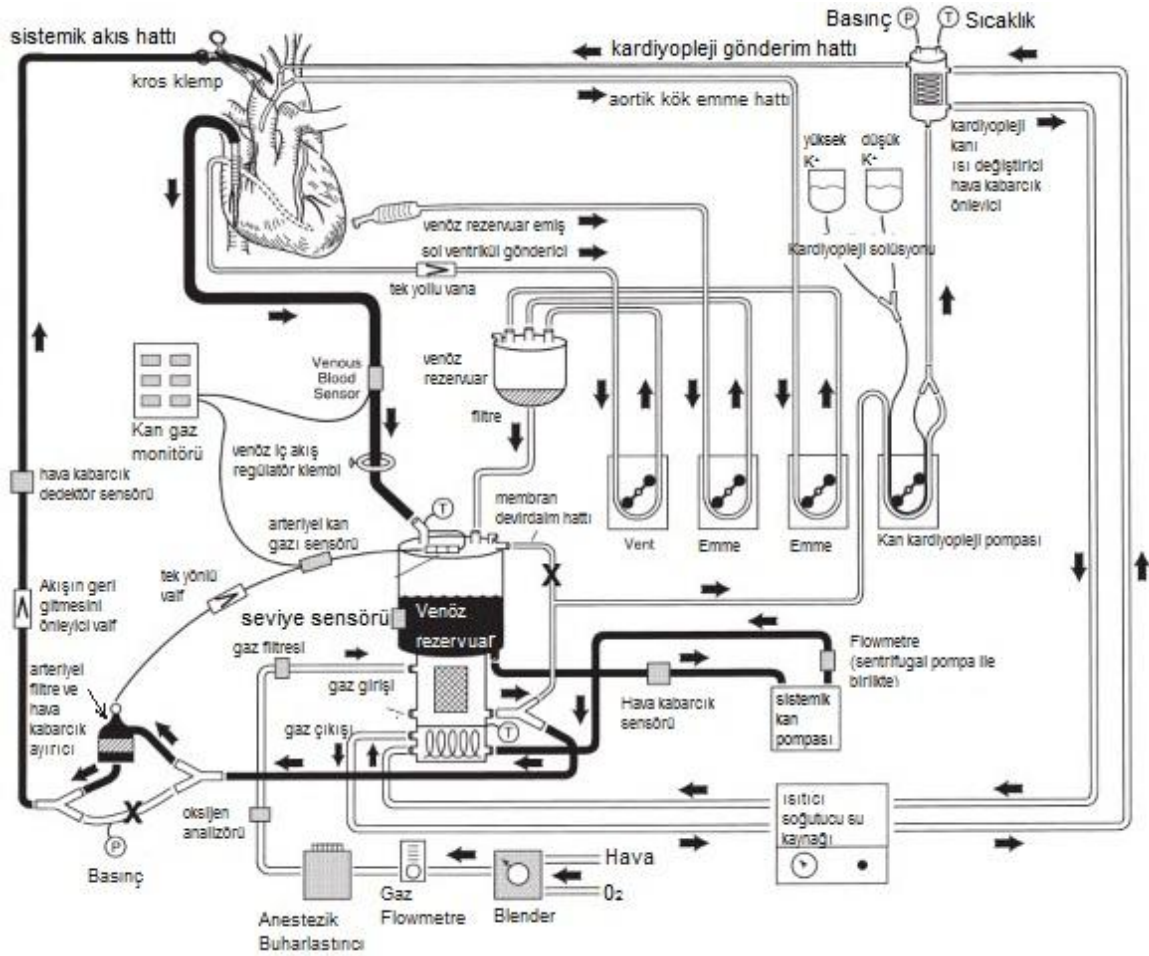
Yukarıda sunulan bilgiler doğrultusunda tez kapsamında yapılan pulslu akışın heparin kaplı medos HILITE 7000 oksijenatörünbiyouyumluluğuna etkisi incelenmiştir. Pulslu akımın endotel zararını komplement, sitokin,nötrofil aktivasyonunu azalttığı görülmüştür.[17,18] Biyomalzeme yüzeylerinin kan proteinleri ile etkileşimi biyouyumluluk çalışmalarına ışık tutmaktadır.Bu bağlamda pulslu akış altında heparin kaplı yüzeyde adsorbe olan kan proteinleri ölçülecek ve geleneksel yöntem olan pulssuz akış ile karşılaştırılacaktır.

İlk olarak Kalp akciğer makinesi bileşenleri açıklanmış ve sonrasında oksijenatör tipleri ve kaplama yöntemleri incelenmiştir. Farklı oksijenatör tipleri üzerinde yapılan çalışmalarda biyouyumluluk farklılıkları gözlenmiş ve heparin kaplamanın etkisi ve önemi üzerinde durulmuştur.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kalp Akciğer Makinesi

Açık kalp ameliyatlarının uygulanabilmesi için ameliyat sahasının kansız ve hareketsiz olması, kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurulması gereklidir. Ancak kalbin boşluklarının kanla dolu olması ve bizzat kendisinin vücuda kanı pompalaması nedeniyle, vücudun ihtiyacı olan kan dolaşımı başka bir mekanizma ile sağlanamadığı sürece ameliyat edilecek kalbin durdurulması ve kandan arındırılması mümkün olmayacaktır. Çünkü kan dolaşımı durduğunda öncelikle beyin hücreleri en fazla 5 dakika gibi kısa bir zaman içinde ölmektedir[19]. 1950 li yıllara kadar yüzyılı aşkın süredir bilinen birçok kalp hastalığı, kalbin içi açılmadığı için yapılamamaktaydı. Modern kalp cerrahisinin ilk uygulamaları 1950'lerin başında kalp akciğer makinesinin kullanıma girmesiyle başlar.



Şekil 2.1 vücut dışı (ekstrakorporal dolaşım) devresi [125].

Kalp ameliyatları sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonları vücut dışında Kalp akciğer makinesi olarak isimlendirilen bir cihaz tarafından sağlanır. Kardiyopulmoner bypas, kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerin gaz değişim fonksiyonunun geçici olarak hastanın damar sistemine bağlanan bir pompa oksijenatörle sağlandığı sistemdir. Şekil 2.1 de temel devresi görülebilen ekstrakorporeal dolaşım da denilen bu sistemde süperior vena cava ve inferior vena cavaya konulan iki kanül veya sağ atriyuma konulan tek kanül vasıtasıyla yerçekimi etkisiyle venöz rezervuarda toplanan kan, pompa başlığı sayesinde oksijenatöre yönlendirilir ve soğutulup, ısıtılarak , bir filtreden geçirilerek genelde asendan aortaya (yükselen aorta) konulan bir arteriyal kanül ile hastaya geri verilir. Böylece duran kalbe uğramadan gelen venöz kan, KPB devresinde toplanarak, oksijenatör vasıtasıyla kandan karbondioksit alınıp oksijen ilave edilerek geniş bir artere geri gönderilir. KPB tam olarak sağlandığında, ekstrakorporeal donanım hem sürkülasyonu hem de ventilasyonu sağlar. İlerleyen teknoloji ile birlikte bu cihazlar günümüzde olabildiğince gelişmiştir. Halen kullanılmakta olan sistemlerde akış hızları, akış miktarı, kanın sıcaklığı, kan gazı değerleri hatta kan elektrolit değerleri sürekli olarak izlenebilmekte ve istenilen şekilde ayarlanabilmektedir[20]. Ancak KPB, sıklıkla pulssuz ve normale göre düşük basınçlı olduğundan fizyolojik değildir ve vücudun savunma reaksiyonunu tetikleyen bir süreçtir. Ancak günümüzde ekstrakorporeal sistem sayesinde düşük risk ve mükemmel klinik sonuçlar ile 50 yılı aşkın süredir başarılı ile uygulanmaktadır.

2.2 Kalp akciğer makinesi bileşenleri

2.2.1 Pompalar

Kan pompaları görevlerine göre roller pompalar ve santrifugal pompalar olmak üzere iki gruba ayrılırlar. Pompa, ileri kan akışını devre boyunca hastaya geri dönecek şekilde sağlamak amacıyla perfüzyon devresi içine yerleştirilir. Bunun iki genel türü mevcuttur. Roller pompa ve sentrifügal pompa[21]. Her ikisinin de olası komplikasyonları olduğu gibi, bağıntılı avantajları ve dezavantajları vardır. Sentrifügal pompa birincil pompa olarak kullanılsa dahi roller pompalar, genellikle kardiyopleji iletimi ve kardiyotomi operasyonlarında veya hava emiş borularında kullanılır.

Kalp akciğer makinesi KPB'nin temelidir ve işlem sırasında kalbin pompalama ve akciğerin gaz değişim işlevini yerine getirmektedir. Bunun yanında yeterli

oksijenleşmeyi, CO₂ elemeyi ve kan ısısını kontrol etmeyi de sağlamaktadır. Kirli kan toplardamardan alınır, kanül kullanarak venöz rezervuara yollanır. Atardamar kan pompası aktif olarak kanı oksijenatör ve kanül boyunca atardamar sistemine pompalar. İlave atardamar filtresi oksijenatör ve atardamar hattı arasında konumlanmıştır. Amacı túbaj sistemindeki trombosit, hücreyi , birikmiş parçaları, denatüre proteini , hava ve aşınmış tanecikleri filtrelemektir.

Temiz kanın vücuda gönderilmesi sırasında kardiyotomi vakumlu tüpleri operasyon bölgesindeki kanı tutma ve aspire etmek amacıyla kullanılabilir. Vakumlu tüpler kalp boşluklarından hareket ederek kalbe aşırı zarar veren, aşırı kan hacmi yaratan kalpteki aşırı genişlemeyi önlerler. İstenen kan toplanır, filtrelenir, venöz rezervuarda köpüğünden arındırılır ve direkt olarak ekstrakorporal dolaşım sistemine gönderilir.

Kardiyopleji pompaları ise kardiyoplejik çözeltileri aort köklerine ya da seçici olarak hacimli, zamanlı ve basınç kontrollü iki kalp damarına yönlendirmek amacıyla kullanılırlar.

2.2.1.1 Roller pompalar

De Bakey kan pompaları olarak da adlandırılan roller pompaların çalışma prensibi yer değişikliği ilkesine dayanmaktadır ve döner silindir kullanan pompa gövdesinden boru şeklindeki bir parçacık yardımıyla kanın ulaşımı sağlanmaktadır. Silindir pompa birbirine bağlı iki silindirle yapılandırılmış bir adet dönüşüm pompası kolu ve içerisine yarım daire biçimli silikon bir parça yerleştirilmiş ve sonrasında özel bir boru sistemi ile desteklenmiş olan pompa karterinden oluşmaktadır.

Roller pompa ile, belli bir uzunluktaki túbaj, bir parkura yerleştirilir. İleri akış, rollerların parkurdaki túbajı sıkıştırarak çevrilmesiyle elde edilir. Belirli bir pompa ve túbaj tipinde, elde edilen akış oranı, rpm cinsinden pompalama hızıyla orantılıdır. Dönüşüm silindirleri nöbetleşe olarak boru biçimli parçacığı sıkıştırmakta ve boruda yer alan sıvının rotasyon hızı ve yönüne göre ulaşımı sağlamaktadırlar.



Şekil 2.2 Tipik silindirik roller pompa[126].

Roller pompaların túbaja karşı tıkanıklık derecesi önemlidir. Çok fazla sıkışma, hemolizi artırabildiği gibi çok az sıkışma da etkili ileri akış oranını düşürebilir. İdeal sıkışma derecesi, rollerlar nerdeyse hiç tıkanıklık göstermeyecek şekilde düzenlendiğinde meydana gelebilir[20]. Roller pompaların kullanımına göre

görülebilecek komplikasyonlar, hatalı kalibrasyon ve pompa tubajının çatlaması ihtimalidir[21]. Eğer venöz rezervuar dikkatli gözlenmezse ve yanlışlıkla boşaltılırsa, roller pompa arteryal hatta büyük miktarlarda hava pompalamaya sebep olabilmektedir. Tübaj parçacıklarının dağılması, kopması veya ayrılması sonucunda oluşabilecek küçük parçacıkların neden olduğu embolizasyonu, arteryal hat filtreler kısıtlayabilmektedir[21,22]. Eğer arteryal hattaki çıkış yanlışlıkla engellenirse, tübaj konnektörden ayrılana kadar veya tübaj kopana kadar arteryal hattaki basınç büyür.

2.2.1.2 Santrifugal pompalar

Sentrifügal pompalar roller pompalar gibi direk yer değiştirici olarak kullanılmamaktadırlar. Bu nedenle söz konusu pompaların tıkatıcı özelliği yoktur. Bu tür pompalar sıkıştırmak yerine merkezkaç kuvvetini kullanmakta ve bu şekilde kanın ulaşımını sağlamaktadırlar. Operasyonun teknik ilkeleri nedeni ile santrifugal pompa uygulaması sınırlı olarak kullanılmaktadır. Her ne kadar bu pompa atardamara ait bir pompa olarak kullanılıyor olsa da yine de emici pompa özelliği bulunmamaktadır. Sentrifügal pompalar uzun süren ameliyatlarda az kan kaybı sağlama avantajına sahiptirler[23].

Sentrifügal pompa pervane yapısına sahiptir. Sentrifügal pompa ile sonuçta oluşan akış oranı sadece pompanın rotasyonel oranıyla belirlenmez; aynı zamanda hem hastadaki hem de devredeki ardyükünden etkilenir. Pompa dönmediğinde, eğer arteryal hatta klamp yapılmazsa, kan geriye doğru akış gösterebilir ve kan kaybı meydana gelebilir[24]. Sentrifügal pompanın roller pompadan daha iyi görünen bir faydası da hava embolizmi ihtimalinin düşük olmasıdır[25]. Büyük miktarda havanın santrifügal pompayı sarsacak olması ve durdurabilmesi gibi durumlar ortaya çıkabilse de, küçük miktarlardaki hava arteryal hatta kolaylıkla pompalanabilir.

2.2.2 Extrakorporeal dolaşım tübaj sistemleri

Tübaj sistemi hastanın vasküler sistemi ile bir kapalı devre olan extrakorporeal sistemi ve formlarının bileşenlerini birbirine bağlamak için kullanılır. Yerine göre, farklı çaplarda ve duvar kalınlığında PVC veya silikon tübaj kullanılır. Tübaj ölçü aralığı genellikle 1/8" çapında ve 1/16" ile 3/16" duvar kalınlığı arasında yada pediatrik uygulamalar için (buna bağlı olarak düşük akış oranları ile) 1/4" duvar kalınlığında dağılım gösterir. Yetişkin tübaj uygulamalarında genellikle bir 3/8" veya

1/2" lik çaplarda ve 1/8" veya 1/2" duvar kalınlığı tbaj kullanılarak akış oranları 10 litre/dakika seviyesine ulaşır. Küçük tbaj çapları kullanıldığında, arzu edilen akışa ulaşmak için aktif basınç ya da vakumlama belirli sınırlar dahilinde sırasıyla kullanılır.

Tbaj esnasında mümkün olan en kk lümen en kısa uzunlukta kullanılarak priming hacmi ve sistemin yabancı yüzeyler ile etkileşimi olabilecek en düşük seviyeye indirilir.

2.2.3 Kan filtreleri

Kan filtreleri daha çok sistemin zkaynaklı etkileri, yabancı parçacıklar, ve microkabarıkların sebep olduğu mikro emboliden korunmak için ekstrakorporeal dolaşım sistemi ile tmleşmişlerdir.

2.2.3.1 Derinlik filtreleri

Dacron yönünden yada poliüretan köpükten yapılan derinlik filtreleri venöz rezervuara iliştirilmiştir ve temel olarak partikül filtrelemesi için kullanılır. Gözenek büyüklüğü 80-100 µm (iri parçacıkların ayırımı) den 20-40 µm(mikropor aralığı) aralığında değişir.

2.2.3.2 İnce Gözenek filtreleri

İnce gözenekli filtreler atar damar kan filtreleri gibi kullanılır ve elek prensibinde çalışır. İnce gözenekli filtrelerin gözenek büyüklüğü 20 ile 40 µm aralığındadır. Malzemesi ince gözenekli dokunmuş polyester demetlerindedir. Derinlik filtrelerinin aksine ince gözenekli filtreler yapışma gücüne sahiptir. Hava tutma özellikleri hava kabarcıkları belli bir basınç farklılığına (kabarcık basınç noktası) ulaştığında sadece filtre ortamında geçecek kadar mükemmeldir.

2.2.4 Venöz rezervuar

Venöz Rezervuar ameliyat bölgesinden emilen kanı toplayıp filtreleyerek ekstrakorporeal dolaşım'a gerektiği kadar gönderir. Aynı zamanda, depolama hacmi oluşturur. Őeffaf kaplama kesintisiz seviye kontrolü sağlar ve ayrıntılı bir şekilde seviyeyi ölçmeyi ve hacimdeki seviyesindeki benzer değişiklikleri saptamayı kolaylaştırır.



Şekil 2.3 Açık rezervuar - kombine venöz ve kardiyotomi.[126]

En düşük hacimli kısım, bütün ekstrakorporeal dolaşım süresince sistem içine hava girişini engellemek için rezervuarda durur. Kan akışı yada kan-hava karışımı, hazne içine entegre edilmiş köpük giderici modül boyunca en uygun filtrasyon için bir derinlik ve ince gözenekli filtre kombinasyonundan geçer. Giren ve çıkan tübajlar farklı türde bağlayıcılarla venöz rezervuara takılabilir yada vidalanabilir. Hava ya maruz kalmış sert kabuklu rezervuarlar ise saf toplardamar rezervuarları ile birlikte katlanabilir torba şeklinde kullanılır. Bu yumuşak kabuklu rezervuarların avantajı, kan yüzeyini hava ile direkt temaslı hale getirmemeleridir. Bu durumda emme tüpleri başka bir rezervuara bağlanır. Bu sistemler kapalı yada yarı-kapalı olarak isimlendirilir.

2.2.5 Kanüller

Kanüller hastanın ekstrakorporeal dolaşım (EKD) sistemi ve vasküler/damar sistemi arasında ara yüzdür. İlgili damarlara HLM nin tübaj sistemine steril bağlantısı yapılmadan önce güvenle ve havası alınmış olarak bir cerrah tarafından yerleştirilir.

2.2.5.1 Arteriyel kanül

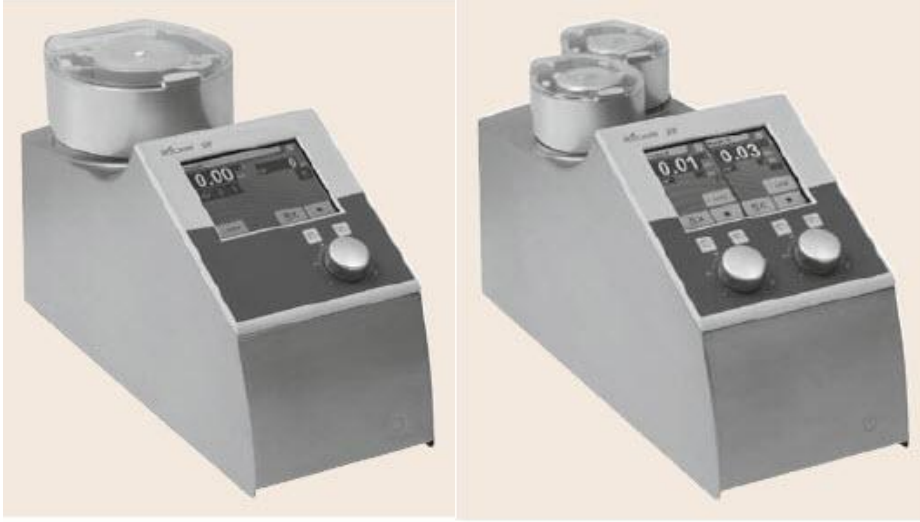
Arteriyel kanüller hastanın oksijenlenmiş kanını sistemik dolaşımına geri göndermek için kullanılır. Aortun yükselen bölümü en sık kullanılan alandır. Müdahale türüne ve cerrahi giriş yoluna göre uyluk atardamarı yada kalça iç atardamarı gibi alternatif bir bölge tercih edilebilir yada gereklidir. Türü ve boyutu seçilmiş kanül, ihtiyaç duyulan her iki kan akışı ve anatomik duruma bağlıdır. Arteriyel kanüller düz yada eğik uçlu, dikiş yada flanş halkaları, ve tercihen tel takviyeli yaya uzunluk işaretlemeleri ile farklı ölçülerde mevcuttur.

2.2.5.2 Venöz kanül

Venöz kanüller hastanın kanını venöz damar sisteminden ekstrakorporeal sisteme boşaltır. En yaygın kullanılan kanüller iki aşamalı olarak bilinen kanüllerdir. Kanüllerin yandan açılan ucu inferiyor vena cava'da toplardamar içine yerleştirilmiştir ve superior vena cava'da gelen kan ile sağ atrium'dan gelen kan, ikinci aşamada yandan açılım yoluyla boşaltılır. Seçilmiş kanüllerin türü ve boyutu arterial bölgedeki benzer durumlarına göre karar verilir. Bununla birlikte, venöz kanüller gerçekte büyüktür, çünkü venöz alandaki kan akışı genellikle hidrostatik emmeden dolayıdır.

2.2.6 Temel kalp-akciğer makinesi parçaları

Kalp akciğer makinesi üzerindeki temel parçalar içerisinde anlık gaz, kan gazı ve gaz konsantrasyon analizörleri ile kan akışında doğrudan ve parçalı basınç ile saturasyonu gösteren ekran bulunmaktadır. Tümüleşik sistem içerisine birkaç pompayı takmak için mobil konsol; güç kaynağı, acil güç kaynağı ve elektronik parçalar dahildir. Oksijenatör, filtreler, venöz rezervuarlar, harici pompalar, ve ilave aletlerim tutucularını yerleştirmek için ayarlanabilen bir taşıyıcı sistem ile bütünleşik çalışır. Pompa büyüklüklerine göre sistemde iki tip pompa bulunmaktadır. Büyük silindir pompa; arteriyel kan akışı, emilimi, veya boşaltım için gerekli daha yüksek akış üreten, pompa yuvası içinde büyük túbaj yolu bulunan bir pompadır. Küçük silindir pompa ise düşük akış oranları için pompa yuvasında kısa túbaj yolu bulunan pompalardır. Bu pompalar bebeklerin ve çocukların perfüzyonu için veya kardiyoplejik solüsyonların uygulaması için genellikle tümleşik sistemde çift pompalı olarak kullanılan pompalardır.



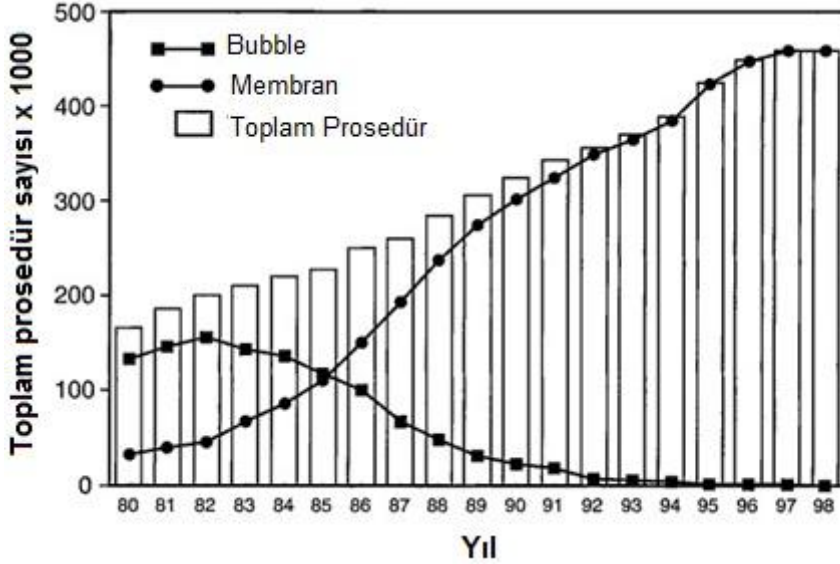
Şekil 2.4 Sorin marka 5. nesil tek ve çift roller pompa[56].

Bütünleşik sistemdeki kontrol ve İzleme cihazları ise vücudun dışında kalan kısımdaki farklı basınçları ölçmek için sensorlar dahil basınç izleme ve buna bağlı olarak akış oranlarını kontrol etmek için kullanılırlar. Bu kısımlarda gerekirse hasta ısıları da dahil olmak üzere farklı sistem ısılarını görüntülemek ve ölçmek için sensorlar ve ısı izleme araçları bulunmaktadır. Venöz rezervuarındaki ses seviyesini kontrol ve ölçmek için sensorlar dahil seviye monitörü ve buna bağlı olarak arteriyel kan akışını regüle etmek için bölümler de bu kısımda bulunmaktadır. Buna ek olarak sistemdeki kabarcık sensörleri vasıtasıyla, kabarcık ortaya çıktığında, etkilenmiş olan pompanın akışını regüle eden ultrasonik sensörlü kabarcık monitörleri bulunmaktadır. Bir pulslu akış profilini oluşturma ve kontrol etmek için gereken akış kontrolü de bu kısımda gerçekleştirilmektedir.

2.3 OKSİJENATÖRLER VE GAZ DEĞİŞİM FONKSİYONLARI

Oksijenatör olarak da adlandırılan yapay akciğer, akciğerin bütün fonksiyonunu KPB sırasında üstlenir. Bu nedenle hayati gaz değişimlerinden sorumludur. Yaygın klinik kullanımıyla oksijenatör terimi, ekstrakorporal sirkülasyon süreci boyunca hastanın akciğerlerinin işleyişine yardımcı olan perfüzyon aygıtının bir kısmı anlamına gelmektedir. Oksijenatör, karbondioksit, anestezi ve muhtemel diğer gazları sirkülasyonun içine veya dışına nakledebilir. Ayrıca, tüm modern oksijenatörlerin integral ısı değiştiricileri vardır ve ana rezervuar işlevi ve venöz rezervuar emiliminden geri dönen kan için filtre görevi görürler. Böylelikle, oksijenatör, zarar

verici etkiler olmadan kısa bir süreliğine ertelenebilen doğal akciğerlerin tüm temel işlevlerini karşılarlar.



Şekil 2.5 Amerikada bubble ve membran oksijenatörünün kullanımının yıllara göre karşılaştırılması[27].

Birleşik Devletler'deki geniş çapta membran oksijenatör kullanımı Çizelge 4.1'de gösterilerek, 1980 itibari ile oksijenatör kullanım oranları vurgulanmıştır. 1995'te yayınlanan bir araştırma, Birleşik Devletler'deki bubble oksijenatörden membran oksijenatöre geçişi teyit etmektedir[26]. Dünya çapında, yıllık tek kullanımlık oksijenatör kullanımı 1.1 milyon adet olarak tahmin edilmektedir ve bu miktarın %80 ila %90'ını membran oksijenatörlerin oluşturduğu düşünülmektedir[27]. Bu durum, membran oksijenatörlerin hem performansı hem de maliyeti açısından gitgide artan gelişmeyi göstermekte ve aynı zamanda, kan travması ve embolizasyon riskini azaltması açısından bubble oksijenatöre göre daha avantajlı olması konusunda yükselen farkındalığı da yansıtmaktadır.

Oksijenatör tasarımcıları, perfüzyonistin gaz naklini ayarlamasını kolaylaştırmak, ısı transfer etkinliğini maksimum seviyeye çıkarmak, kan travmasını ve dolmuş volümünü (ameliyat öncesinde oksijenatörü doldurmak için eklenmesi gereken sıvı miktarı) minimize etmek için belirli kan akış oranında oksijen, karbon dioksit ve diğer gazların miktarını maksimum seviyeye çıkarmak için uğraşmaktadırlar.

Karakteristik	Membran Oksijenatör Akciğer¹³⁰	Akciğer¹³¹
Yüzey alanı(m ²)	0,6-4	70
Kan yolu genişliği(μm)	200	8
Kan yolu uzunluğu(μm)	250000	200
Membran kalınlığı (μm)	150	0,5
Maksimum O ₂ transferi (mL/min)	400-600	2000

Çizelge 2.2 membran oksijenatör ve akciğerin performans karşılaştırması.

Çizelge 2.2’de akciğerin membran oksijenatöre göre ne derece üstün olduğu görülmektedir. Mesafe, O₂ difüzyonu için yapay bir akciğerde daha önce gerçekleştirilenden daha kısa hale getirerek, kırmızı kan hücrelerinin akciğerdeki kılcal damarlardan tek seferde geçişi hedeflenmektedir. Aşırı egzersiz veya ciddi akciğer hastalıkları durumu hariç, doğal akciğerlerdeki oksijen transfer oranı difüzyon ile kısıtlanmaz. Gerçekte, doğal alveollerde ölçülen ile kanda ölçülen gaz gerginliği arasındaki fark çoğunlukla ventilasyon ve perfüzyonun uyuşmamasından kaynaklanır [27]. Bu nedenle, normal şartlarda işlev gösteren yapay akciğerlerde, gaz ve kan fazları arasında kayda değer kısmi basınç farklılıkları ortaya çıkar.

2.4 OKSİJENATÖR TİPLERİ

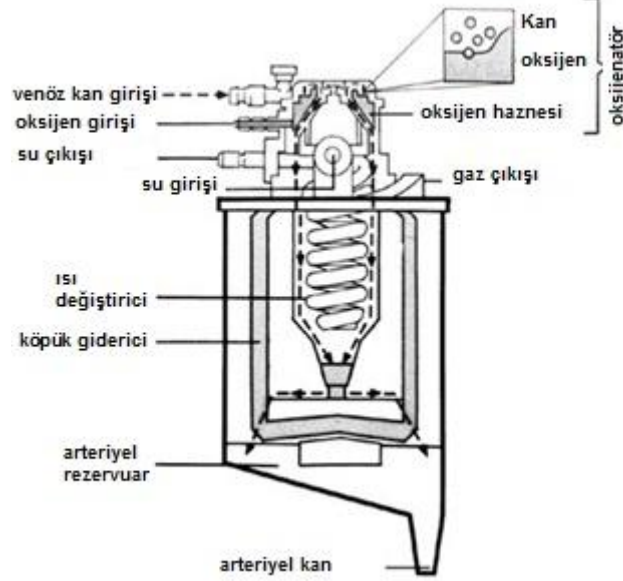
Bugün kullanılmakta olan kabarcık ve membran oksijenatörlerin gelişimi süresince biyolojik akciğerler dahil pek çok oksijenatör türü geliştirilmiştir ve kullanılmıştır. Klinik olarak ilk kez kullanılan oksijenatör, Gibbon’ın 1930’lu yılların sonundan beri uğraşmakta olduğu sabit film oksijenatördür[28].

Günümüzde de belli bir miktar kan akımında oksijen, karbondioksit ve diğer gazların ve ısı transferinin en iyi ve verimli şekilde ayarlanabileceği, kan kaybının en aza indirilebileceği ve başlangıç hacminin en az miktarda tutabileceği oksijenatörler üretilmeye çalışılmaktadır[29].

2.4.1 Kabarcık (Bubble) Oksijenatör

Hem membran hem de bubble oksijenatör kavramları, KPB'yi geliştirenler tarafından takdir toplamasına rağmen, bubble oksijenatörün özünde olan sadelik, kullanışlı bir aygıtın geliştirilmesine zemin hazırlamıştır. Yapısal olarak, tipik bir bubble oksijenatör iki bölüme ayrılır. Venöz kan ilk olarak karışım haznesine girer, burada taze gaz kana, küçük kabarcıkların oluşmasına sebep olan bir “elek” vasıtasıyla akar. Kan ve kabarcıklar bir araya geldiğinde, ikinci kısımda köpük giderilmeden önce yeterli gaz değişimi için kan bekletilir.

Bubble oksijenatörün başlıca avantajı, basınç düşüklüğünün az olmasıdır. Böylece bubble oksijenatörlerin KPB pompası pompa yönüne yerleştirilir. Burada aynı zamanda sistem için rezervuar işlevi de görürler. Bubble oksijenatör aracılığıyla geçen akış öncelikle venöz perfüzyon túbajında meydana gelen hidrostatik basınç yüksekliği tarafından sağlanır. 100 cmlik su basıncı düşüklüğüne çoğunlukla membran oksijenatörlerde rastlanmasının aksine genellikle, bubble oksijenatördeki basınç düşmesi 30 cm subasıncından daha azdır.



Şekil 2.6. Karışım haznesi, ısı değiştirici, köpük giderici ve arteriyel rezervuarı gösteren tipik bir bubble oksijenatör. Kesik çizgi kanın izlediği yol göstermektedir[127].

Kabarcıklardan kaynaklı hidrostatik sürüklenme ve basınç, kanı bir ayırıcının üstüne ısı değiştirici, kabarcık giderici bir rezervuarın içine taşır. Isı değiştirici hem membran hem de bubble oksijenatör için benzeşik şekilde çalışır. Isı değiştiricisinin kabarcık odasından gelen aşağı akış yönünde olmasına yarar sağlayan durum, gaz değişiminin ısı transferi meydana geldiğinde devam ediyor olmasıdır. Membran oksijenatörlerin aksine, bubble oksijenatörler ayrı bir venöz veya arteriyel rezervuar gerektirmez. Rezervuar, kanın durağanlaşmasını ve böylece rezervuar üzerinde batmadan süzülmesine imkan vererek kabarcıkların ayrılmasına olanak sağlayan bir kabarcık engelleme işlevi de görür. Kan dipten ve yüzeydeki kabarcıklardan bağımsız bir şekilde rezervuardan çıkar.

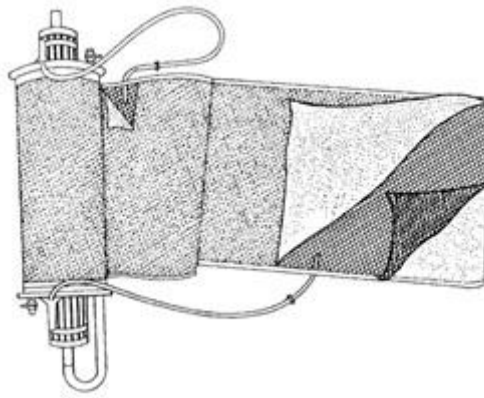
Gaz kabarcıkları hem ayrılma hem de kanda emilim sayesinde oksijenlenmiş kandan ayrıştırılır. Bir kabarcıktaki gaz emilimi sıvı ve kabarcıktaki gaz arasındaki kısmi basınç farklılığına göre değişir. Oksijenatörden gelen oksijen kabarcıkları durumunda, emilime götüren net basınç farkı, kanda bulunan kısmi oksijen basıncı ve kabarcıktaki kısmi CO₂ basıncının toplamının, kabarcığın yüzey gerginliğinin ve kanın ortam basıncının toplamından çıkarılmasına eşittir. Kabarcıklar, arteriyel infüzyon tubajında bulunan kanın yüksek ortam basıncıyla sıkıştırıldığında, bu fark

emilim için daha müsait duruma gelir. Arteryal PO_2 arttığında kabarcıkların emilimi kısıtlanacaktır. Kabarcık boyu O_2 ve CO_2 değişim oranını etkiler. Karıştırma haznesine giden belirli bir oksijen akışı için, gaz küçük delikler ile enjekte edilere hava kabarcıklarının boyutu düşürülür ve bu sayede toplam kan ve gaz temas yüzey alanı büyümüş olur.

2.4.2 Membran Oksijenatörler

Membran akciğerler analog mantıkla, kan ve gaz arasındaki ayrışmayı sağlamaya çalışırlar. membran oksijenatör gaz ve kan fazları arasında bütün bir set sağlarlar, böylece gaz transferi tamamen membran materyaldeki gaz difüzyonuna bağlı hale gelir. Gerçek membran oksijenatörler geniş bir dolun volümü gerektirir; buna sonuç olarak, bugün KPB için kullanılan membran akciğerlerin çoğunda mikro gözenekler kullanılır.

Membran oksijenatörler 1980'lerde bubble oksijenatörler gibi entegre rezervuar ısı değiştiricisine sahip olunca daha az kan travması ile bubble oksijenatörlerin performansına erişip artan oranda kullanılmaya başladılar. Üretilen ilk gerçek membran oksijenatör Kolobow'un spiral sarmal membran oksijenatörüdür. Kolobow'un geliştirdiği spiral membran oksijenatör merkezdeki bir silindirin çevresine sarılmış uzun, yassı bir membran tüp yapısındadır. Bu tüpün dış yüzeyi silikon membran ile kaplı olup oksijen bu tüp içerisinde dolaşmaktadır. Kan ise bu birbiri üzerine sarılmış tüpün kıvrımları arasından geçmektedir.



Şekil 2.7 Kolobow'un örgüsel silikon membranı. Taze gaz "zarf"a birkaç silikon tüp vasıtasıyla sağlanır[128].

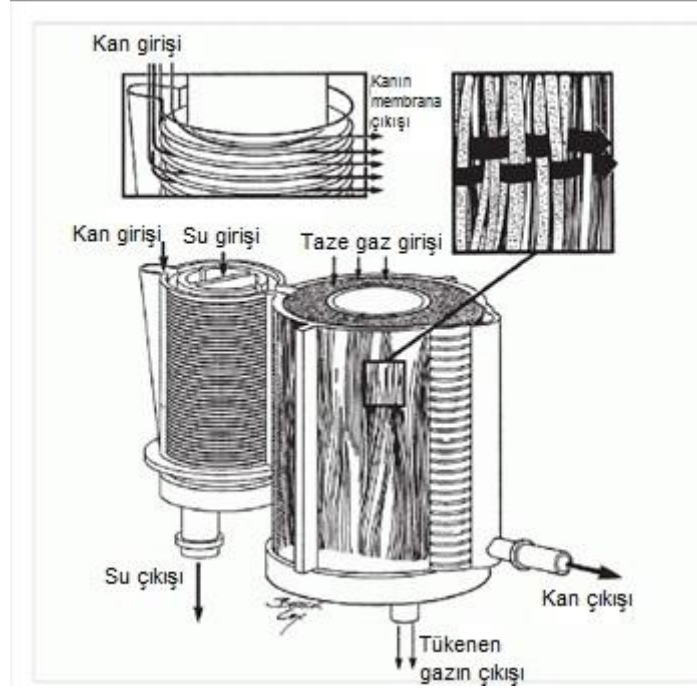
Kolobow membran oksijenatör, kendi üzerinde sarmal, zarf şeklinde bir silikon membran içerir. Kan, integral ısı değiştirici içinden ve sonra membranın içinden akar. Bu oksijenatör, doğuştan gelen akciğer rahatsızlığına sahip yenidoğanlardan, konvansiyonel kardiyopulmoner bypass veya solunum güçlüğü sendromu olan yetişkinlere kadar çeşitli hastalara ekstrakorporel membran oksijenasyonu sağlamak için 0.5 veya 4.5 m² lik gaz değişim yüzey bölgesi açısından elverişlidir.

Genellikle, kanın yüzey gerginliği yüksek miktarlardaki sıvının KPB süresince mikrogözeneklere geçişini engeller. Mikrogözenekler, polipropilen membrana giden yollar sağlar, ki bu da hem oksijen hem de karbondioksit değişimi için membrana elverişli difüzyon inkanı verir.

Bununla birlikte, mikrogözeneklerden akan serumun buharlaşması ve sonrasındaki yoğunlaşma (terleme) sebebiyle birkaç saatlik kullanımın ardından, mikrogözenekli membran oksijenatörlerin işlev kapasitesi düşer[30,32]. Membran akciğerleri ve içine giren gazı ısıdırarak bu geçişin azaltılabileceği önerilir[31]. Kan yüzey gerginliği gazın kana sızıntısını engeller.

Günümüzde kullanılan sistemler tek kullanımlıktır. Kanın membran yüzeyine en geniş şekilde temas etmesini sağlayacak üç tasarım vardır. Bunların içinde en sık kullanılan hollow fiber oksijenatörlerdir. İçi boş mikroporlu polipropilen liflerin (120-200 µm) uçları bir manifold ile birleştirilir. Oksijen bu liflerin içinde, kan ise liflerin dışında hareket ederken daha fazla türbülans geliştiği için bu yolla daha iyi bir oksijenasyon sağlanır. Membran oksijenatörlerde yüzey sabittir. Kan ile temas ettiğinde kısa bir sürede plazma proteinleri ile kaplanır.

Günümüzde kullanılan membran oksijenatör tipi 120-200 µm çaplı hollow fiber demetlerinin sert bir kılıf içinde bulundurulup, en etkili konfigürasyon olan gaz karışımının hollow fiber'lerin içinden, kanın ise türbülans oluşturacak şekilde fiberlerin arasından geçtiği modeldir.



Şekil 2.8 Hollow fiber membran oksijenatörün kan giriş ve çıkış noktaları ve iç yapısı[27].

Membran oksijenatörlerin membran yüzey alanı 2,0-5,5 m² arasında değişmektedir[33]. Modern oksijenatörler dakikada 1-7 litre kan akımı ile 470 ml kadar oksijen verip CO₂ geçişi sağlamaktadır. Prime miktarları 220-560 ml arasında değişmektedir.

2.5 Bubble Oksijenatör ve Membran Oksijenatör'ün Performans Kıyaslaması

Membran oksijenatörün bubble oksijenatöre göre avantajı, pulmoner yetmezlik yüzünden uzun vadeli ekstrakorporel perfüzyon yapılan hastalarda açıkça kanıtlanmıştır[27]. Bununla birlikte, kısa süren perfüzyon yapılan kardiyak operasyon geçiren hastalarda ise, bu konu, membran oksijenatörlerin teorik avantajlarının ölçülebilen ve kanıtlanmış klinik bulgulara dönüşüp dönüşmeyeceği tartışması olarak kalmıştır. Bir oksijenatörün kapsamlı bir performans değerlendirilmesinde, gaz transfer etkinliği, ısı transfer etkinliği, dolum hacmi, kurulum ve kabarcık engelleme yönünden kolaylık, kan uyumluluğu, klinik bulgular gibi çok sayıda özelliğe ve ölçüme sahip ve uygun maliyetli olma gibi unsurlar çok önemlidir.

1980'lerin başlarından daha önce, oksijenatör performansındaki farklılıkları değerlendirmek için oksijenatörler üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmalar, klinik bulgu değerlendirmesi ve klinik laboratuvar ölçümlerine yoğunlaşmıştır. İleriye yönelik eski bir randomize çalışmada, ortalama 4 saatten fazla hem membran hem de bubble oksijenatör ile perfüzyon yapılan her biri 10 hastalık 2 grup incelenmiş fakat aralarında önemli bir fark bulunamamıştır[34]. Clark ve arkadaşları her biri 80 hastadan oluşan seçilmiş iki grupta, bubble oksijenatör ve mikro gözenekli Teflon oksijenatörlerdeki kan travmasının, ilk büyük ölçekli randomize kıyaslamasını gerçekleştirmiştir. Gruplar şu şekildedir: kısa süreli perfüzyon grubu (ortalama 109 dakika) ve uzun süreli perfüzyon grubu (188 dakika). Kısa süreli perfüzyon grubunda, çalışmayı yürütenler ölçülen hemotolojik ve immünolojik değişkenlerde istatistiksel olarak kayda değer bir farka rastlamamışlardır[35]. Bununla birlikte, uzun süreli perfüzyon grubunda, membran hastalar daha düşük plazma hemoglobini ve beyaz hücre derişimi, çok daha az IgG, IgM ve C3 kaybı, ve daha az kanama ve transfüzyon göstermişlerdir. Ayrıca, membran oksijenatör hastalarında büyük miktarda C4 kaybı görülmüştür. Çalışmayı yürütenler, buna Teflon membrandan kaynaklı C4 bağlayıcılığının sebep olmuş olabileceğini ileri sürmüştür ve bu da çelişkili bir sonuçtur.

1980 yılında, Hessel ve arkadaşları, tasarlanan operasyonun türüne göre mikrogözenekli membran oksijenatör veya bubble oksijenatör kullanımını randomize ederek ileriye dönük 32 hasta üzerinde çalıştı. Ortalama 2 saatlik bypaslarda, kardiyak bulgularda nörolojik veya mental fonksiyonlarda, pulmoner fonksiyonda, renal fonksiyonda, toplam genel bulgularda ve hematolojik parametrelerde kaydadeğer bir farklılığa rastlanılmamıştır[36]. Köpeklerde yapılan sonraki bir çalışmada, bubble oksijenatöre, membran oksijenatöre kıyasla yüksek trombosit miktarı görülmüştür[37].

2.5.1 Kan hücresi hasarı

Bubble oksijenatörlerin, kabarcıkların etrafında oluşmuş yüksek kayma gerilimi mekanizması yoluyla kırmızı kan hücrelerini hemoliz etmeye membran oksijenatörlerden çok daha fazla eğilimli olduğu bilinmektedir.[38] Çalışmalar, modern bubble oksijenatörlerdeki tasarım gelişmelerinin hemoliz problemini aşamadığını öne sürer ve bubble oksijenatör kullanımında perfüzyon sonrası

plazmasız hemoglobin artışını göstererek çok sayıdaki eski araştırmayı destekler[39,40,41].

Radyoaktif işaretli trombositlerin kullanıldığı köpek modelinde, Peterson ve arkadaşları, membran oksijenatörlere nazaran, bubble oksijenatörlerin yapay yüzeylerindeki trombosit sayısında büyük bir düşüş, daha fazla trombosit hasarı ve daha fazla trombosit birikmesini kanıtlamışlardır[42]. Birden fazla çalışmada incelenen klinik değerler, membran oksijenatörlerin, trombositleri bubble oksijenatörden daha iyi bir şekilde koruduğunu belirtmiştir[43,44].

2.5.2 Kompleman sisteminin aktivasyonu ve yangısal tepki

Alabama Üniversitesi'nden bir grubun bypass sürecindeki kompleman aktivasyonu sorununa dikkat çekmesiyle, oksijenatörlerin kıyaslanması araştırmalarında değişiklik gösteren durum 1980'lerin başında ortaya çıkar[45]. Araştırmayı yürütenler, bubble oksijenatör ile perfüze olmuş 15 hasta üzerinde çalışmış ve C5a plazma seviyeleri dikkate değer bir şekilde değişmezken, bypass'a başladıktan hemen sonraki 10 dakika içinde C3a seviyelerinde önemli yükseliş bulunmuştur. Aynı zamanda bubble oksijenasyonun, bubble oksijenatörlerin örgüsel naylon kaplamasıyla, kompleman aktivasyonuna katkıda bulunduğunu kanıtlamışlardır. Ameliyat sonrasında, anafilotoksinin faaliyetleri ile önemli organların işlev bozuklukları arasında nedensel bir ilişki kuramamış olmalarına rağmen, kompleman aktivasyon ölçümlerinin klinik oksijenatörlerin yeniden tasarlanmasına olanak sağlayacağını öne sürmüşlerdir. Tüm üreticiler oksijenatörlerindeki naylon örgüyü polyester veya polipropilen ile değiştirmişlerdir[46].

Heparin-protamin komplekslerinin, kompleman aktivasyonuna sebep olduğu yapılan araştırmalar sonucunda gözlenmiştir[47]. Maymunlarda ve insanlarda yapılan sonraki çalışmalar, bubble oksijenatörlerin kompleman sistemini klasik yollarla aktive ettiği gözlemlenirken, membran oksijenatörlerin bunu ağırlıklı alternatif yollar kullanarak yaptığını öne sürmüştür[48].

Invitro devre kullanılan geniş kapsamlı bir çalışma, kompleman sistemin KPB'ye tepkisini değerlendirilmiştir. Bu çalışmada, taze insan kanı 1 saat boyunca 6 farklı membran ve bubble oksijenatör ile sirküle edilmiştir. Kompleman aktivasyonu, hem

C3a hem de terminal kompliman kompleksinin seviyelerinin ölçümüyle belirlenmiştir. Çalışmayı yürütenler, tüm oksijenatörlerle yapılan terminal kompleman aktivasyonunda benzer artış gözlemlemişlerdir. Buna ek olarak, C3'teki benzer artışlar, kapılar membran, gözeneksiz membran ve sert kabuklu bubble oksijenatör varlığında görülmüşken, hollow fiber membran oksijenatörde ve yumuşak kabuklu bubble oksijenatörde kayda değer bir C3 aktivasyonuna rastlanılmamıştır[49].

2.5.3 Akciğer hasarı

Ameliyat sonrası, oksijenatör türünden kaynaklı, akciğer üzerinde olması muhtemel etkiler, insanlarda direkt olarak gaz değişim ölçüleriyle, dolaylı olarak ise pulmoner akciğer suyu ölçüleriyle ve yetişkin solunum güçlüğünün başlangıcında da olan beyaz hücre degranülasyonu ile belirlenir. Süresi belirtilmemiş perfüzyon olan 30 hastalı randomize bir araştırmada, perfüzyon sonrası 5 saatlik süreçteki bubble oksijenatör ve membran oksijenatör hastaları arasında ekstravasküler akciğer suyu ve pulmoner gaz değişimi açısından bir fark görülememiştir[50].

Redmond ve arkadaşları, kaplanmamış standart bir devre ile kıyaslandığında, heparin kaplı bir oksijenatörün domuzlarda pulmoner hasarı azalttığını belirtmişlerdir[51]. 1966'da Ranucci ve arkadaşları, heparin kaplı oksijenatör kullanılan hastaların, ameliyat sonrası daha iyi akciğer fonksiyonlarına sahip olduğu kararına varmışlar[52]. KPB olan pediatrik hastalarda, Watanabe ve arkadaşları, ameliyatın hemen sonrasındaki zaman diliminde pulmoner yararlar olduğunu belirtmiştir[53].

2.5.4 Beyin mikroembolisi ve hasarı

Beyin hasarı 1950'lerin başında ortaya çıktığından beri, KPB'nin bir komplikasyonu olarak görülmüş olmasına rağmen, emboliye asıl sebep olan sıklığı, süreci ve şiddeti ise tartışma konusu olarak kalmıştır. Londra'daki Hammersmith Hastanesi'nden bir ekip, mikroembolizasyonu, ameliyat esnasında kullanılan bir anjiyografinin dijital substraksiyonunu kullanarak incelenmiştir ve ameliyat sonrası bir anjiyogram kaydı alınmıştır. Bubble oksijenatör ve mikrogözenekli membran oksijenatörler ile perfüze edilmiş koroner bypas hastalarının kıyaslanmasında, iskemik lezyon sayısı, retinal iskemi bölgesi ve retinal embolizasyonu sıklığında göze çarpan farklı değerler gözlenmiştir[54].

Padayachee ve arkadaşları, Doppler ultrason kullanarak, arteryal filtrelemesi olmayan bubble oksijenatörün kullanıldığı hastalarda, bypass süresince düzensiz fakat belirgin emboli sinyalleri gözlenmiştir[55]. Diğer taraftan, membran oksijenatör ve arteryal hat filtreli perfüzyon süresince embolik tipli sinyallere rastlanmamıştır.

Özetle, embolizasyonu ve KPB ile ilintili bağışık tepkinin ve kan işlevinin laboratuvar belirtilerindeki düzensizlikleri minimize etme yeterlilikleri açısından, bir araya gelen birçok kanıt, membran oksijenatörleri kullanıma daha uygun görür.

2.6 EKSTRAKORPORAL DOLAŞIM

Ekstrakorporal dolaşım (EKD) veya perfüzyon, kalp akciğer makinesinin yardımıyla uygulanmış bir işlem olarak tanımlanmıştır. Kalp cerrahisi, erken dönemlerinde daha çok doğuştan kalp kusurları ile ilgiliydi. Bugün, üzerinde durulan konular sonradan oluşmuş kalp kusurlarıdır. Kalp hastalığı kardiyolojik müdahalelerle veya ilaç tedavileri ile tedavi edilemezse, kalp ameliyatı gerekli olur[56]. EKD ,açık kalp ameliyatı için deneysel organ perfüzyonu başlangıcında kullanılan rutin bir prosedür olarak ortaya çıktı. Durmuş bir kalp üzerinde cerrahi girişim uygulanırken yada atan bir kalbe dolaşım desteği gerektiğinde yardımcı perfüzyon için EKD her zaman gerekli olacaktır.

2.6.1 EKSTRAKORPORAL DOLAŞIMIN TARİHSEL GELİŞİMİ

Fransız fizyolojist Julien Jean Cesar Le Gallois 19. Yüzyılın başlarında ekstrakorporal dolaşım ile ilgili ilk prensipleri kaleme almıştır. Kalbin fonksiyonunu sürekli enjeksiyon ile yer değiştirerek doğal ya da yapılabirise yapay kan ile değiştirmeyi önermiştir. 1849 yılında Alman bilim adamı Loebell izole organ perfüzyonu gerçekleştirmiştir. Suni ortamda perfüze ettiği karaciğeri besleyerek salgılarını incelemiştir. Ernst Bidder bu deneyleri hacim rezervuarı olarak kullandığı basınçlı konteynir ile yapay perfüzyonu sağlayarak geliştirmiştir. 1867 yılında Leipzig fizyoloji enstitüsünde Dr. Schmidt yüksek ya da alçak bir konteynir kullanarak perfüzyon akışını ve basıncını gerçekleştirebilmiştir. Fakat o tarihlerde kanın oksijenlenmesi hala sağlanamamıştır.

Perfüzyon esnasındaki yapay oksijenlenme, 1882 yılında von Schröder'in oksijenlenme için kan dolaşımına hava dağıtan sistemi icat etmesine kadar başarılamamıştır. Fakat bu yöntem günümüzde ortaya çıkardığı aşırı köpüklenme

nedeniyle güvenli bulunmadığından, yapay oksijenlenme için sadece temel teşkil etmiştir.

1885 yılında von Frey ve Gruber Leipzig Fizyoloji Enstitüsünde modern kalp akciğer pompasının atası olan ilk prototipi geliştirdiler. Bu prototip içerisinde bir film oksijenatör ile dönen cam silindir sayesinde kanı yapay olarak oksijenlendirebilmekteydi. Von Frey ve Gruber kapalı sistemde perfüzyon için ilk defa, uygun bir valf kontrolü ile beraber şırınga pompası kullanan çalışmacılardır.

1890'da Strazburg Fransa Farmakoloji enstitüsünden Jacobj, pulslu akışı gerçekleştirebilen bir kan pompası olan hematisator cihazını icat etmiştir. İki valf tarafından kontrol edilen sistem plastik bir balonu ritmik olarak sıkıştırarak fonksiyonunu gerçekleştirmekteydi Jacobj oksijenlenme ile ilgili sorunları fark ederek farklı bir teknik üzerine yoğunlaşmıştı. Sistemi kontrol etmenin daha kolay olduğundan bahsettiği vücut dışına çıkarılıp izole edilen akciğer yöntemini kullanarak farklı bir bakış açısı sunmuştur. Bu şekilde iki organı perfüze edilebilmekteydi.

Jacobj'in çalışmalarından yarım yüzyıl sonra Gibbon sonunda devrim yaratan bir buluşu hayata geçirmiştir. 20 yıllık çalışma sonunda Philadelphia Jefferson Tıp Fakültesi'nde ilk kalp akciğer makinesi'ni geliştirmiştir[57]. 1934 yılında geliştirdiği pompa oksijenatör ile kalbin ve akciğerlerin fonksiyonunu devralarak bir kediyi 25 dakika yaşatabilmeyi başarmıştır. 1950 yılında Amerikada maymun ve tavşanlar üzerinde yaptığı deneylerde genelde başarısız olmasına rağmen IBM tarafından finansal ve teknik açıdan desteklenmiştir.

Fizyoloji alanındaki hızlı gelişmeler ve bilgi düzeyinde ilerlemeler sayesinde insan üzerinde kalp akciğer makinesi kullanılması mümkün kılınmıştır. Gibbon 1952 yılında roller pompa ve film oksijenatörden oluşan cihazını ilk defa bir insan üzerinde denemiştir. Hasta yanlış teşhis sonucu ölmüş fakat ekstrakorporal yoldan bir hastanın perfüze edilebileceği kanıtlanmıştır.

Gibbon, 6 Mayıs 1953 günü doğuştan atriyal septal defekt hastası 18 yaşında bir kadın üzerinde ilk başarılı kalp akciğer makinesi denemesini gerçekleştirmiştir. Makine 45 dakika parsiyel baypas şeklinde 26 dakika total bypas şeklinde çalışarak hastanın bütün kalp ve akciğer fonksiyonlarını başarılı bir şekilde devralmıştır.

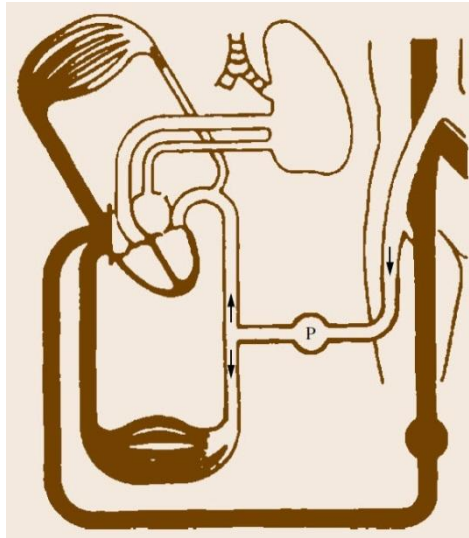
Gibbon, o sene içerisinde toplam dört farklı operasyonda sistemi denemesine rağmen hiçbirinde başarılı olamamıştır.

Gibbon'un kalp cerrahisinde tarihteki başarılı denemelerine rağmen, bilim adamları 1949 yılında Bigelow'un yayınladığı makalede geçen ve düzgün bir cerrahi işlem için vücut sıcaklığının önceden düşürülmesi gerektiği sonucuna yoğunlaşmışlardır.

Gibbon'ın kalp cerrahisindeki ana buluşuna rağmen bilim adamları 1949'da yayınlanan Bigelow'un vücut iç sıcaklığın azaltılmasını şart koşan, doğru cerrahi için önkoşul olan teorisinin sonuçlarına odaklandı. Hipotermi, metabolizmayı yavaşlatarak vena cava'yı kısa bir süreliğine oksijen eksikliğinin sonucu olarak hassas organlara zarar vermeden sıkıştırmasına izin verir.

1953'te Minneapolis'ten Lewis yüzeysel hipotermi kullanarak atrial septül yetmezliğine son verdi. Birkaç yıl sonra Sealy, düzeltici cerrahiye yerine getirmek için çok derin hipotermi ile kısmi kardiyopulmoner bypas'ı birleştirdi[58].

1954'ün başlarında Lillehei oluşturduğu kavramına çapraz dolaşım adını verdi. (Fig 32.1). Bu prosedür için yapay kan oksijenlenmesine ve kalp-akciğer makinesine ihtiyaç duyulmamaktaydı. Çapraz dolaşım iki birey arasındaki karşılıklı kan değişimini gerektiriyordu[59].



Şekil 2.9 Lillehei oluşturduğu çapraz dolaşımın modellenmesi[59].

Hasta ile aynı kan grubuna sahip olan donör, hastanın kanı için oksijenatör olarak hizmet etti. Atardamar donör kanı alıcının dolaşımına Sigmamotor pompasıyla pompalandı. 26 Mart 1954'te Lillehei ilk cerrahi prosedürü çapraz dolaşımı kullanarak uyguladı. Bunun sonucunda karıncık ile ilgili septum yetmezlikler ve Fallot tetralojisi gibi doğuştan gelen daha kompleks kalp yetmezlikleri ilk defa cerrahi olarak başarıyla tedavi edildi.

Bunun çapraz dolaşımın hem hastayı hem de donörü riske attığı ve yüksek ölüm oranını beraberinde getirdiği ortaya çıkmıştır. 1955'de Kirklin doğuştan kalp yetmezliği çeken hastalar üzerinde Bochester'da bir dizi cerrahi prosedür uyguladı ve operasyon sırasında yeni geliştirilen Mayo-Gibbon kalp-akciğer makinesi kullanıldı[60]. En büyük problemler kalp-akciğer makinesi için gerekli taze kan miktarının fazla olması ve kullanılan köpüklü kanın sebep olduğu damar tıkanıklığıydı. Bu yüzden oksijenatör boyunca kontrol edilmiş düşük kan akışı ön koşul olarak benimsenmek durumundaydı.

Önceleri Sigmamotor pompaları kullanılan kan pompaları kadar uygundu. Bundan sonra Gibbon'ın 1924 'te ilk olarak Beck'in tanımladığı, kan nakli için kullanılan silindir pompası benimsendi. Bu silindir pompaları daha sonra savunucusu De Bakey tarafından adlandırılmıştır.

Farklı türdeki balon, film, disk, spiral, yay ve zar oksijenatörlerin keşfi 1950'lerde kalp ameliyatlarında gelişmelere yol açtı. Ticari olarak ilk üretilen zar oksijenatörü 1967'de satışa sunuldu. Bunun yanında Zuhti'nin ortaya koyduğu kan olmadan hazırlanan kalp-akciğer makinesi, kanı doğrudan serinleterek hipotermi'yi uyaran ve ısı değiştiren cihaz önemli gelişmelerdendi.

1962'de Galetti ve Brecher, kalp ve akciğerin işlevlerini vücut üzerinde en az zararlı etki bırakacak şekilde, tamamen makine tarafından devir alarak ideal perfüzyonu oluşturan sistemi geliştirdiler[61]. Cihaz teknolojisindeki ve bilimdeki gelişmelere, yeni cerrahi tekniklere rağmen arzu edilen ideal durum ancak günümüzde sağlanabilmiştir.

2.6.2 Ekstrakorporal dolaşım devresini hazırlamak

EKD gerekli materyallerin seçimi ile başlamakta; kurulum, hazırlanma ve AKP'sının teknik işlev testi ile devam etmektedir. Perfüzyonist, ilgili taşıyıcıdaki tek kullanımlık steril bileşenleri birleştirir, boru sistemini pompa başlıklarının içine koyar, ısı millerini yerleştirir ve uygun pozisyondaki alıcıları sıkıştırır. Bütün bağlantılar kontrol edilir ve gerektiği şekilde sabitlenir. Kuru steril sistem, farklı ilaçlar ve çözeltilerin karışımıyla hazırlanır, tamamen havalandırılır ve sızıntılar için kontrol edilir. Kontrol listesi kullanılarak ilgili ayarlar, bağlantılar, fonksiyonlar ve alarmlar kontrol edilir ve belgelendirilir. Atardamar ve toplardamar hatları, cerrahın önceden hastanın büyük damarlarına yerleştirdiği uygun kanüller kullanılarak , ekstrakorporal sistem için hastanın kan dolaşımını bağlamak amacıyla birleştirilir. Pıhtılaşma sistemi, kanüller yerleştirilip perfüzyon başlamadan önce yaklaşık olarak 300-350 IU/kg heparinin düzenli uygulanmasıyla devre dışı bırakılır.

EKD'nin devreye girmesi hastanın bütün can alıcı fonksiyonlarını ve tüm organizmayı etkileyen ana girişimdir. Sonraki basamaklar perfüzyonun başlangıcında eş zamanlı olarak gerçekleşir. Perfüzyonist, konsültasyonda cerrah ve anestezi uzmanıyla toplardamar hattını açan hidrostatik farklılığın etkisiyle, kanı hastanın kirli kan sisteminden kalp akciğer makinesi'nin kirli kan deposuna boşaltır. Atardamar pompalaması başlar ve kan kalp akciğer makinesi'den hastanın atardamar sistemine akar. Önceden hesaplanan perfüzyon akışı yapay kalp tempo gücüne benzer olur. Kan akışına bağlı olarak , oksijenatör için gerektiği şekilde anestezi gaz yada CO₂, O₂ ve hava karışımı tedarik edilir. Karışım, mekanik veya elektronik gaz karıştırıcıları tarafından denetlenir.

Perfüzyonist sürekli olarak parametreleri düzenler, denetler ve arzu edilen aralık dahilinde tutar. Perfüzyon kalp akciğer makinesinde devirdaim etmeye başlar. AKM, organlar için gerekli olan kan akışını ve yeteri kadar kılcal damar dolaşımını meydana getirir. Bu kan akışı, akış indeksi ile vücut yüzey alanı çarpımı ile hesaplanır. Bu teorik indeks 2.4 ve 3.01 m² vücut yüzeyi/dakika aralığındadır ve sıcaklık kan hücresi oranı, vücuttaki yağ oranı ve derin anestezi gibi birçok nedene bağlıdır.

Perfüzyon sırasında oksijenatör öncesi ve sonrasındaki kan basınç farkı, kardiyopleji hattındaki atardamar kanülünden önceki basınç değeri ve otomatik akış sırasındaki hemofiltre öncesindeki basınç , anlık kontrol edilmesi gereken değerlerdir.

Perfüzyon zamanı konusu da EKD'de önemli bir yer kaplamaktadır. Toplam perfüzyon zamanı, aortik krosklemp zamanı, reperfüzyon zamanı, kan dolaşımını yakalama zamanı ve hemofiltre zamanları hasta için çok kritik değerlerdir.

Venöz rezervuar üzerinde seviye belirleme ile rezervuarın tamamen tüketimine karşı önleyici bir etki yapmaktadır. Ekstrakorporal sistemdeki atardamar bölümünün içine hava dağıtımına sebep olur ve hastanın aort damarında ciddi damar tıkanıklığına yol açar. Seviye sensörü kardiyotomi haznesindeki istenilen en düşük seviye sensörüne erişirse, seviye mönitörü otomatik olarak atardamar pompasındaki akışı azaltır sonrasında optik ve sesli alarmı harekete geçirir.

Kabarcık denetimi ile hava akışına karşı sistemi korunur. Ultrasonik algılayıcı, belirlenmiş ölçüyü aşan hava kabarcıklarını belirler ve görsel ile optik alarmı aynı anda tetikleyerek tahsis edilen pompayı otomatik olarak durdurur. Sistem belirli kabarcık büyüklüklerine göre ayarlanabilmektedir. Seviye monitörüne benzer şekilde kabarcık dedektörü ile hasta arteriyel damar sistemindeki ciddi hava embolisinden korur.

2.6.3 Ekstrakorporal dolaşım sırasında hasta denetimi ve tedavisi

Perfüzyonist, gaz değişimini kontrol etmek ve düzenlemek, kısmi O₂ ve CO₂ basıncının durumunu kontrol etmek, asit-baz dengesi , renal fonksiyon, perfüzyon basıncı, sıcaklık ve birtakım kan gazı değerlerini anlık izlemek zorundadır. Perfüzyonist bu parametreleri kapsamlı bir bakış açısı edinmek için kullanır, ilgili bağlamda yorumlar ve uygun şekilde cevap verir.

2.6.4 Hemodinamik denetleme

Atardamar kan basıncı hemodinamik denetlemenin en önemli etkenidir. Pulsu olmayan perfüzyon sırasında, pulslu perfüzyon teknikleri aynı zamanda sistolik ve diyastolik baskıyı ölçmeye olanak sağlarken, sadece orta arteriyel baskı ölçülebilir. Her klinik, ideal perfüzyon basıncıyla ilgili olarak kendi standartlarına sahiptir. Genel olarak, yetişkinler için ortalama perfüzyon basınç hedefi 60-90 mmHg ve pediyatrik uygulamalar için 30-50 mmHg'dir.

Mikrosirkülasyon ve yeterli organ perfüzyonu için perfüzyon akışıyla kıyaslandığında perfüzyon basıncı nispeten daha az rol oynar[56]. Kan basıncı ölçümü,

kardiyovasküler sistemin değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir. Arteriel kan basıncının büyüklüğü, doğrudan kardiyak çıkış (KÇ) ve sistemik vasküler rezistans (SVR)'a bağlıdır. Bu ilişki Ohm Yasası (Voltaj = akım x rezistans) ile açıklanabilir. Burada voltaj kan basıncı, akım KÇ ve rezistans SVR'dir. Arteriel kan basıncındaki bir artış kardiyak çıkışta, sistemik vasküler rezistansta veya her ikisinde birden oluşan bir artışı gösterir. Ortalama arter basıncı organ perfüzyonunun değerlendirilmesinde önemli bir değişkendir. KÇ yükseldiğinde KAM hedefi SVR'ye yükseltirken, KÇ'deki azalma kaçınılmaz şekilde ortalama arter basıncının düşmesine neden olur. SVR, anesteziğin yanı sıra damarları büzüştüren veya genişleten özel ilaçlarla ayarlanabilir.

2.6.5 Kan pıhtılaşması

Hastanın sistematik heparinizasyonunun, ECC'ye başlamadan önce uygulanması gerekir. Heparinin başlangıç dozu, 200'den 400 IU/kg vücut ağırlığına antikoagülasyon aralığı gayesiyle verilmiştir. Kardiyopulmoner bypas esnasında antikoagülasyon etkinliği esasen aktifleşmiş pıhtılaşma zamanı (APZ) tarafından belirlenmektedir.

EKD'nin başında koagülasyon komplikasyonlarından sakınmak için heparin dozunun bir parçası HLM'nin çalışması esnasında eklenir. Bu, klinik ve koagülasyon yönetimine bağlı olarak, yetişkinler için 2500 IU ve 10000 IU arasında değişmektedir. Başlangıç dozu merkezi venöz girişi yoluyla verilir veya sağ atriyum'un içine ya da aortik kanüle enjekte edilir.

EKD'nin başlatılabilmesinden önce APZ değeri, heparinin verilmesinden birkaç dakikada kontrol edilmelidir. Eğer APZ 400 IU'dan az olursa EKD asla başlatılmamalıdır. Böyle bir durum oluştuğunda APZ tekrar kontrol edilmek zorundadır ve gerekirse hastaya ilave heparin verilmesi uygundur. Kardiyopulmoner bypas sırasında, APZ değerleri 400 IU değerinin üzerinde olmalıdır. Heparin, bu değer 400 IU aşığına düşüldüğü durumda devreye girmelidir. EKD'nin tamamlanmasından sonra protamin heparin antagonisti (zıttı) olarak kullanılmaktadır. Antagonizasyonun amacı, normak APZ'yi eski haline getirmektir. Eğer protamin çok hızlı verilirse, bu düşük tansiyon kardiyak daralma ile kombinasyon halinde periferel

damar daralmasına yol açabilir. Bir kere protamin verilışı başlatıldığında, kardiyotomi emilimi, embolideki komplikasyonlardan sakınmak için durdurulur.

2.6.6 Hipotermi

Hipotermi, EKD sırasında vücut sıcaklığının yapay olarak azalması demektir. Uyarılmış hipotermi için dokudaki O₂ tüketiminde azalmayı kolaylaştırarak , organizmanın metabolizması yavaşlatılır. Hipotermi, oksijenatörün içine entegre edilen sıcaklık değıştirici ile soğutularak elde edilir. Vücut merkezindeki sıcaklıktaki küçük değışimlerde bile O₂ tüketimi %50 kadar azaltılabilir. Hipotermi organlar üzerinde koruyucu bir etkiye sahiptir ve çeşitli dokularda iyileştirilmiş iskemik toleransa yol açar. Çoğu modern ameliyazlar hipotermik koşullar altında uygulanmaktadır. Hastanın derin sistematik soğuması ana atardamar ameliyatı veya birkaç kompleks cerrahi müdahalede gereklidir. Gerektiğinde kan akışını geçici olarak durdurma ya da düşük akış perfüzyonu ile kombine edilir.

2.6.7 Arteriyel hava embolileri

Sistemin arteriyel hava embolileri, kardiyopulmoner bypas sırasında oluşabilen en ciddi komplikasyonlar arasındadır ve çok farklı sebepleri olabilir. Arteriyel hava embolilerinin en yaygın nedenleri; yetersiz rezerv seviyeleri, kardiyopleji kanalı vasıtasıyla hava embolizasyonu, delik vakum tüpündeki hatalı akış yönünden kaynaklanan hava uygulaması, oksijenatör arızası, túbaj sistemindeki ayrılma, arteriyel pompalama ve túbaj kısmındaki kopukluğa yol açan madde aşınması ve hastanın vücut sıcaklığının artmasıdır.

Arteriyel hava embolisinin dönüşü olmayan organ hasarı dahil olmak üzere hasta için yıkıcı sonuçları olabilir[62]. Arteriyel hava embolileri oksijen eksikliğinden kaynaklanan beyin hasarına yol açabilir. Bu nedenle önlemler, sonraki hasarı en aza indirmek için emboli farkedildikten hemen sonra alınmalıdır.

2.7 KAN-MATERYAL ETKİLEŞİMİ

Açık kalp cerrahisinin ilk yıllarından itibaren, bu farklı hasta grubunda diğer cerrahi hastalardan farklı olarak bir takım yan etkilerin ortaya çıktığı görülmüştür. Açık kalp cerrahisinin, diğer cerrahilerden farkı kanın endotel ile kaplı olmayan yüzeyler ile teması ve sonrasında tekrar vücut dolaşımına girmesidir. Vücut, bu vücut dışı

dolaşımı yabancı olarak kabul eder ve spesifik ve sipesifik olmayan immün yanıt ortaya çıkar. Spesifik immün yanıt çok şiddetli bir etki oluşturmaz. Etkisi kardiyopulmoner bypas sonrasında 2. ve 3. günlerde ortaya çıkar. Spesik olmayan immün yanıtla bağlı gelişen reaksiyonlara sistemik inflamatör yanıt sendromu (SIRS) adı verilir. Kan ile ekstrakorporal sistemin yapay yüzeyi arasındaki temas belirsiz bir post-perfüzyon sendromuna (immün yanıt) yol açabilmektedir.

Birçok vaka göstermiştir ki immün yanıt sendromu

- sistemik inflamantör cevabı yükseltebilmekte [63]
- akute akciğer yetmezliğine sebep olabilmekte [64]
- sepsis(kana bakteri yada toksin karışması)' e yol açabilmekte ve çoklu organ yetmezliğine de neden olabilmektedir[65]

Biyomateryal ile ilişkili yüzeylerde tromboz oluşumunda koagulasyon faktörleri, komplement, platelet ve lökositlerin rolü biyoyumluluk araştırmalarında olmazsa olmazdır. Biyoyumluluk, bir materyelin spesifik uygulamalarda uygun bir kontak yanıtı oluşturabilme yeteneği olarak tanımlanmaktadır.

Kan ile etkileşen yüzeylerdeki biyoyumluluk genel olarak yüzey üzerine tesir eden trombotik yanıt ile ilgilidir. Hiçbir materyal tamamiyle biyoyumlu değildir[66] Çoğu kardiyovasküler cihaz düşük ya da kabul edilebilir komplikasyon riski ile çalışabilmektedir. Bypass sırasında kanın endotel olmayan yüzeylerle teması sonucunda trombositlerde bozukluk olduğu incelenen çalışmalarda görülmüştür. Stentlerde haftalar içerisinde ani ve tam obstrüksiyona [67] orta ölçekli greftlerde akut trombotik sıkışmaya[68], yapay kalplerde[69], kateterlerde[70], ve protez kapaklarda[71] emboli oluşumuna da ayrıca yol açabildiği yapılan çalışmalar ile kanıtlanmıştır.

Kan ile biyomateryal etkileşimi aşağıdaki olay serilerini tetiklemektedir.

- Protein yapışması
- Trombosit ve lökosit aktivasyonu
- Kompleman aktivasyonu
- Koagülasyon

Trombotik komplikasyonların risk faktörü az olmasına rağmen (cihaza bağlı olarak %2-%10) ölümcül sonuçlara yol açabilmektedirler [72]. Oluşan sorunların izlenmesi ve tedavi edilmesi için harcanan maliyet de göz ardı edilemeyecek kadar büyüktür.

2.7.1 Protein Yapışması

Kan ekstrakorporeal devresinin sentetik yüzeyleri ile temas ettiğinde meydana gelen ilk olay bu yüzeylerin üzerine hızlı protein tutunmasıdır. Bu yapışma bu proteinlerin devre içinde akarken kan bileşenleri ile etkileşime girmesini sağlar ve böylece kan oluşumundaki ve kanın aktivasyonundaki değişimler bu yapışkan proteinlere atfedilebilir [73]. Bu yüzden biyomalzeme yüzeylere protein tutunması, kardiyopulmoner bypasın sağlığa zararlı etkilerini hafifletmek için çok önemlidir.

Biyomalzeme yüzeyine yapışma ile ilgili çok önemli olan iki protein fibronojen ve albumindir. Kan pıhtılaşmasında kritik rol oynayan fibrine öncü fibronojendir. Fibronojen pıhtı hücreleriyle de etkileşir. 1969'da Zucker ve arkadaşları, tutunulan fibronojen yüzeye kan pıhtılarının bağlandığını göstermiştir [74]. Bu reaksiyon klinik kalp ameliyatı sırasında ve sonrasında gözlenen trombositopeni ya da kanda düşük trombosit olmasını kısmen açıklar. Suda çok çözünen madde olan albuminin biyomalzeme yüzeyine yapışması da çok önemlidir çünkü albumin lökosit ve trombositlerin yapışmasını önler [75]. Protein yapışmasını etkileyen biyomalzeme özellikleri yüzey pürüzü, yüzey alanı ve yüzey kimyasıdır.

2.7.2 Hemoliz ve trombosit lökosit aktivasyonu

Hemoliz, hemoglobinin salınımı ve kırmızı kan hücreleri ya da alyuvarların açılıp parçalanmasıdır. Alyuvarlar vücuda oksijeni taşımak ve ulaştırmakla sorumlu kan hücreleridir. Hemoliz, kardiyopulmoner bypas ile oldukça alakalıdır çünkü eğer

alyuvarlara zarar verilirse, sonrasında vücut kalp ameliyatı sırasında yeterli oksijeni alamaz. Kardiyopulmoner bypas sırasında hemoliz, biyomalzeme yüzeyine alyuvarların çarpması tarafından ya da pürüzlü yüzeyin neden olduğu kayma gerilimi yüzünden olur[76].

Trombosit aktivasyonu ve yapışması kardiyopulmoner baypas, hemodiyalizin yanı sıra damardaki damar greft ve kateter bulunumu sırasında da meydana gelebilir. Trombositler, yüzeye yapışan proteinler yoluyla biyomalzeme yüzeyine yapışır ve birleşir. Yüzeye yapışan trombositler diğer trombositleri aktive edebilen ve birleşmesini yükseltebilen bileşenleri de ortama salarlar[77]. Trombosit rüptür ekstrakorporal devresinde de hemolizdeki gibi aynı faktörlerden: yüzey darbesi ve kayma gerilimi ortaya çıkarabilir. Trombosit rüptürü hemostatik dengenin ana sonucudur. Bu yüzden, ekstrakorporal devresinde oluşabilen trombosit reaksiyonu, sistematik yangısal tepki sendromuna (SIRS) yardımcı, trombositopeniye ise neden olabilir. Yüzey pürüzü, kardiyopulmoner bypas sırasında trombosit rüptürü ve hemoliz için kritik biyomalzeme özelliğidir.

2.7.3 Komplemen aktivasyonu

Kompleman sistem, enfeksiyona karşı vücudun savunma mekanizmalarında önemli bir rol oynar. Kompleman sistem, enzim veya bağlayıcı protein olarak görev yapan 20'den fazla plazma proteininden oluşur. Çeşitli kompleman ürünler (C3b, C4b ve iC3b) opsonization denilen bir süreç içinde parçacıklar, yüzeyler, bakteri ve immün kompleksler üzerine binerler. Bu da inflamatuvar hücreler tarafından alımlarını kolaylaştırır. Komplement aktivasyonu, hücre membranı içerisine giren ölümcül atak kompleksinden dolayı hücre parçalanmasıyla sonuçlanır. Kompleman aktivasyonu C3a, C4a ve C5a'yı ortama salar. Komplement aktivasyonunun CPB sırasında ve hemodiyaliz sırasında ortaya çıktığı biliniyor[78].

Kompleman aktivasyonunun hem kısa hem uzun vadede lökopeni, hipotansiyon ve akciğer yaralanması gibi kardiyovasküler cihazların kullanımına bağlı durumlarda lökosit ile ilgili klinik bir rol oynadığı öngörülmektedir[79].

2.7.4 Koagülasyon ve antikoagülasyon

Pıhtılaşma yüzey etkileşimi ya da damar duvarı zedelenmesi ile ortaya çıkan doku faktörü'nün yayılması ile başlar. Fizyolojik koşullar altında TF ile başlayan süreç

sonunda oluşan FXII aktivasyonunun rolü sorgulanabilir olsa da, FXII kardiyovasküler cihaz aktivasyon varlığında oluşabilir.

Yüksek moleküler ağırlıklı kininojen ve prekallikrein malzeme yüzeyinde emilmesine rağmen, malzeme yüzeyinde FXIIa eksikliği, mekanizma yolu üzerinden pıhtılaşma başlamasını durduracaktır. [80]

Kardiyopulmoner bypas, hemodiyaliz ve anjiyoplasti sırasında trombus oluşumunu önlemek için, antikoagülanlar rutin olarak uygulanmaktadır. Heparin en yaygın olanıdır. Heparin, bir pentasakkarit dizisi olan antitrombin III (ATIII) üzerine bağlanır. Böylece ATIII aracılığı ile olan çeşitli pıhtılaşma enzimleri (trombin, FXIa, FXa ve son odaklanılmış) inaktivasyon hızı artar[81].

2.7.5 Yüzey Pürüzü ve Kayma Gerilimi

Kardiyopulmoner bypas sırasında ekstrakorporal devresinin içinde ortaya çıkan hemolizin iki ana nedeni vardır: eritrositin yapay yüzeylere patlayıcı darbesi ile pompa ve rüptüre neden olabilecek büyüklükte kayma gerilimi [76]. Maruyama ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmalar, kayma gerilimi ve tanımlanan kayma gerilim seviyesin hemoliz için 719 Pa and 903 Pa arasında olması gerektiğinden hemolizin ana nedeninin rüptür olduğunu göstermiştir[76,82].

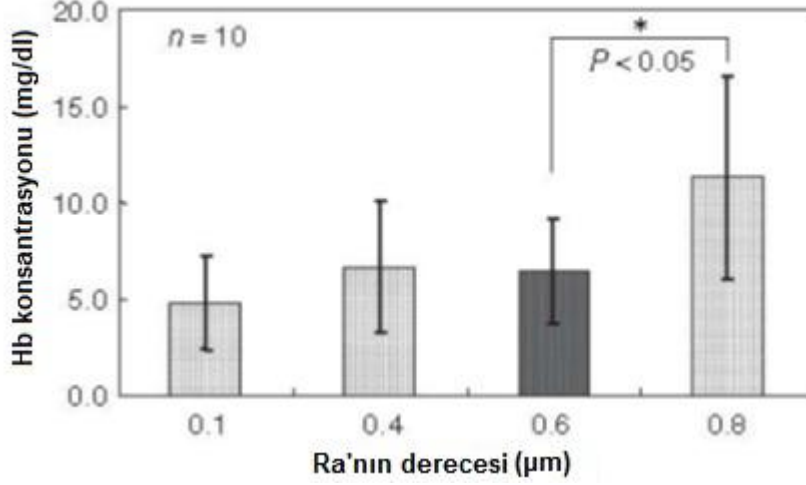
Akış içerisindeki bir akışkanı dikkate alırsak, her bir akışkan katmanı akış esnasında üzerlerinde kayarken çevresine ileri yönde bir sürtünme kuvveti uygular.

Bu durumda Kayma Gerilimi (τ) bu sürtünme kuvvetlerinin birim alan başına olan kuvveti olarak tanımlanır

$$(\Delta P)(\pi r^2) = (\tau)(2\pi r)(L) \quad \tau = (\Delta P)(r) / 2L$$

Kardiyopulmoner bypass devre sisteminde biyomalzeme yüzeyinin pürüzlü yüzeyi keskin tepeler ve çukurlarla simgelenir. Bu tepeler, kendi etrafında akan türbülansı yükseltir ve bu olay kayma gerilimi seviyelerinin yükselmesiyle sonuçlanır. Kardiyopulmoner bypas devre sistemine daha fazla biyogeçimli materyaller üretmek nihai hedefiyle Maruyama ve arkadaşları, dikkate değer hemoliz meydana getirebilecek büyüklükte kayma gerilimi üreten pürüz yüzeyinin eşliğini saptayan deneyler gerçekleştirmiştir. Bu seviye $Ra = 0.6 \mu m$ ve $Ra = 0.8 \mu m$ arasındadır.

Kandaki hemoglobin seviyesinin ölçümü hemolitik aktivitenin miktar ölçümüne izin verir. Önemli ölçüde hemolitik aktivite gösteren hemoglobin yoğunlaşmaları 0.6 μm ve 0.8 μm arasında bulunmuştur ve yüzey pürüz değerleriyle bu olayda üretilen kandaki normal hemoglobin değerleri ters orantılı olarak bulunmuştur[82].



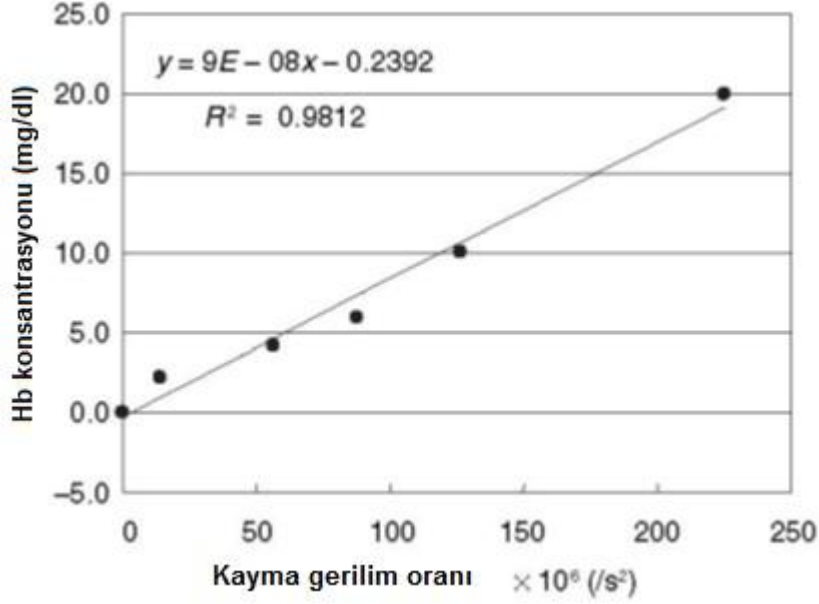
Şekil 2.10 Yüzey pürüzlüğünden olan hemoliz Ra 0.1 μm (pürüzleştirilmemiş yüzey) ile 0.8 μm aralığında fHb= Serbest hemoglobin kırmızı kan hücrelerinin rüptüre salınması[76].

Yüzey pürüzünün yol açtığı hemoliz biyomalzemesine yeterli olan kayma gerilimi noktası için bu eşik aralığının bilgisi ile birlikte, üreticiler ekstrakorporal devre tübajı ve diğer Ra seviyelerinin altındaki seviyelerde kardiyopulmoner bypas aparatları üretmeyi deneyebilirler. Bu durum, kardiyopulmoner bypas ile uygulanan kardiyak ameliyat süresince, hemoliz ve trombosit rüptürü azaltacaktır, böylece de prosedürün sağlığa zararlı etkilerinin azaltılmasına imkan sağlanacaktır.

2.7.6 Yüzey Alanı

Ekstrakorporal devresindeki tübajın yüzey alanı, biyomalzemenin yüzeyine tutunan protein üstünde büyük bir etkiye sahiptir. Yükseltilmiş yüzey alanı, fibronojen ve albumin gibi kan proteinlerin yapışması için daha uygun bir ortam sağlar. Bu proteinlerin yapışması, hemostatik dengeyi yükseltebilir ya da bozabilir. Bu yüzden, iltihap aktivitesi üzerinde çeşitli malzeme yüzeyi alanı etkilerini ölçmek için araştırmalar yapılmış ve azaltılmış yüzey alanı ve lökosit aktivitesi ile trombositin

azalması arasında doğrudan bir ilişki bulunmuştur. Bu biyomalzeme özeliği, kardiyopulmoner bypass devresinin biyoyumluluğunun yükseltilmesinin oldukça kolay yolunu gösterir[76]. Sonuçta yüzey alanı arttıkça yüzey pürüzü ve hemoliz artmaktadır.



Şekil 2.11 Kayma hızı karesi ve hemoliz seviyesi arasındaki ilişki[76]

2.7.7 Yüzey Kimyası

Kardiyopulmoner bypass prosedürlerinde biyomalzeme yüzeyinin yüzey kimyası, yüzeye yapışan proteinler üzerinde birçok etkiye sahip olabilir. Kan aktivasyonunu önlemek ya da en azından azaltmak amacıyla belirli proteinlerin yapışmasına neden olacak olan kardiyopulmoner bypass devresi için kimyasal kaplama geliştirmek için birçok çalışma yapılmıştır ve yapılmaktadır. Geçmişte yapılan çalışmalarda, düşük molekül ağırlıklı heparin, trombosit agregasyon inhibitörü, trombosit -koruyucu madde ve kompleman için inhibitörler, kallikrein ve lökosit sekestrasyonu üzerine yoğunlaşmıştır[83]. Kaplama yöntemleri içinde en popüler yöntem heparin-kaplama yöntemleridir[84]. Heparin, genellikle enjekte edilebilen kan sulandırıcı olarak kullanılır. Biyomalzeme yüzeyinde heparinin olması belli kompleman kofaktörlerin aktivasyonunu gösterir ve bunun yanında lökosit aktivasyonu için sinyal sürecini engeller.

Bir başka yüzey kimyası değiştirme yöntemi albumin ile materyalin önkaplamasıdır. Bunun sebebi, albuminin lökositin birleşmesine izin vermemesi ve malzeme yüzeyine yapışmasını engellemesidir. Bu yöntem bazı durumlarda kan aktivasyonunu azaltmak için gösterilmiştir fakat sonuçlar diğer birçok faktörü içerdiğinden dolayı farklılık göstermektedir[85].

2.8 Kaplama Türleri

Kardiyovasküler cihazlarda biyouyumluluğu arttırmak için yüzeylerde polietilenoksit, polietiloksit ve heparin kaplamalar kullanılmaktadır. Çeşitli heparin kaplama türleri geliştirilerek kardiyopulmoner bypas için kullanılabilir ticari ürünler oluşturulmuştur. Heparin kaplama 1980'lerde geliştirilmiştir. Negatif yüklü heparin moleküllerinin pozitif yüklü ammonium iyonlarını çekmesi ile yüzeye kaplanmaktadır.

2.8.1 Heparin kaplama

Yetişkin bir hastanın CPB işleminde 1 saat ve daha uzun bir sürede, 3 m² lik bir yüzeyde kan ile cihaz arasında kontakt oluşmaktadır. Kan ile materyal etkileşimleri tarafından uyarılan patolojik savunma sistemlerini gidermek en önemli önceliktir. Bunun için temelde farklı olan iki yaklaşım vardır.

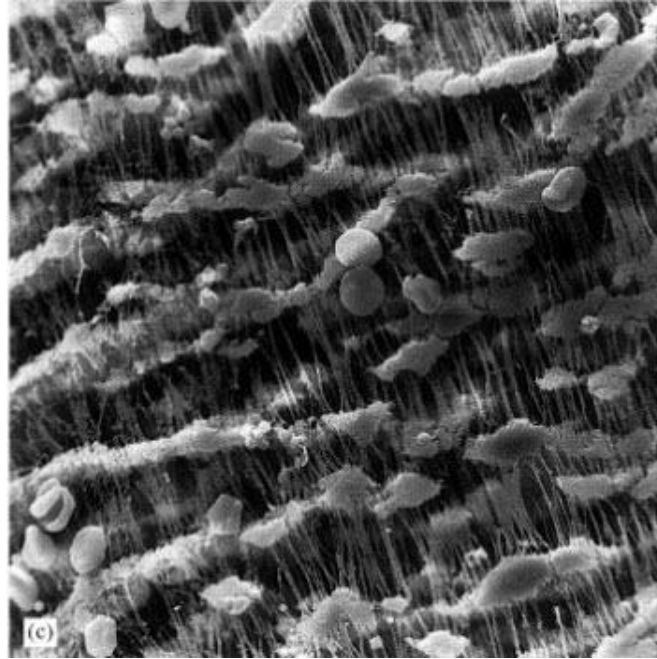
- Yüzeyin biyouyumluluğunu geliştirerek yüzey tarafından uyarılan aktivasyonları azaltmak
- Aprotinin, traneksamik asit, E-aminocapron asit, C1-esteraz inhibitörü, antioksidanlar, serbest radikal temizleyiciler, immünglobulinler gibi enzimleri farmokolojik olarak kullanarak biyouyumluluğu arttırmak.

Yapay yüzeyi heparin ile kaplama girişimi daha iyi bir biyouyumluluğa ulaşmadaki ilk adımdır.[86] Heparin bir antikoagulanttır ve heparansulfatın endoteldeki antitrombik etkisini taklit etmektedir.

1963 yılında Gott ve çalışma arkadaşlarının kullandığı ilk kardiyopulmoner bypas sonrasındaki yıllarda heparin kaplama ile ilgili çalışmalar vardır[87]. İlk ortaya çıkan çalışmalarda negatif yüklenmiş heparin molekülleri katı yüzeye , pozitif yüklenmiş amonyum iyonları üzerine bağlanmaktadır. 1983'de Larm ve arkadaşları tarafından geliştirilen kaplama tekniği hala uzun dönem kullanımlarda en güvenilir teknik olarak görünmektedir[88].

Bu metotta son nokta immobilizasyon tekniği ile kovalent bağlama kullanılmaktadır. Bu Şekilde heparin molekulunun aktif dizisi olumsuz etkilenmemektedir ve b6ylece son derece bioaktif bir yuzey yapısı elde edilmektedir. Ekstrakorporal dolaşım sırasında korkulan bir komplikasyon da normal olmayan basınç gradientidir(ABG). Bu durum oksijenerat6r yuzeyinde fibrin ve platelet birikmesine ve hollow fiberler arasındaki kan akışı iwin gerekli olan alanın daralmasına yol aılmaktadır.[89] Wahba'nın 1959 hasta uzerinde yaptiğı ılmışması g6stermiştir ki ABG ,heparin kaplı cihazlar ile 6nlenebilmektedir.

Ekstrakorporal dolaşım sırasında kullanılan heparinin , heparin kaplı oksijenerat6r varlığında kullanım oranı hala bir tartışma konusudur[90]. Harici olarak kullanılan antikoagulant heparinin kullanılan dozunun azaltılması ile daha iyi bir homeostazi ve klinik geri d6nuş alınabildiği yapılan ılmışmalarda g6r6lmektedir[91,92].



Şekil 2.12 Heparin ile modifiye edilmiş membran'ın yakın plan g6r6n6m6 (× 1000) [129].

2.8.2 Heparin kaplama türleri

2.8.2.1 Medtronic(Carmeda Bioactive Surface- CBAS)

80'lerin sonunda Olle Larm ve arkadaşları bir İsveç şirketi olan Carmeda için heparin kaplama geliştirdiler. Sonrasında ekstrakorporal sirkülasyon uygulamaları için lisanslarını Medtronic satın aldı. Bu kaplamada , kan dolaşımında etkin çalışmak için son nokta bağlanması (endpoint attachment) denilen yöntem ile kovalent bağ, aktif heparin dizisine bağlanır. Kaplama sonunda azalan humoral ve hücrel aktivasyon ve özellikle düşük kompleman aktivasyonu oluşmaktadır. CBAS ile kısa hastane kalış süresi, daha az drenaj kanaması ve serebral komplikasyonlarda azalma görülmüştür. Yapışma molekülleri olan CD 11 b/c azalma görülmüştür böylece nötrofil aktivasyonu daha azdır[93]. Karşılaştırmalı çalışmalarda 99 yılında en stabil ve iyi olan kaplama tekniği olduğu söylenmiştir[94].

2.8.2.2 RHEOPARIN®

Medos tarafından geliştirilen yeni bir madde- bağlayıcının, iyonik kuvvetlere dayalı olarak , kan ile kontak için biyolojik olarak aktif dizileri tutmaya dayalıdır. Kan pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu azaltır. Kaplanmamış olan yüzeylere göre daha az trombosit damlasına kadar açar. Kan içinde lökosit değişimi ve biyomateryal malzeme kaynaklı değişime neden olmaz. Bu kaplama ile daha düşük düzeyde trombojenik yüzey elde edilmiştir ve yapışan plazma proteinlerinin denatürasyonu azalmıştır.

2.8.2.3 Baxter (Duraflo II)

Temelinde iyonik bağlı heparin benzenkoryum klorür kompleksi kullanılmıştır. Bu kaplama ile dış yüzey ile nispeten sağlam bağlantı sağlanabilmektedir. 88'den beri klinik olarak kullanılmaktadır. Platelet korunması, azalmış komplement aktivasyonu ve en önemlisi ameliyat sonrası daha iyi bir akciğer fonksiyonu yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. 805 hasta ile yapılan bir çalışmada kan kaybı, transfüzyon gereksinimi, intübe zamanı , morbidity , mortality ve hastanede kalma sürelerinde heparin kaplı olmayana göre bir fark görülmemiştir[95]. Bu oksijenatör kullanımında, 60 dakikanın üzerinde aortik klemp'e maruz kalan kadın hastalarda kan gerekliliği intübasyon zamanı ve hastanede kalma süresinin azaldığı görülmüştür.

2.8.2.4 Jostra (BioLine Coating)

Bioline kaplama tekniği bir alman firması olan Jostra tarafından geliştirilmiştir. Yüksek ağırlıklı heparin molekülünün immobilize peptitlerin taban katmanı üzerine bindirilmesi ile oluşur. Heparin ile polipeptid bağı arasındaki spesifik bağlantı sayesinde heparinin aktif dizisi korunmuş olur. 92'den beri ekstrakorporal cihazlarda kullanılmaktadır.Özellikle silikon yüzeyler üzerinde kaplamalarda daha başarılıdır. 60 erkek hasta üzerinde yapılan çalışmada kısa süreli bypass işlemlerinde etkisi ve avantajı vardır.Lökosit yükseltmesini azalttığı, koagülasyon etkisini azalttığı ve platelet koruması sağladığı görülmüştür. Serebral etkileri azalttığı , inflantlardaki yapılan deneylerde kaplamasız cihazlara göre komplement sistemdeki sistolik komplekslerin azaltılabildiği görülmüştür[96]. Kısa zamanlı kullanım ve uzun zamanlı kullanım için iki farklı kaplama türü bulunmaktadır.

2.8.2.5 AOT (artificial organ technology) (AOThel)

AOT firması 1997'den beri kullanılan bir heparin kaplama yöntemi uygulamaktadır. Düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılır. AOT heparini immobilize etmek için geleneksel yöntem olan poliamidler ve aktif yüzey kullanmıyor. Bunun yerine doğal endotel ile benzer proteoglikan kullanılmaktadır. Bütün bileşenler, hatta silikon bileşenlerin bile fonksiyonlarını ve mekanizmalarını etkilememek kaydıyla sistemde heparin kaplı olmaları gerekir

2.8.2.6 Corline Systems AB (Corline)

İsveç firması Corlinenin yeni geliştirdiği teknik ile cam, metal ve sentetik polimer kullanarak yeni, kolay ve yeniden üretilebilir bir kaplama türü geliştirilmiştir.Böylece biyouyumluluğun artırılması amaçlanmaktadır.İnert poliamin zincirine bağlanan çoklu heparin molekülleri ile oluşturulmaktadır. Uygulamada spesifik kovalent bağın, immobilize edilmiş heparinin polisakkarit dizisine zarar vermemesi özelliği kullanılmıştır. Böylece yüzey biyolojik olarak aktif olmaktadır. Corline yeni heparin kaplama yöntemi plateletler ve granülasitler için en az birikim ve aktivasyon sağlamaktadır. Komplement aktivasyon ve koagülasyon sistemini azaltmaktadır

2.8.2.7 3M

Yeni geliştirilen bir tekniktir . 3M firmasının geliştirdiği bu teknikte heparin molekülleri kovalent olarak polimer ve metal yüzeylere bindirilmektedir. Carmeda'nın yöntemine oldukça benzer bir yöntem kullanılmaktadır. Suda çözünür polietilenin yüzeye işlenir. Sonrasında üzerine dextran-sulfat gelir ve en üst katman poliamid ile kaplanır. Bu yüzey ile oksidize heparin, kovalent bağ yardımı ile siyono borohidrat ile kaplanır ve kaplamanın son hali ortaya çıkmış olur.

2.8.3 Heparin kaplama dışında yeni geliştirilen yüzey kaplama teknikleri

2.8.3.1 Avecor (Trilium Bio-passive Surface)

98 yılında geliştirilen bu teknikte, iki yüzeysel katman üzerine bindirilen suda çözünen sentetik polimerler sayesinde çalışmaktadır. İlk polimer katmanı ekstrakorporal cihaz üzerine bindirilir. Sonrasında sulfonat grup bindirilir. Polietilen-oksit zinciri ve heparin kovalent olarak ilk katmana bindirilir ve suda çözünmeyen bir yüzey üzerine kaplanır. Kaplama kan ile etkileşen yüzeyde, protein ve kan hücreleri yapışmasını önler. Uygulama yapılan sentetik malzemelerde platelet ve lökosit aktivasyonunu önleyebilmektedir.

2.8.3.2 Biocompatibles

Dennis Chapman'ın geliştirdiği bu teknikte antikoagulantlar ile kaplı yüzeylere iyi bir alternatif oluşturulmuştur. Yüzey üzerine doğal fosfolipid membraları uygulanmıştır. Fosfolipidlerin membran üzerine asimetric dağılımı ve fosforilkolin ve birleşen lipidler sayesinde iki katmanlı yapının membranı sayesinde eritrositlerin dış katmanını daha iyi geliştirmek mümkün olmuştur.

2.8.3.3 Cobe (SMARxTe)

Ekstrakorporal dolaşım sistemlerinin bütün yüzeylerinde kullanılabilen bir tekniktir ve geleneksel teknikten farklıdır. Sentetik materyalin cihaz üzerine kaplanması ile sağlanır. Sentetik materyal üzerine polimeerizasyon tekniği ile copolimerler bindirilir. Üzerindeki negatif ya da pozitif yük bilgisine bağlı olarak yüzey üzerinde soğur ve bu yeni yüzeyin mikroskobik yapısı hidrofilik ve hidrofobik bölgelerin net bir nötr yük taşıdığını gösterir. Bu sayede trombosit ve lökosit birikimi azalır. Bu kaplama

, koagülasyon ve komplemant aktivasyonunu ciddi şekilde azaltır[97] ve KPB sırasında daha iyi platelet korunumu sağlar[98].

2.8.4 Heparin kaplı olan ve heparin kaplı olmayan sistemlerin karşılaştırılması

Biyouyumluluk, “bir materyalin belirli bir uygulamada uygun bir tepki gerçekleştirebilme becerisi” olarak tanımlanır. Aygıtlara temas eden kanın biyouyumluluğu ağırlıklı olarak gereçler tarafından uyarılan trombotik tepki ile ilişkilidir. Hiçbir gereç gerçek anlamda biyouyumlu bulunmasa da birçok kardiyovasküler aygıt düşük veya kabul edilebilir derecede komplikasyon riski ile işlev göstermektedir.

Heparin kaplamanın, gereçlerden bağımsız kan aktivasyonundaki etkileri simüle edilmiş kardiyopulmoner sistemin kullanımıyla saptanabilir. Biyouyumluluktaki gelişmeler, kaplı ile kaplanmamış sistemler arasındaki performansın kıyaslanmasıyla, trombojenisite, elde edilen yangısal mediyatör seviyeleri ve diğer biyokimyasal özellikler bakımından gözler önüne serilmiştir.[99] Durlalo heparin kaplı devrelerin, fibrinojen emilimi, trombosit yapışması ve trombosit aktivasyonunu önemli ölçüde indirgediğini bildirilmektedir.[100] Trombin-antitrombin (TAT) kompleksinde ölçüldüğü üzere, protrombin parçacığı, kompleman aktivasyonu ve lökosit aktivasyonunun heparin kaplı devrelerde dikkate değer biçimde daha düşük olduğu görülmüştür[101].

İncelenen bir araştırmada, heparin kaplı ve kaplı olmayan yüzeyler arasındaki yüzeyde tutunan fibronektin ve fibrinojen, C3 ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen açısından kayda değer farklılıkları ortaya koyulmuştur. Ekstrakorporel dolaşım prosedürleri boyunca kanın yapay yüzeylerle teması, kompleman, koagülasyon, fibrinolitik ve FXII-kallikrein-kinin kaskadları gibi plazma enzim sistemleriyle olduğu gibi kan hücrelerinin aktivasyonu ile de ilişkilendirilir[100].

Kan ve yapay yüzeyler arasındaki temas; lökosit ve trombosit aktivasyonu, kompleman ve diğer plazma kaskad sistemlerini de kapsayan bir yangısal tepki başlatır[103]. Koagülasyon, kompleman ve kan hücrelerinin indirgenmiş aktivasyonu ile ölçülüp kanıtlandığı üzere ekstrakorporel devrelerin heparin kaplanması, biyouyumluluğu artırır[102].

Fizyolojik şartlar altında, FXII aktivasyonunun görevi tartışmaya açık olsa da, bir kardiyovasküler cihaz durumunda FXII aktivasyonu meydana gelebilir. Yüzeyde FXII

tutunması, vasküler graflarda ve hemodiyalizörlerde kullanılan gereçlerde orta miktarlarda gözlenmiştir. Yüksek molekül ağırlıklı kininojen ve prekallikrein gereç yüzeyine tutunması cihaz yüzeyinde FXII yoksunluğuna yol açar ve koagülasyonun intrinsik yolla başlamasını geciktirir[104] .

2.8.4.1 Ekstrakorporal dolaşımda pompa akış türleri

Açık kalp ameliyatlarının odak noktası olan kardiyopulmoner bypass'ın olabildiğince yan etkisiz olarak gerçekleştirilebilmesi için geliştirilen alternatif yöntemlerden biri pulsatil Perfüzyondur. Kardiyopulmoner bypas genellikle pulssuz karakterde bir dolaşım sağlamaktadır. Kardiyopulmoner bypas'ın temel zararlı etkilerinden birisi, bu sırada oluşan ve fizyolojik olmayan pulssuz akımdır. Daha fizyolojik, fakat ek tartışmalar getiren bir yöntem, vücudun doğasına uygun olarak dolaşım pulslu olarak sağlanmasıdır.

Modern kardiyopulmoner bypas sistemleri, devamlı, pulssuz akım üretme prensibine göre dizayn edilmişlerdir. Birçoğunun pulslu akım üretme modu bulunmaktadır. Bu özellik devreye alındığında sistem aralıklarla hızlı ve yavaş çalışarak pulslu akış sağlayabilir.

2.8.4.2 Pulslu akışın yapısı

Dallanma yapan elastik bir sistemdeki pulslu akış çok yönlü bir konudur. Bir dizi basitleştirme ile birlikte bile, tüm sistemin niceliksel bir tanımını yapmak için aynı anda sonuçlara ihtiyaç duyan çoklu değişkenlerden oluşan karmaşık denklemlere ihtiyaç vardır. Hastalık ile ilgili değişkenle ve fizyolojik hemostazinin dinamikleri de hesaba katıldığında karmaşıklık oldukça artmaktadır

Pulsatil akımın iletilmesi sırasında hatların elastikiyeti veya sertliği, rezistans ve soğurma, membran, arter hattı filtresi ve kanüller engelleyici etkiye bulunabilmektedir Aort kanül ne kadar büyük olursa olsun pulsluluğu en çok azaltan etkeyi bu kısım oluşturmaktadır. En gelişmiş makinelerde dahi aort kanül sonrası en fazla 20mmHg pulslu akış kalmaktadır. Standart roller pompa aslında pulslu özellikte olmasına rağmen yarattığı pulsasyon 5 mmHg'yi geçmez. Roller pompaya modül ilavesi sayesinde, pompa başlığı sistol fazında hızlanır diastol fazında yavaşlar vücut içinde

en fazla 20 mmHg'lik bir pulsasyon yaratabilmektedir. Sentifugal pompalar ise tamamen düz akım yaratırlar. Sıfır pulsasyon oranına sahiptirler.

Pulsatil akım yaratmanın teorik avantajı basınç farkına değil enerji farkına dayanır. EEB (Enerji Eşdeğeri Basınç) pulsatil arter dalgasının içerdiği enerjiyi yansıtır.

$$EEB = \int P F dt / F dt [134]$$

P = basınç (mmHg)

F = akım (ml/sn)

dt = belli bir noktadaki zaman değişimi

Bu formülü kullanarak yapılan hesaplamada, aynı düzeyde ortalama arter basıncı ve kan akımı oluşturan pulslu akım için gereken enerji, düz akım için gerekenden 3.4 kat daha fazla çıkmaktadır. Bu ekstra enerjinin kapiller geçirgenlik, artmış lenf akımı ve hücre düzeyinde osilasyonlar sayesinde dokulara ulaştığı biliniyor[105]. Çalışmalar, pulslu akımla kıyaslandığında düz akım sırasında kapiller kan akımında azalma ve beyin kapillerlerinde belirgin çap azalması gösteriyor. Pulslu akımda sistolik basıncın tepe yapması ile kapiller açıklık daha uzun süre korunur. Pulssuz akımda ise daha fazla mikrosirkülatur şantlar oluşur ve kapiller perfüzyon azalır[105].

2.8.4.3 Pulslu ve pulssuz akış farklılıkları

Kardiyopulmoner cerrahilerde, hastalar pulslu veya pulssuz pompa modu ile perfüze olabilirler. Pulslu perfüzyonlardan elde edilen ekstra enerjinin, hasta ve oksijenatör fibresi üzerinde, pulssuz perfüzyona göre daha fazla etkisi olabilir. Özellikle, pulslu perfüzyonun fibreler üzerindeki etkisi tam olarak bilinmemektedir[106] Pulslu veya pulssuz perfüzyon sistemlerinin göreceli faydaları tartışma konusudur. Kardiyak cerrahinin başlangıcında, normal fizyolojik pulslu kan akışını yeniden yapabilecek olan pulslu sistemleri geliştirmeye yönelik ilk başarısız girişimler, pulssuz kardiyopulmoner bypass'ın benimsenmesine zemin hazırlamıştır[106].

Kardiyopulmoner bypass ile ilk açık kalp ameliyatına olanak sağlayan teknolojik gelişmelerin yeteri düzeyde ilerlemesiyle, pulslu akışın, vücuda uyum sağladığı için pulssuz akıştan daha iyi olduğu düşüncesi yaygınlaşmaya başlamıştı. Bununla

birlikte, açık kalp ameliyatı uygulamasına pulssuz akış ile başlanarak, ekstrakorporel dolaşımda uzun yıllar kullanımı devam etti. Bunun üç muhtemel sebebi olduğu düşünülmektedir[106].

İlki; Wesolowski'nin 1950'lerin başlarındaki yayınları, ekstrakorporel dolaşım için pulslu akışların benimsenmesine etkili bir şekilde engel oldu[106]. Wesolowski ve meslektaşları köpeklerde yapılan pulssuz, doğrudan kalp bypas'ının normal solunum fonksiyonlarıyla uyumlu olduğunu göstermiştir. Wesolowski'nin ekibi pulslu perfüzyonun, pulssuz perfüzyondan daha az sistemik hipotansiyona (tüm bedeni etkileyen tansiyon düşüklüğü) sebep olduğunu gösteren kanıtlar ortaya koymuşlardır. Fakat Wesolowski ve ekibinin; organ histolojik özellikleri, kan indeksi, iyileşme oranı, vasküler tonüs, böbrek işlevi ve hemodinamiklerde dikkate değer farklılıklar göstermeyen bulgularıyla birlikte hemen akabinde bu durumun aksi ispatlanmış oldu.

İkincisi; mevcut aletlerin doğasında olan karmaşıklığı ve sterilizasyon, güvenilirlik ve maliyet problemleri yüzünden, hastalarda kullanılacak pulslu pompanın olmayışdır

Üçüncü olarak pulslu akışın ekstrakorporel dolaşım için tercih edilmeyişinin sebebi, pulslu pompaların arteriyal hatta yüksek seviyelerde enerji üretmesi ve bunun söz konusu insan hayatı olunca kullanımının oluşturacağı risk pulslu perfüzyonun gelişimini etkilemiştir.

Pulsatil perfüzyonun, birçok deneysel çalışmada pulsatil olmayan perfüzyona oranla dikkate değer hemodinamik avantajlar sunduğu belirtilmiştir[107]. Bu durum, 12 aydan uzun süren cerrahi bir periyotta kardiyopulmoner bypas prosedürlerine maruz bırakılan 350 yetişkin hastayla yapılan ölüm oranı, hemodinamik hastalığı ve hematolojik durum araştırmasının sonuçlarıyla açıklanmıştır. 175'i konvansiyonel pulssuz akış, 175'i de değiştirilmiş roller pompa ile sağlanan pulslu akış ile perfüze edilmiştir. Pulslu gruptaki toplam ölüm oranı %4.6, pulssuz gruptaki ise %10.3 olarak bulunmuştur. Perfüzyon sonrası düşük kardiyak randımana dayandırılabilir olan ölüm oranı dikkat çekici bir biçimde pulssuz gruptan daha düşüktür. İntra-aortik balon veya ilaçlı kan dolaşım desteği gereksinimleri pulslu grupta önemli ölçüde daha düşüktür. Pulslu perfüzyon kullanımı, hemolizde, kan hücresi depleksiyonunda veya ameliyat sonrası kanama problemlerinde herhangi bir artışla ilişkilendirilmemiştir.

Pulslu enerjinin vasküler yatağın açıklığını ve hücre zarı etrafındaki doku sıvısının mekanik hareketini sağladığı, mikrosirkülasyonu iyileştirdiği ve difüzyonu arttırdığı için pulssuz akıştan daha fizyolojik olduğu düşünülmüştür. Pulslu kardiyopulmoner bypas ayrıca daha düşük bir sistemik vasküler direnç ve daha yüksek oksijen tüketimi sağlar[2].

Wesolowski ve arkadaşlarının hayvanlarla yaptıkları eski çalışmalarda, kardiyopulmoner baypas süresince pulslu akış kullanımını takiben, gerçekten yüksek plazma hemoglobini ve düşük trombosit seviyeleri gözlenmiştir[106]. Her iki akışı da sağlamak için değiştirilmiş Sarns roller pompaları kullanan Dunn ve çalışma arkadaşları, pulslu kardiyopulmoner bypas olan hayvanlarda önemli ölçüde daha fazla hemoglobin gözlemlendiğini kanıtlamışlardır; fakat gruplar arasındaki trombosit seviyelerinde herhangi bir farklılığa rastlamamışlardır. Trinkle ve arkadaşları, pulslu akış kullanılan hastalarda dikkate değer ölçüde azalmış plazma hemoglobini ve yüksek fibrinojen seviyelerine rastlamışlardır[115].

Genel olarak, pulssuz akış süresince periferik vasküler direnç (PVR) artar (130ml/kg/min). Ogata ve arkadaşları, pulslu akış ile tedavi edilen hastalarda daha yüksek PVR gözlemlemişlerdir. Mandelbaum, Burns ve arkadaşları da pulslu akış süresince daha düşük PVR ve aortik basınç gözlemlemişlerdir. Pulssuz akış sağlamak için, kalbi pulsator ve titreşmeyi azaltan devre olarak kullanarak, Giron ve arkadaşları pulsatil akışta benzer şekilde düşük PVR'ye rastlamışlardır.

Kronik böbrek bozukluğu ve kronik pulmoner rahatsızlığı olan hastalar, açık kalp ameliyatı sonrasında, yüksek ölümcül risk, yüksek hastanede kalış süresi ve yüksek organ yetmezliği ve ölüm sıklığı gösterirler. Pulssuz kardiyopulmoner bypas, pulslu kardiyopulmoner baypas'tan daha masraflı olmasına rağmen, birçok sistem için geçici fonksiyon bozukluğuna sebep olur. Klinik çalışmalarda kullanılan pulsatil roller pompa perfüzyonu ve ekstrakorporal devrenin, kardiyopulmoner bypass olan ve yüksek risk taşıyan hastalarda mikrosirkülasyonu ve renal fonksiyonları iyileştirdiği görülmüştür[109].

Pulsatil akışın böbrekler üzerindeki etkisi, bu tür perfüzyonun en çok araştırma yapılan yönüdür. Renal plazma akışında, glomerüler filtrasyon hızında, sodyum atılımı ve idrar miktarında, köpeklerde denenen pulsatil olmayan kardiyopulmoner süresince dikkate değer düşümlere rastlanmıştır[108]. Boucher ve arkadaşları,

maymunlardaki pulslu kardiyopulmoner bypas'ın 200 ml/kg/dakika'lık perfüzyon akış hızında bile önemli ölçüde yüksek idrar miktarı meydana getirdiğini belirtmişlerdir[135]. Belzer ve arkadaşları, pulslu perfüzyon ile korunan nakil olmuş böbreklerdeki renal fonksiyonlarda daha hızlı yenilenme gözlemlemişlerdir. Renal metabolizma araştırmaları, homojen bir biçimde, pulslu perfüzyonlu böbreklerde iyileşmiş metabolizma olduğunu ortaya koymuşlardır[136]. Paquet'in araştırması, pulslu perfüzyon süresince, düzelmiş fonksiyonla birlikte, böbreklerde yüksek oksijen tüketimi ve düşük asidoz göstermiştir.

Trombosit kaynaklı tromboksan A2'nin, kardiyopulmoner bypas sonrası vazokonstriktif yanıtta potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir. Görülmüştür ki, tromboksan A2'deki yükselme, pulslu perfüzyon kullanımı ile azaltılmıştır[110]. Ancak yükselmiş tromboksan üretiminin pulssuz perfüzyonun bir sonucu olabileceği düşünülmektedir[110].

Klinik uygulamadaki pulslu perfüzyon kullanımı, kardiyopulmoner bypas'ın hemen ardından ameliyat sonrası periyottaki hemodinamik durum üzerinde faydalı etkiler meydana getirmiştir. Kardiyopulmoner bypass boyunca pH yönetim modu ve perfüzyon tekniğinin etkisi, Murkin ve arkadaşları tarafından, koroner atardamar bypass ameliyatı olan 316 hastalı bir çalışmada tanımlanmıştır[111]. Bu çalışmada pulslu perfüzyon kullanımının; mikrosirkülasyon akış, miyokardiyal perfüzyon, oksijenasyon ve kontraktilite belirteçlerini geliştirdiği düşünülmüştür. Aynı zamanda kardiyopulmoner bypass boyunca sistemik vasküler dirençte sıklıkla görülen artışı indirgediği kanıtlanmıştır. Ek olarak, pulslu akışın akciğerlere giden sıvının tutulumunu düşürdüğü de gözlenmiştir. Tüm kardiyopulmoner bypas prosedürleri, kanın pıhtılaşmasını ve emboliye sebep olan makinede pıhtı oluşmasını engellemek adına kanın heparinizasyonu ile başlamalıdır. Bahsedilen çalışmalarda görüldüğü üzere pulslu akışın biyoyumluluğunun pulssuz olan akışa göre daha iyi olduğu yapılan birçok çalışmada kanıtlanmıştır.

3. MATERYAL VE YÖNTEM

Açık kalp ameliyatlarında hastalar iki şekilde perfüze edilmektedir. Pulsu ve pulssuz olarak ayrılan bu perfüzyon tiplerinin hasta üzerinde ve oksijenatör fiberinde nasıl etkileri olduğu tam olarak bilinmemektedir. Bu çalışmanın amacı açık kalp ameliyatı sırasında kalp akciğer makinasında kullanılan MEDOS HILITE 7000 marka heparin kaplı oksijenatör üzerinde perfüzyon tipinin etkisinin araştırılmasıdır. Bunun için 3 pulsuz ve 3 pulsuz akış ile ameliyat edilen hastadan, ameliyat bitiminde ayrılan oksijenatörün fiberleri üzerinde bıraktığı etkinin karşılaştırmalı araştırması yapılmıştır. Bu amaçla heparin kaplı oksijenatör üzerinde biyokimyasal, hematolojik ve enflamasyon reaksiyonu etkileri incelenmiştir. Aşağıdaki bölümde çalışmanın nasıl yürütüldüğü, kullanılan cihazlar ve bu cihazların çalışmaya etkileri açıklanmıştır. Çalışmada Çizelge 3.1 teknik özellikleri verilen medos HILITE 7000 marka heparin kaplı oksijenatör kullanılmıştır.

Çizelge 3.1 Medos HILITE 7000 teknik özellikleri

Maksimum kan akış hızı	7000 ml/dk
Membrane tipi	mikroporöz polipropilen
Membrane yüzey alanı	1,9 m ²
Isı değiştirici yüzey alanı	0,45 m ²
Rezervuar kapasitesi	4000 ml
Statik başlangıç hacmi	300 ml

Çalışmada kullanılan oksijenatör, ileri derece bir heparin kaplama yöntemi olan Rheoparin ile kaplanmıştır. Ekstrakorporal devreler için geliştirilen bu kaplama iyonik heparin bağlama yöntemi kullanarak yabancı yüzeyler için gelişmiş biyouyumluluk sağlamaktadır.

Bu çalışmada oksijenatör üzerinde çeşitli işlemler sonrasında alınan örnekler ile tam kan ve plazma protein değerlerine bakılacaktır. Adsorblanan toplam protein ölçülecek ve geleneksel yöntem olan pulssuz akış ile pulslu akış karşılaştırılacaktır. Pulslu akış ile pulssuz akış arasında biyouyumluluk farkının oluşup oluşmadığı gözlemlenecektir.

Hastadan bağlantıları sökölerek ameliyat sonrasında çıkarılan oksijenatör üzerinden örnek alınmadan önce fiberlerine yapışan kan hücresi ve kan proteinlerini fiberlerden desorbe edebilmek için oksijenatörler ses dalgaları ile sonike edilmiştir. Sonikasyon işlemi sırasında şekil 3.1 de görülebilen bandelin sonorex ultrasonik banyo kullanılmıştır. Oksijenatör devreden çıkarıldığında pompa yardımı ile içerisinde kalan hasta kanı uzaklaştırılarak, oksijenatöre fosfat tampon çözeltisi yine pompa yardımı ile gönderilir.



Şekil 3.1 Bandelin Sonorex marka ultrasonik banyo

Sonorex cihazları farklı alan ve amaca yönelik hazne büyüklükleri ile kullanılabilir. Büret, pipet, petri kabı gibi teknik cam eşyalar, çok hassas mikro süzgeçler, tıbbi aletler, metal parçalar ve elektronik parçaların temizliğinde teknik amaçlı kullanılmaktadır. Ayrıca konsantrasyon tayininde sıvıların gazını gidermek için, sulandırma işlemlerinin hızlandırılmasında, eşzamanlı temizlik ve dezenfeksiyon için, emülsiyon hazırlama, analizler için örnek hazırlama işlemlerinde ultrasonik banyolar kullanılmaktadır. Sonorex ultrasonik banyolar geniş yüzeyli çalkalama sistemi sayesinde tüm banyo haznesine güçlü ultrasonik dalgalar yayar. Sabit düzeyde ve otomatik frekansta, temizlenecek malzemenin büyüklüğünden bağımsız optimum dalga dağılımı ile en iyi ve sağlıklı sonucu verir. Özellikle 50 kHz frekans ile yoğun aktivitede çalışır. Kullanılan sonikasyon cihazlı 1-45 dk zaman saatli ve sürekli çalışma fonksiyonludur.

Yapılan çalışma esnasında cihaz 50 kHz frekans, sürekli çalışma modunda çalıştırılarak, gerekli zaman sınırlaması kronometre ile zaman tutularak gerçekleştirilmiştir.

Kardiyopulmoner bypas sırasında kullanılan kalp akciğer makinesi olarak şekil 3.2 de görülen MAQUET HL-20 modelidir ve üzerindeki JOSTRA marka roller pompa modülü kullanılmıştır. Peristaltik hareket yapan roller pompaları hassasiyet, dayanıklılık, çok yönlülük sağlamaktadır. Tüm pompalar konsol tarafından sağlanan

güvenli alçak gerilim güç ile sessizce çalışmaktadır ve pompaları sisteme bağlamak için ekstra kabloya ihtiyaç duyulmamaktadır.



Şekil 3.2 MAQUET HL-20 model akciğer kan pompası[132]

Çalışma esnasında dideco arteriyel filtre kullanılmıştır. Dideco D 734 micro modeli arteriyel filtrede gözenek büyüklüğü 40 mikrondur, maksimum kan akış hızı dakikada 7 litredir ve maksimum prime hacmi 195 ml'dir.Yüzey alanı 655 m²'dir.

PBS (fosfat tampon çözeltisi) biyolojik araştırmalarda sıkça kullanılan bir tampon çözeltisidir. Sodyum florit ve sodyum fosfat içeren su bazlı bir tuz çözeltisidir. Bu tampon çözeltisinde fosfat gurupları daha sabit bir PH oluşturmaya yardımcı olmaktadırlar. Kullanılan PBS'nin PH'ı 7.4 seviyesindedir. Osmolaritesi ve iyon

konsantrasyonu insan kanı ile genellikle eşleşmektedir. Özellikle izotonik olması ve hücreler için toksik olmaması sebebiyle deney sonuçlarında beklenmeyen sonuçlar çıkarmaması ve pıhtılaşma zamanını oksijenatörün her alanında aynı tutabilmesi nedeniyle deneyde oksijenatör üzerinde kullanılmıştır. Oksijenatör devreden çıkarıldığında pompa yardımı ile içerisinde kalan hasta kanı uzaklaştırılarak, fosfat tampon çözeltisi yine pompa yardımı ile gönderilir. Bu şekilde oksijenatörün her kısmında örnek alınan kan değerinin homojen olması sağlanır.

3.1 Hasta Dağılımı

Ameliyatlara Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü doktorları tarafından 2011 Mart – 2013 Ocak tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.2’de hasta gruplarının dağılımı görülmektedir. Ameliyat süreleri iki grupta birbirlerine yakın değerlerdir ve tüm hastalar hasta grupları erkek hastalardan oluşmaktadır. Ameliyat geçiren 6 hastaya Medos marka HILITE 7000 model heparin kaplamalı oksijenatörler kullanılarak pulslu ve pulssuz akış altında bu hastaların ameliyat sonrasında EKD devresinden çıkarılan oksijenatör üzerinden beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit ve platelet miktarlarının değişimi, oksijenatör fiberlerinde adsorblanan kan hücreleri ve kan proteinlerinin miktarı ölçülmüştür.

Çizelge 3.2 Çalışılan hasta grubu

	Pulslu	Pulssuz
Ameliyat süreleri	123.6 +/- 24,4 (dk)	113,3 +/- 38,3
Hasta sayısı(bayan)	0	0
Hasta sayısı (bay)	3	3

3.2 Oksijenatör ile Yapılan Çalışmalar

Deney ameliyat bitiminde devreden ayrılan oksijenatöre perfüzyonist uyguladığı prosedür ve sonrasında deneyi gerçekleştirecek kişinin yapacağı işlemler olarak ikiye ayrılmaktadır. İşlemi yapacak kişilerin birbirlerinin yaptıkları işlemler hakkında bilgi sahibi olmaları çok önemlidir ve olmazsa olmazdır.

Ameliyat bitiminde perfüzyonist oksijenatörü ve bağlı olduğu kabloları devreden ayırmadan önce oksijenatörde kalan kanın çoğunu cihazın pompasını boşa döndürerek devreden uzaklaştırır. Daha sonra, öncesinde 1 lt deiyonize suya 10 tablet PBS (phosphate buffered saline) atılarak hazırlanmış fosfat tampon çözeltisi devreye gönderilir. Bu şekilde oksijenatörün her kısmında örnek alınan kan değerinin homojen olması sağlanır. Devreye gönderilen fosfat tampon çözeltisinin devrenin bütün elemanlarına ulaştığına dikkat edilir. İlk etapta kanın %100'ü uzaklaştırılmaz. Çok az miktarda kan ,devrenin bütün elemanlarından devir daim yaptırılan fosfat tampon çözeltisi ile birleştirilir. İşlem tamamlanır ve devrenin büyük bir çoğunlukla fosfat tampon çözeltisi ile dolduğuna dikkat edilir. Devre sirkülasyonu kapatılarak oksijenatör cihazdan ayrılır. İki aşamalı gerçekleştirilen bu çalışmanın perfüzyonist ile ilişkili kısmı bu esnada bitmiş olur.

Deneyi gerçekleştirecek kişi perfüzyonistten oksijenatörü perfüzyonist kayıt formu ile beraber alır. Ameliyat bittikten sonra maksimum 24 saat geçmeden deney gerçekleştirilmiştir. Oksijenatör deney öncesinde 2-8 derece arasında buzdolabında muhafaza edilmiştir. Deneye başlarken steril bir ortam olmasına dikkat edilmelidir. İşleme başlarken oksijenatörün bütün hatları oksijenatöre girme noktasına en yakın yerden bombe yapılarak bu bombenin üzeri kablo bağı ile bağlanarak ve uçları kesilerek kablo karmaşasından kurtulunur. Bu şekilde oksijenatörün ultrasonik banyoya girebilmesi kolaylaştırılır. Ultrasonik banyo için hazır olan oksijenatörün dış kısmı daha öncesinde hazırlanmış çamaşır suyu su karışımı ile sterilize edilir. Ultrasonik banyo deiyonize su ile doldurulur.

İlk örnek , sonikasyon işlemi başlamadan önce yani 0. anda alınacaktır. 0. Anda oksijenatör 30 sn boyunca sol ve sağa aşağı ve yukarıya sallanarak homojen bir şekilde oksijenatör fiberi üzerinde dağılım sağlanır. Sonrasında herbir örnek

oksijeneratörün her seferinde aynı kapağı açılarak ve pipet ucu içeri sokularak alınır. 1 ml'lik olarak ayarlanan otomatik pipet 2 ml'lik deney tüpü içerisine dibine kadar sokulur. Örnek, çok yavaş bir şekilde tüpe boşaltılırken hafif bir şekilde pipet yukarı doğru çekilir. Böylece kabarcık oluşumu minimize edilmiş olur. Eğer örnek alma esnasında pipet içerisinde kabarcık oluşursa işlem iptal edilerek pipet içerisinde kalmış örnek dökülerek yeniden işleme başlanır. Alınan örnek bekletilmeden buzdolabına konulur. Oksijeneratör yeniden ultrasonik banyo içine konularak 50 Hz de 90 dakikaya ayarlanarak çalıştırılır. Başlangıç zamanı kaydedilir. Her 12 dakikada bir kalıp buz ultrasonik banyo içerisine dökülerek, su sıcaklığı 30 °C altında tutulmaya çalışılır. 90. Dakikada sonikasyon durdurulur. Oksijeneratörün aynı noktasından kapağı açılarak 0. dakikadaki işlem aynı şekilde tekrarlanır. Alınan örnek dolaba konulur. Oksijeneratör yeniden ultrasonik banyo içerisine konularak 50 Hz de 30 dakikaya ayarlanır. 30 dakika bitiminde aynı kapak açılarak pipet ile aynı işlem tekrarlanır ve örnek alınır. Dolaba konulur.

Toplam 0,90,120. dakikalarda örnekler için deney sonrası maksimum 24 saat içerisinde kan testlerinin yapılması sağlanır.

3.3 Hasta kanları ile yapılan çalışmalar

Yüksek İhtisas Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi bölümünde gerçekleştirilen operasyonlar sonucu 2 farklı perfüzyon akış tipindeki biyouyumluluk farklılığını gözleyebilmek için, ameliyat sonrasında işlemlerden geçirildikten sonra üzerlerinden elde edilen örneklerin toplam protein ve tam kan değerleri incelemesi Ankara Düzen Laboratuvar Grubunda Dr. Çağatay Kundak gözetiminde gerçekleştirilmiştir. Hemoglobin Hematokrit analizleri; Sysmex XT 2000i kan sayım cihazı ile yapılmıştır. Protein ve albümin analizleri Cobas C501 analizöründe urinary-CSF protein ve urine microalbumin kitleri ile turbidimetrik olarak çalışılmıştır. Compleman C3, C4, IgG ve IgM testleri Siemens BN Prospec analizöründe nefelometrik olarak çalışılmıştır.

3.3.1 Tam Kan Testleri

Eritrosit : Eritrositler temel olarak oksijeni taşıyan hemoglobin molekülünü taşır. Normal bir insanın eritrosit çapı 6-8 µm'dir. Normal bir insan kanında mikro litrede 4-5 milyon eritrosit hücresi bulunur.

Lökosit: Normal insan kanında mikro litrede 7.000-12.000 adet lökosit bulunur. Bu hücreler enfeksiyon veya yabancı madde ile temas halinde sayılarını arttırarak vücut savunmasına görev alırlar.

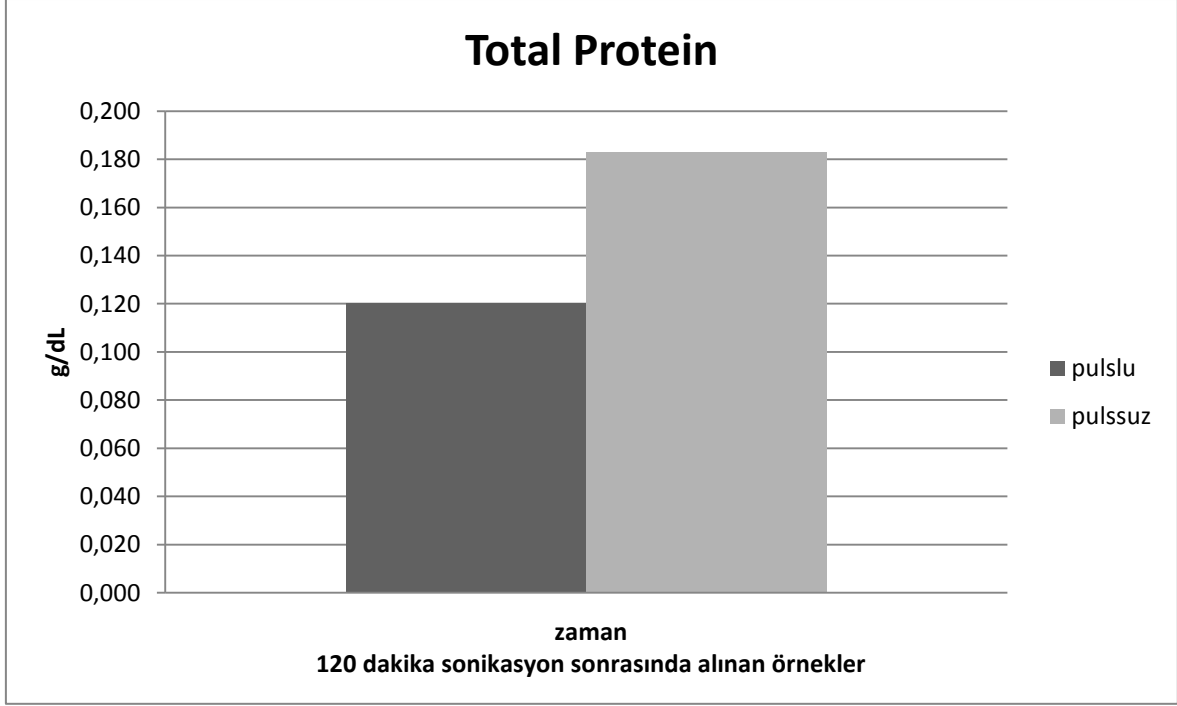
Platelet: Kanda pıhtı oluşumunu sağlayan trombosit miktarıdır. Normal insanda mm³ 'te 150.000-400.000 adet bulunur. Kanda az bulunması kanama arttırıcıdır, fazla bulunması ise kanın damar içinde pıhtılaşmasına sebep olabilir.

Hemotokrit: Kandaki eritrositlerin tüm kan hacmine oranıdır. Yüzde %33- 40 arası normal kabul edilebilir. Bayanlarda bir miktar daha düşüktür. Hemotokrit değerinin düşmesi kanama göstergesi olabilir.

Hemoglobin: Kanda solunum organından dokulara oksijen, dokulardan solunum organına ise karbondioksit ve proton taşıyan protein. Eritrositlerin içerisinde bulunurlar. Oksijeni +2 değerlikli demir içeren hem molekülleri ile bağlarlar. Başlıca sentez yeri eritrosit üretimi sırasında kemik iliğidir. Yaş cinsiyet ve türe göre küçük farklılıklarla da olsa belli bir değer altında bulunmalarına anemi, fazla bulunmasına ise polistemi denir.

Fibrinojen: Fibrin kanın pıhtılaşmasında görev alan bir protendir. Fibrin aktif olmayan plazma proteini olan fibrinojenden oluşur. Pıhtılaşma işlemi başladığında serin proteaz trombin enzimi fibrinojeni fibrine dönüştür ve fibrin daha sonra pıhtıyı oluşturur. Normal değeri 150-400 mg/dl" dir[112].

Daha önce yapılan sonikasyon denemelerinde tüm kan ve protein ölçümlerinde, sonikasyon başladıktan sonra her 30 dakikada bir örnek alınarak toplam 180 dakikalık sonikasyon oksijenatöre uygulanmıştır. Ortama desorbe olan parçaların kan ve biyokimya değerlerinin en yüksek çıktığı an, 120 dakika sonikasyon sonrasında oksijenatörden alınan örneklerde ölçülen değerdir. 120 dakika sonrasında ortama desorbe olan parçaların kan ve biyokimya değerlerinin düşüşe geçtiği gözlenmiştir. Bu deneme sonrasında deney prosedürüne, oksijenatörlerin 120. Dakikadaki örnekleri üzerinden ölçüm yapılması gerektiği eklenmiştir.



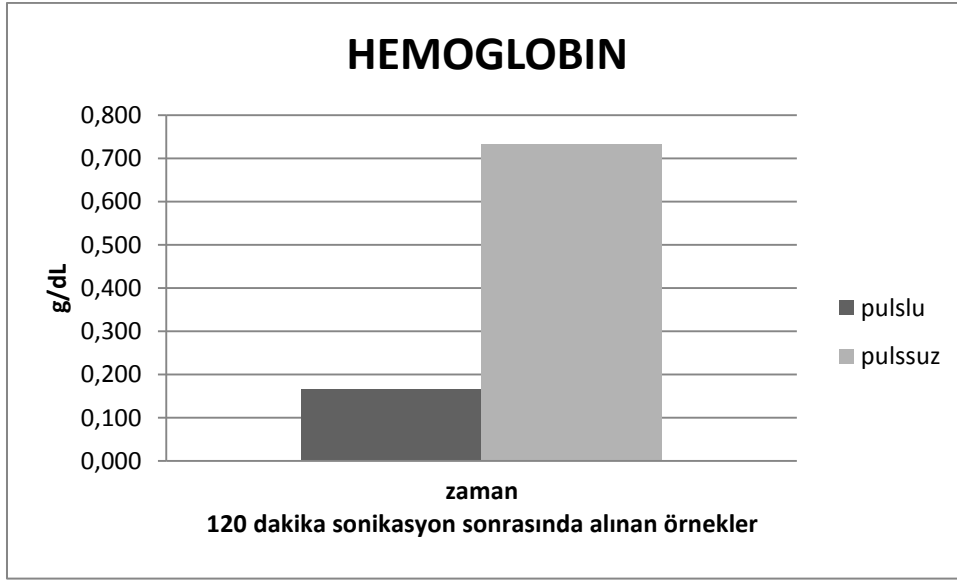
Şekil 3.3 Ortama desorbe edilen toplam protein miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam protein miktarı; 0,12 g/dl iken pulssuz grupta ise 0,183 g/dl değerine yükselmiştir.

Protein adsorpsiyonu biyoyumluluk için en önemli göstergelerden biridir. Yüzeyle gerçekleşen protein adsorpsiyonu birkaç dakika gibi kısa bir zamanda, kan, plazma gibi vücut sıvıları ile gerçekleşmektedir[113].

Kan ekstrakorporeal devresinin sentetik yüzeyleri ile temas ettiğinde meydana gelen ilk olay bu yüzeylerin üzerine hızlı protein tutunmasıdır. Bu yapışma bu proteinlerin devre içinde akarken kan bileşenleri ile etkileşime girmesini sağlar ve böylece kan oluşumundaki ve kanın aktivasyonundaki değişimlerin bu yapışkan proteinler ile ilgili olduğu söylenebilir[73]. Bu yüzden biyomalzeme yüzeylere protein tutunması, kardiyopulmoner bypasın sağlığa zararlı etkilerini hafifletmek için çok önemlidir.

Yapılan çalışmada pulslu akış altında total protein değeri pulssuz akışa göre daha düşüktür.



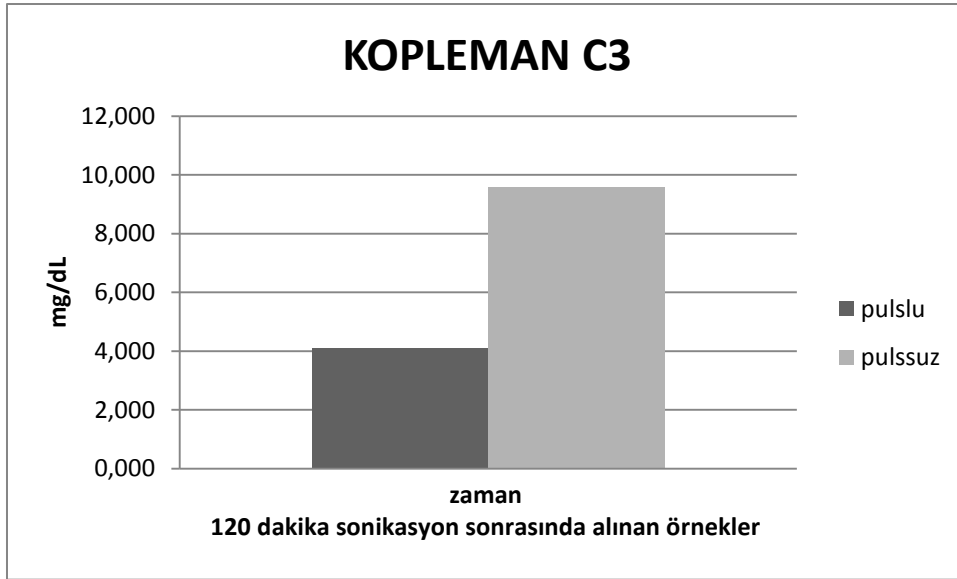
Şekil 3.5 Ortama desorbe edilen toplam hemoglobin miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam hemoglobin miktarı; 0,166 g/dl iken pulssuz grupta ise 0,733 g/dl değerine yükselmiştir.

Ekstrakorporel dolaşım; hemoliz, trombosit hasarı ve koagülopatileri (pıhtılaşma bozukluklarını) ortaya çıkarmış; bu problemlerin ortaya çıkış sıklığı da kardiyopulmoner bypass'taki pulsatil akışın dezavantajları olarak örnek gösterilmiştir. Trinkle ve arkadaşları, pulslu kardiyopulmoner bypas olan hastalarda dikkate değer ölçüde azalmış plazma hemoglobini ve yüksek fibrinojen seviyelerine rastlamışlardır[115].

Oksijenatör ve pompalar ile ilgili kırmızı kan hücresi hasarı ve hemolizin değerlendirilmesi için plazmadaki hemoglobin miktarı ölçülmelidir[116]. Hemolizin açığa çıkardığı normal indeksin değerinin her parçalanmış hücrede incelenen hemoglobin değeriyle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda görülmüştür[117].

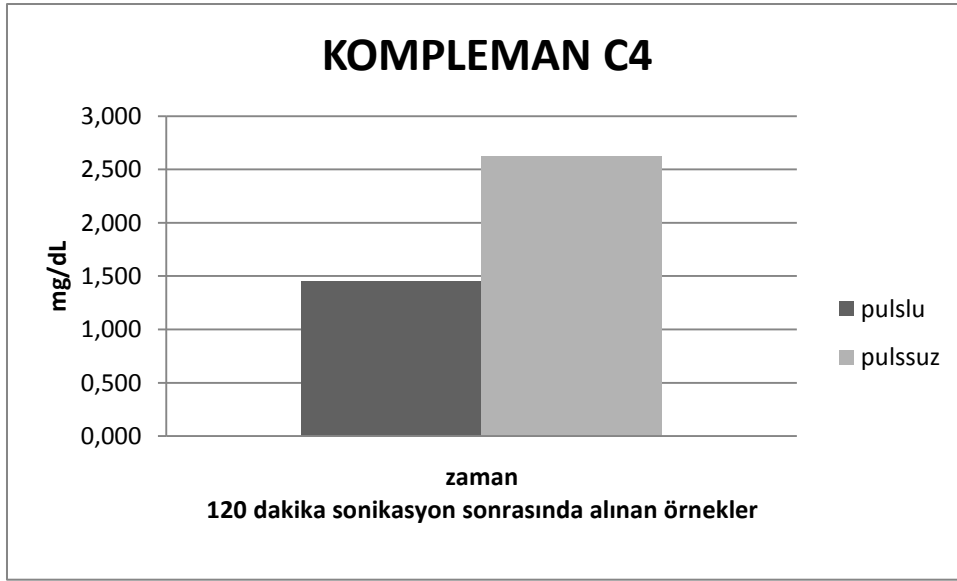
Mitral kapak değişim ameliyatı olan 65 hasta üzerinde yapılan karşılaştırmalı çalışmada plazmada serbest halde bulunan hemoglobinin değerinin, pulslu akış süresi uzadığı durumda her 30 dakikada 6 mg'lık artışa uğradığı gösterilmiştir[118].



Şekil 3.6 Ortama desorbe edilen toplam kompleman C3 miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam kompleman C3 miktarı; 4,106 mg/dl iken pulssuz grupta ise 9,59 mg/dl değerine yükselmiştir.

Kompleman sistem, enzim veya bağlayıcı protein olarak görev yapan 20'den fazla plazma proteininden oluşur. Çeşitli kompleman ürünler (C3b, C4b ve iC3b) opsonization denilen bir süreç içinde parçacıklar, yüzeyler, bakteri ve immün kompleksler üzerine binerler. Bu da inflamatuvar hücreler tarafından alımlarını kolaylaştırır. Komplement aktivasyonu, hücre membranı içerisine giren ölümcül atak kompleksinden dolayı hücre parçalanmasıyla sonuçlanır. Kompleman aktivasyonu C3a, C4a ve C5a'yı ortama salar. Komplement aktivasyonunun CPB sırasında ve hemodiyaliz sırasında ortaya çıktığı biliniyor[78].

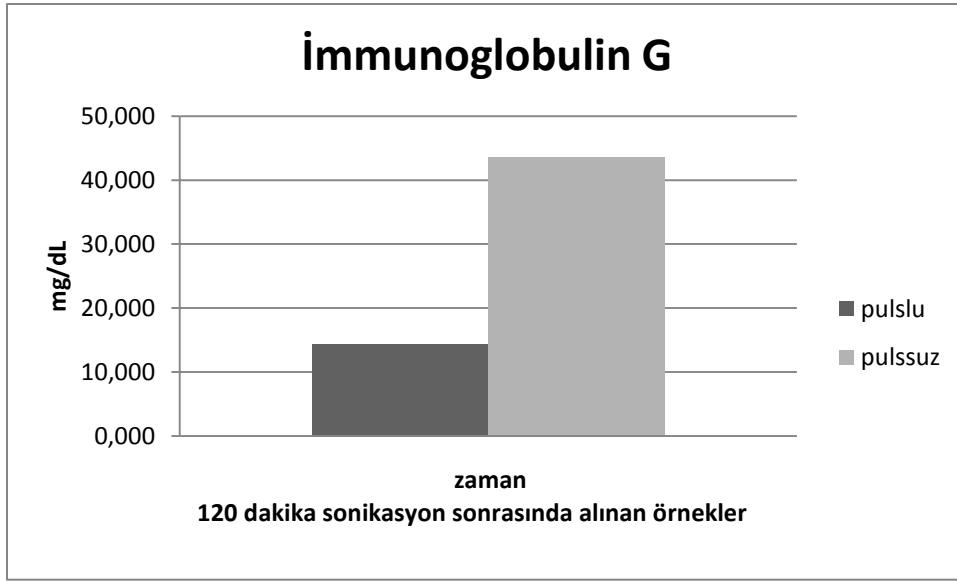


Şekil 3.7. Ortama desorbe edilen toplam kompleman C4 miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam kompleman C4 miktarı; 1,453 mg/dl iken pulssuz grupta ise 2,62 mg/dl değerine yükselmiştir.

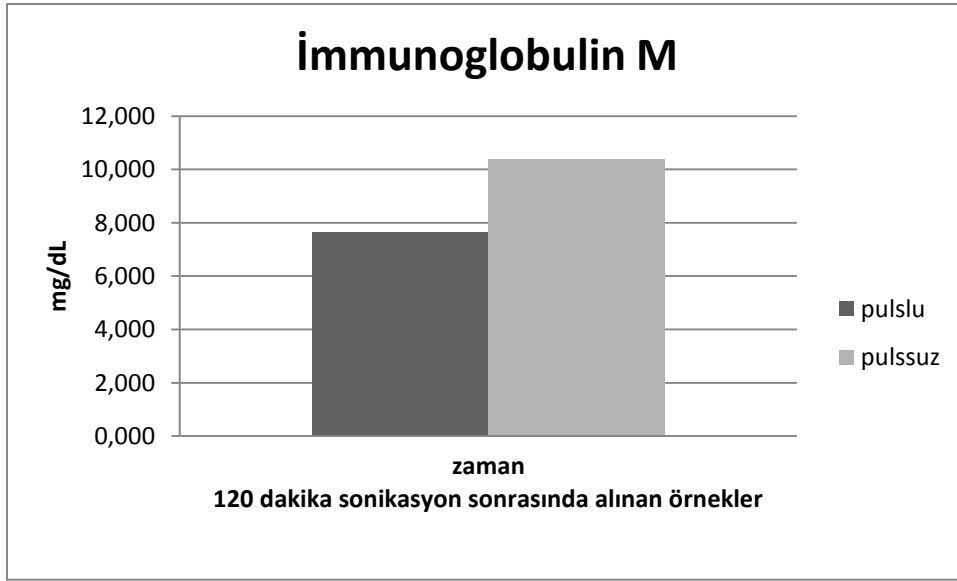
Komplemen sistemi doku hasarı sırasında aktive olan bir seri proteinden meydana gelir. Bu sistem üç şekilde aktive olabilir. Klasik yol, alternatif yol ve lektin yolu. Bu yolların herhangi biri aktive olduğunda bir seri reaksiyonla membran atak kompleksi (MAC) denen birim meydana gelir. MAC hücre membranının bozulmasına ve en sonunda hücre ölümüne neden olur.

Komplemen C4, adsorbe olan albümin ve immunoglobulin sayesinde de aktive olabilmektedir[15]. Kan yabancı bir yüzeyle karşılaştığında c4b materyal yüzeyine ya da materyal yüzeyi üzerinde adsorbe olan proteinler üzerine binmektedir[119]. Serbest haldeki hidroksil ve amid grupları ile biyomateryal üzerinde ester ve amid bağları yapabilmektedir[120].



Şekil 3.8 Ortama desorbe edilen toplam immünoglobulin G miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam immünoglobulin G miktarı; 14,34 mg/dl iken pulssuz grupta ise 43,5 mg/dl değerine yükselmiştir.



Şekil 3.9 Ortama desorbe edilen toplam immünoglobulin M miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam immünoglobulin M miktarı; 7,65 mg/dl iken pulssuz grupta ise 10,36 mg/dl değerine yükselmiştir.

Canlı bakterilerin kana sızması ve çoğalması endotoksemi ile sonuçlanabilir. Bu nedenle, bağırsaktaki bakterilerin çoğu ölür ve böylece endotoksin ölü bakteriye ait hücre membran parçasını içine alarak kana karışabilir. Bu durumda, endotoksin makrofaj ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonu yolu ile sistemik inflamatuvar yanıtı başlatabilir. Endotoksine geç tolerans immünoglobulinlerin sentezine bağlıdır. Geç tolerans, endotoksine maruziyeti takip eden 72 saat içinde başlar ve farklı endotoksinlere karşı koruyucu etki göstermez. Koroner arter by-pass grefti ve kapak ameliyatı geçiren hastalarda total immünoglobulin seviyesi endotokseminin toksik komplikasyonlarını göstermektedir[121].



Şekil 3.10. Ortama desorbe edilen toplam kırmızı kan hücresi miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam kırmızı kan hücresi miktarı; $0,013 \text{ M/mm}^3$ iken pulssuz grupta ise M/mm^3 değerine yükselmiştir.

Kardiyopulmoner bypas sırasında ekstrakorporal devresinin içinde ortaya çıkan hemolizin iki ana nedeni vardır: eritrositin yapay yüzeylere patlayıcı darbesi ile pompa ve rüptüre neden olabilecek büyüklükte kayma gerilimi [76]. Ortaya çıkan sonuçla bağlantılı olarak pulslu akış altında daha düşük kırmızı kan hücresi değeri ölçülmesi sebebiyle pulslu akış altında daha az hemoliz ortaya çıkmaktadır.

Kayma oranının (shear stress), kırmızı kan hücresi için belirleyici bir faktör olduğu bilinmektedir ve kan akışı sırasında kanın geri saçılan ultrason gücü üzerinde belirleyici bir etkiye sahiptir. Yapılan çalışmalarda kan akış hızının kırmızı kan hücresi birikim hızını arttırdığı ortaya çıkarılmıştır[122].

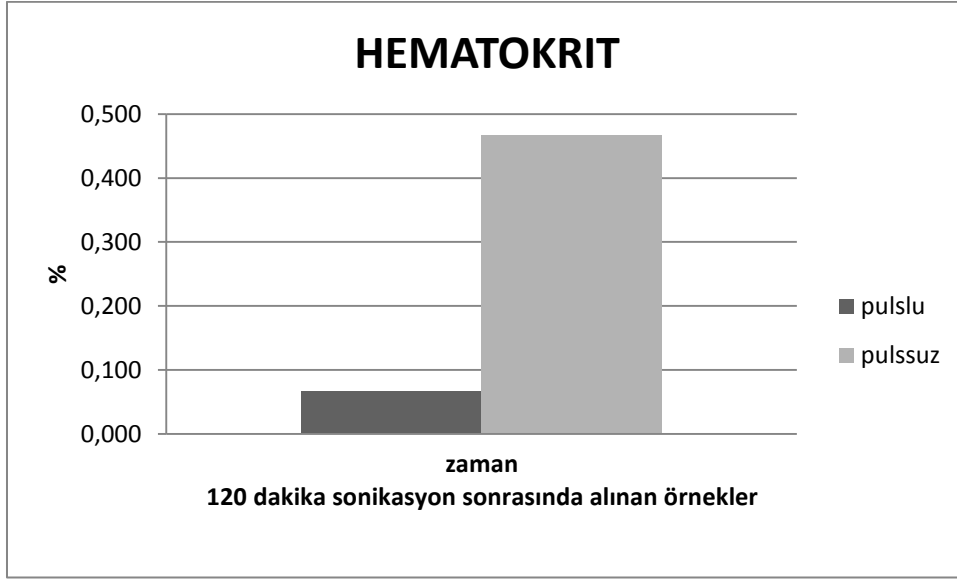


Şekil 3.11 Ortama desorbe edilen toplam beyaz kan hücresi miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam beyaz kan hücresi miktarı; 0,12 K/mm³ iken pulssuz grupta ise 0,3 K/mm³ değerine yükselmiştir.

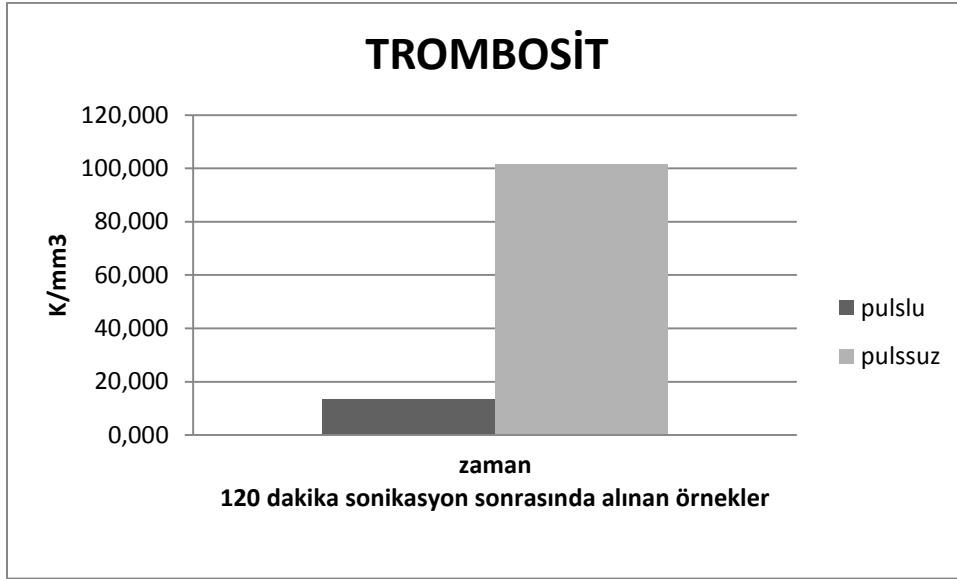
Kardiyak cerrahi öncesi hastalarda lökositleri ve trombositleri plazmaferez yöntemi ile uzaklaştırma metodunu kullanarak lökosit tüketiminin sağlandığı hastalarda, pulmoner fonksiyonlarda iyileşme olduğu gösterilmiştir [123].

PMN-WBC(PMN-beyaz kan hücreleri) varlığı, CD11b ve CD18 gibi yapışma moleküllerinin uyarıldığını gösterir. Bu moleküller yüzeye yapıştıkça sayıları artmaktadır. Sonrasında elastazın serbest bırakılması ve süperoksit üretimi ile inflamantör yanıt oluşmaya başlamaktadır[124].



Şekil 3.12 Ortama desorbe edilen toplam hematokrit miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam hematokrit miktarı; % 0,066 iken pulssuz grupta %0,47 değerine yükselmiştir.



Şekil 3.13 Ortama desorbe edilen toplam trombosit miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon sonrasında pulslu akış altında oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam albümin miktarı; 13,330 K/mm³ iken pulssuz grupta 101,33 K/mm³ değerine yükselmiştir.

Trombosit aktivasyonu ve yapışması kardiyopulmoner baypas, hemodiyaliz yanısıra damardaki damar greft ve kateter bulunumu sırasında da meydana gelebilir. Trombositler, yüzeye yapışan proteinler yoluyla biyomalzeme yüzeyine yapışır ve birleşir. Yüzeye yapışan trombositler diğer trombositleri aktive edebilen ve birleşmesini yükseltebilen bileşenleri de ortama salarlar[77]. Trombosit rüptür ekstrakorporal devresinde de hemolizdeki gibi aynı faktörlerden: yüzey darbesi ve kayma gerilimi ortaya çıkarabilir. Trombosit rüptürü hemostatik dengenin ana sonucudur. Bu yüzden, ekstrakorporal devresinde oluşabilen trombosit reaksiyonu, sistemik yangısal tepki sendromuna (SIRS) yardımcı, trombositopeniye ise neden olabilir.

Çalışma sonunda pulslu akış altında pulssuz akışa göre daha düşük trombosit seviyesi bulunmuştur. Trombosit kökenli Trombaksan A2 CPB sonrasındaki vasokonstriksiyonda potansiyel bir rol oynamaktadır. Trombaksan A2 deki artış pulslu perfüzyon kullanılması ile azalmaktadır[8].

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Bir medikal cihazın biyouyumluluğunun belirlenmesi kompleks bir süreçtir ve kan ölçümünün reaktif doğası ve dış koşullardan etkilenmektedir. Değişkenleri kontrol etmek ve testlere bir standart getirebilmek, doğru sonuçlar alabilmek için önemlidir. Biyouyumluluk ile ilgili öncesinde yapılan çalışmalarda hematokrit, antikoagulant, örnek alımı, örneğin yaşı, numune saklama biçimi, havalandırma, sıcaklık, kan ile kontak kısmın yüzey hacim oranı ve sıvı dinamik koşullarının biyouyumluluk analizinde önemli olduğu sonucuna varılmıştır[133].

Sunulan tez çalışması kapsamında, pulslu akış altında heparin kaplı oksijenatör fiberlerinde protein adsorpsiyonu incelenerek pulssuz akış ile karşılaştırılmıştır. Uygulanan pulslu akışın etkileri aşağıda özetlenerek sıralanmıştır;

Oksijenatörlerin sonikasyonu sonucu ortama desorbe edilen toplam protein miktarlarının değerlerine bakıldığında pulslu olan grupta protein miktarının düşük olduğunu görülmektedir

Toplam protein miktarının az olmasına bağlı olarak beklendiği gibi hemoglobin ölçümlerinde pulslu akış altında sonikasyon sonrasında azalma olduğu görülmektedir. KPB sonrasında fiber yüzeylerinden desorbe olan C3 ve C4 miktarlarında bakıldığında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Bu durumda pulslu akış altındaki oksijenatör sistemlerinin kullanıldığı açık kalp ameliyatlarında kompleman aktivasyonu azalmaktadır. İmmunoglobulin M ve immunoglobulin G miktarları da pulslu akış altında azalma göstermiştir. Beyaz kan hücresi ölçümlerinde ise pulslu akış altındaki yüzeylerde, pulssuz yüzeylere göre birikimin az olduğu gözlenmiştir.

Daha önce Kocakulak M'in yaptığı bir çalışmada fiber yüzeylerinde adsorbe olan immunoglobulinin, lökosit adezyonu ve kompleman aktivasyonuna önemli etkisi olduğu sonucu açığa çıkmıştır[137].

Pulslu akış altında immunoglobulin seviyesi pulssuz akışa göre daha düşük seviyede olduğundan dolayı, aynı çalışmada ölçülen düşük lökosit ve kompleman değerleri ile benzer şekilde daha az lökosit adezyonu ve kompleman aktivasyonu ortaya çıkmaktadır.

Pulssuz gruba göre kırmızı kan hücreleri, hemoglobin, hematokrit desopsiyonu pulslu grupla kıyaslandığında hücre sayısındaki azalma net bir şekilde görülmektedir. Pulslu akış altında fiberlerde gözlenen daha az kırmızı kan hücresi kaybı ve fiber yüzeylerinde daha az hemoglobin adsorbsiyonu hemolizin daha az gerçekleştiğini göstermektedir.

Trombosit kaynaklı tromboksan A2'nin, kardiyopulmoner bypas sonrası vazokonstriktif yanıtta potansiyel bir rolü olduğu düşünülmektedir. Görülmüştür ki, tromboksan A2'deki yükselme, pulslu perfüzyon kullanımı ile azaltılmıştır[110]. Yapılan çalışma sonunda da pulslu akış altında daha düşük trombosit seviyesi ortaya çıkmıştır.

Trombosit aktivasyonu ise kardiyopulmoner baypas esnasında, hemodiyalizin yanı sıra sistematik yangısal tepki sendromuna (SIRS) yardımcı olduğu ve trombositopeniye neden olduğu bilinmektedir. Pulslu akış altında trombosit sayısında, pulssuz akış'a göre büyük bir fark olduğu yapılan çalışmada görülebilmektedir. Pulslu akışın trombosit aktivasyonunu engellediği sonucuna varılabilir.

5. ÖNERİLER VE TARTIŞMA

KPB işlemleri sırasında kanın yabancı yüzeyle teması sonucu vücutta inflamatuvar tepki oluşur. Bu tepkilere vücudun verdiği yanıtı en aza indirmek için perfüzyon tekniklerinin detaylı incelenmesi gerekmektedir. Birçok araştırmacı pulslu ve pulssuz perfüzyon arasında fark görememiştir. Araştırmalardaki çelişkili durumun en basit açıklaması farklı pulslu perfüzyon formlarının araştırma aşamasında olmasıdır. Çalışmalar sonucunda pulslu akış altında oksijenatör yüzeyinde toplam protein, albümin, beyaz kan hücresi, trombosit miktarları, IgG, IgM, C3,C4 aktivasyonu, hemoglobin, hematokrit, kırmızı kan hücresi değerlerinde pulssuz akış altındaki oksijenatöre göre azaltma olduğunu görmekteyiz. Bu nedenle pulslu akışın vücuttaki hücresel yanıtı aza indirdiği ve biyouyumluluk açısından daha iyi olduğu söylenebilir.

KAYNAKLAR LİSTESİ

- [1] Li-Chien Hsu, Biocompatibility in cardiopulmonary bypass, Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, vol. 11, Issue 3, s. 376-382, 1997
- [2] Poswal, Pardeep & Mehta, Yatin & Juneja, Rajeev & Khanna, Sangeeta & Meharwal, Zile Singh & Trehan, Naresh. Comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow during cardio-pulmonary bypass. Annals of cardiac anaesthesia, vol 7. s.44-50, 2004.
- [3] Taylor, K. M., et al. Comparative clinical study of pulsatile and non-pulsatile perfusion in 350 consecutive patients. Thorax 37(5): s. 324-330, 1982.
- [4] Stinson E, Holloway E, Derby G, et al: Control of myocardial performance early after open heart operations by vasodilator treatment. J Thorac Cardiovasc Surg 73 s. 523-528, 1977.
- [5] Sonnenblick E, Downing S: Aftefload as a primary determinant of ventricular performance. Am J Physio1204: s. 604-608, 1963.
- [6] Taylor KM, Bain WH, Russell M, et al: Peripheral vascular resistance and angiotensin II levels during pulsatile and non-pulsatile cardiopulmonary bypass. Thorax 34: s. 594-598, 1979.
- [7] Hornick, P. and K. Taylor. "Pulsatile and nonpulsatile perfusion: the continuing controversy." J Cardiothorac Vasc Anesth 11(3): s. 310-315, 1997.
- [8] Angell-James J, de Burgh Daly M: Effects of graded pulsatile pressure on file reflex vasomotor responses elicited by changes of mean pressure of mean pressure in the perfused carotid sinus-aortic arch regions of the dog. J Physiol 214: s. 51-58, 1971.
- [9] Many M, Soroff H, Birtwe11 W, et al: The physiologic role of pulsatile and nonpulsatile blood flow. II: Effects on renal function. Arch Surg 95: s. 726-766, 1967.
- [10] Kohlstaedt K, Page I: The liberation of renin by perfusion of kidneys following reduction of pulse pressure. J Exp Med 72: s. 201-205, 1970.

- [11] Gourlay T, Taylor KM, Russell M, et al. Comparative retrospective study of pulsatile and non-pulsatile flow in 380 consecutive cardiac patients. Proceedings of the First World Congress on Extracorporeal Circulation , Brighton, England, 1983.
- [12] Poswal, P., et al. . "Comparative study of pulsatile and nonpulsatile flow during cardio-pulmonary bypass." *Ann Card Anaesth* 7(1): s. 44-50, 2004.
- [13] Ündar A, Masai T, Frazier OH, Fraser CD Jr. Pulsatile and nonpulsatile flows can be quantified in terms of energy equivalent pressure during cardiopulmonary bypass for direct comparisons. *ASAIO J*;45:610–14, 1999.
- [14] Ündar A, Henderson N, Thurston GB, Masai T, Beyer EA, Frazier OH, Fraser CD. The effects of pulsatile vs. nonpulsatile perfusion on blood viscoelasticity before and after deep hypothermic circulatory arrest in a neonatal piglet model. *Artif Organs* 23: s. 717–21, 1999.
- [15] Gorbet, M. B. and M. V. Sefton. Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *Biomaterials* 25(26): s. 5681-5703, 2004
- [16] KOCAKULAK Mustafa, Açık Kalp Cerrahisinde Pulsu Perfüzyonun Erken Dönem Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2001.
- [17] Ündar A, Eichstaedt HC, Masai T, et al. Comparison of six pediatric cardiopulmonary bypass pumps during pulsatile and nonpulsatile perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 122: s. 827–9, 2001.
- [18] Ündar A, Eichstaedt HC, Bigley JE, et al. Effects of pulsatile and nonpulsatile perfusion on cerebral hemodynamics investigated with a new pediatric pump. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;124:s. 413–6.
- [19] Lipton, P. Ischemic cell death in brain neurons." *Physiol Rev* 79(4): s.1431-1568, 1999.
- [20] GALETTE, Pierre M; Brecher, Gerhard A., *Heart-Lung Bypass; Principles And Techniques Of Extracorporeal Circulation*. New York: Grune & Stratton, 1962.

- [21] High KM, Bashein G, Kurusz M. Principles of oxygenator function: gas exchange, heat transfer, and operation. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, 2nd edn. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia,,: s. 49–68, 2000.
- [19] Bernstein EF, Gleason LR. Factors influencing hemolysis with roller pumps. *Surgery*;61: s. 432–442, 1967.
- [20] Tempe DK, Khanna SK. Accidental hyperperfusion during cardiopulmonary bypass:suggested safety features [Letter]. *Ann Thorac Surg* ; 65: s. 306, 1998.
- [21] Briceno JC, Runge TM. Tubing spallation in extracorporeal circuits. An in vitro study using an electronic particle counter. *Int J Artif Organs*; 15: s. 222–228, 1992.
- [22] Peek GJ, Thompson A, Killer HM et al. Spallation performance of extracorporeal oxygenation tubing. *Perfusion*; 15: s. 457–466, 2000.
- [23] Murphy, G. S., et al. . "Optimal perfusion during cardiopulmonary bypass: an evidence-based approach." *Anesth Analg* 108(5): s. 1394-1417, 2009.
- [24] Kolff J, McClurken JB, Alpern JB. Beware centrifugal pumps: not a one-way street, but a potentially dangerous "siphon" [Letter]. *Ann Thorac Surg*; 50: s. 512, 1990.
- [25] Najafi H, Javid H, Goldin MD et al. Aortic valve replacement without left heart decompression. *Ann Thorac Surg*; 21: s. 131–133, 1976.
- [26] Silvey G, Ammar T, Reich DL, et al. Cardiopulmonary bypass for adult patients: a survey of equipment and techniques. *J Cardiothorac Vasc Anesth* ;9: s. 420–424, 1995.
- [27] Glenn P. Gravlee, Richard F. Davis, Alfred H. Stammers and Ross M. *Cardiopulmonary Bypass: Principles and Practice*, Third Edition. s. 47-57, 2008.
- [28] STEPHENSON Lw. *History Of Cardiac Surgery*. In: Cohn Lh, Edmunds Lh. *Cardiac Surgery In The Adult*. 2nd Ed. Usa. Mcgraw-Hill, s.3-29. 2003.

- [29] ÇANKAYA İdil, Fosforilkolin kaplı oksijenatör fiberlerine protein adsorbsiyonunun incelenmesi, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, yüksek lisans tezi, 2011
- [30] Murphy W, Trudell LA, Friedman LI, et al. Laboratory and clinical experience with a microporous membrane oxygenator. Trans Am Soc Artif Intern Organs 20A: s. 278–285, 1974.
- [31] Mottaghy K, Oedekoven H, Starmans H, et al. Technical aspects of plasma leakage prevention in microporous membrane oxygenators. Trans Am Soc Artif Intern Organs ;35: s. 640–643, 1989.
- [32] Gile JP, Trudell L, Snider MT, et al. Capability of the microporous membrane-lined, capillary oxygenator in hypercapnic dogs. Trans Am Soc Artif Intern Organs ;16: s. 365–374, 1970.
- [33] BÜKET S, Çağatay E, Uç H. Kardiyopulmoner Bypass. In: Mustafa Paç, Atif Akçevin, Serap Aykut Aka, Suat Buket, Tayyar Sarıoğlu. Kalp Ve Damar Cerrahisi, Mn Medikal & Nobel, 2004.
- [34] Chopra PS, Dufek JH, Kroncke GM, et al. Clinical comparison of the General Electric-Perice membrane lung and bubble oxygenator for prolonged cardiopulmonary bypass. Surgery ;74: s. 874–879, 1973.
- [35] Clark RE, Beauchamp RA, Magrath RA, et al. Comparison of bubble and membrane oxygenators in short and long term perfusions. J Thorac Cardiovasc Surg 78: s. 655–666, 1979.
- [36] Hessel EA II, Johnson DD, Ivey TD, et al. Membrane versus bubble oxygenator for cardiac operations. J Thorac Cardiovasc Surg 80:111–122, 1980.
- [37] Peterson KA, Dewanjee MK, Kaye MP. Fate of indium 111-labeled platelets during cardiopulmonary bypass performed with membrane and bubble oxygenators. J Thorac Cardiovasc Surg 84:39–43, 1982.
- [38] Hirayama T, Yamaguchi H, Allers M, et al. Evaluation of red cell damage during cardiopulmonary bypass. Scand J Thorac Cardiovasc Surg 19:263–265, 1985.

- [39] Nilsson L, Bagge L, Nystroem SO. Blood cell trauma and postoperative bleeding: comparison of bubble and membrane oxygenators and observations on coronary suction. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 24:65–69, 1990.
- [40] Tabesh, H., et al. "A theoretical model for evaluation of the design of a hollow-fiber membrane oxygenator." *J Artif Organs* 15(4): 347-356, 2012.
- [41] Benedetti M, De Caterina R, Bionda A, et al. Blood artificial surface interactions during cardiopulmonary bypass. A comparative study of four oxygenators. *Int J Artif Organs* ;13:488–497, 1990.
- [42] Peterson KA, Dewanjee MK, Kaye MP. Fate of indium 111-labeled platelets during cardiopulmonary bypass performed with membrane and bubble oxygenators. *J Thorac Cardiovasc Surg* ;84:39–43, 1982.
- [43] Nilsson L, Bagge L, Nystroem SO. Blood cell trauma and postoperative bleeding: comparison of bubble and membrane oxygenators and observations on coronary suction. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 24:65–69, 1990.
- [44]. Pearson DT. Gas exchange: bubble and membrane oxygenators. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* ;2:213–319, 1990.
- [45] Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass: evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N Engl J Med* ;304:497–503, 1981.
- [46]Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass [editorial]. *Ann Thorac Surg* 51:529–531, 1991.
- [47] Kirklin JK, Chenoweth DE, Naftel DC, et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements, and the hemodynamic state. *Ann Thorac Surg* ;41:193–199, 1986.
- [48] Tamiya T, Yamasaki M, Maeo Y, et al. Complement activation in cardiopulmonary bypass, with special reference to anaphylatoxin production in membrane and bubble oxygenators. *Ann Thorac Surg* ;46:47–57, 1988.

- [49] Videm V, Fosse E, Mollnes TE, et al. Different oxygenators for cardiopulmonary bypass lead to varying degrees of human complement activation in vitro. *J Thorac Cardiovasc Surg* ;97 s. 764–770, 1989.
- [50] Boldt J, von Bormann B, Kling D, et al. New membrane oxygenator (LPM 50): influence on extravascular lung water and pulmonary function in comparison to bubble oxygenator. *J Thorac Cardiovasc Surg*;92 s. 798–800, 1986.
- [51] Redmond JM, Gillinov AM, Stuart RS, et al. Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury. *Ann Thorac Surg* 56 s.474–478, 1993.
- [52] Ranucci M, Cirri S, Conti D, et al. Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 61 s. 76–81, 1996.
- [53] Watanabe H, Miyamura H, Hayashi J, et al. The influence of a heparin-coated oxygenator during cardiopulmonary bypass on postoperative lung oxygenation capacity in pediatric patients with congenital heart anomalies. *J Cardiol Surg* ;11:s. 396–401, 1996.
- [54] Blauth C, Smith P, Newman S, et al. Retinal microembolism and neuropsychological deficit following clinical cardiopulmonary bypass: comparison of a membrane and a bubble oxygenator. A preliminary communication. *Eur J Cardiothorac Surg* 3:s. 135–138, 1989
- [55] Padayachee TS, Parsons S, Theobald R, et al. The detection of microemboli in the middle cerebral artery during cardiopulmonary bypass: a transcranial Doppler ultrasound investigation using membrane and bubble oxygenator. *Ann Thorac Surg* ;44:s. 298–302, 1987.
- [56] Rüdiger Kramme, Klaus-Peter Hoffmann, Robert Steven Pozos, Springer Handbook of Medical Technology, s. 621-638, 2011
- [57] J.H. Gibbon Jr.: Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery, *Minn. Med.* 36, s. 171–180, 1954.
- [58] F.J. Lewis: Closure of atrial septal defects with the aid of hypothermia. Experimental accomplishments and the report of one successful case, *Surgery* s. 33-52, 1953

- [59] W.C. Lillehei: Controlled cross circulation for direct vision intracardiac surgery correction of ventricular septal defects, atrio ventricularis communis, and tetralogy of Fallot, *Postgrad. Med.* 17, s. 388–396, 1955.
- [60] J.W. Kirklin, J.W. Du Shane, R.T. Patrick: Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump oxygenator system (Gibbon type): Report of eight cases, *Proc. Staff Meet. Mayo Clinic* 30, s. 201–207, 1955
- [61] N. Zuhdi, J. Carey, J. Cutter, L. Rader, A. Greer: Intentional hemodilution, *AMA Arch. Surg.* 87, s. 554–559, 1963.
- [62] Hammon J Wi J r , Edmunds L Hi J r . Extracorporeal Circulation: Organ Damage. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. *Cardiac Surgery in the Adult*. New York: McGraw-Hill, s.361-388, 2003.
- [63] Taylor KM. SIRS ± the systemic inflammatory response syndrome after cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 61:1607-1608, 1996.
- [64] Müller E. Adult respiratory distress syndrome (ARDS): activation of complement, coagulation and fibrinolytic systems. *Biomedical Progress*;4:3-6, 1991
- [65] Colman RW. Hemostatic complications of cardiopulmonary bypass. *Am J Hematol* 48: s. 267-272, 1995.
- [66] Hanson SR. Device thrombosis and thromboembolism. *Cardiovasc Pathol* 2: 157S–65S, 1993.
- [67] Bittl JA. Coronary stent occlusion: thrombus horribilis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:368–70.
- [68] Clagett GP, Eberhart RC. Artificial devices in clinical practice. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 1486–505.
- [69] Bick RL. Hemostasis defects with cardiac surgery, general surgery and prosthetic devices. In: Bick RL, editor. *Disorders of hemostasis and thrombosis*. Chicago: American Society of Clinical Pathologist Press; 1992. p. 195–222.

- [70] Eberhart RC, Clagett CP. Catheter coatings, blood flow, and biocompatibility. *Semin Hematol* 1991;28:42–8.
- [71] Edmunds LHJ. Is prosthetic valve thrombogenicity related to design or material? *Tex Heart Inst J* 1996;23:24–7.
- [72] Gorbet, M. B. and M. V. Sefton (2006). Biomaterial-associated thrombosis: roles of coagulation factors, complement, platelets and leukocytes. *The Biomaterials: Silver Jubilee Compendium*. D. F. Williams. Oxford, Elsevier Science: 219-241
- [73] Brash JL. Role of plasma protein adsorption in the response of blood to foreign surfaces. In: Sharma CP, Szycher M, eds. *Blood Compatible Materials and Devices*. Technomic 1991:3-24.
- [74] Zucker MB, Vroman L. Platelet adhesion induced by fibrinogen adsorbed onto glass. *Proc Soc Exp Biol Med* 131:s. 318-20, 1969.
- [75] Salzman EW, Merrill EW, Binder A, Wolf CRW, Ashford TP, Austen WG. Proteinplatelet interaction on heparinized surfaces. *J Biomed Mater Res* 3:69-81, 1969.
- [76] Maruyama O, Nishida M, Yamane T, Oshima I, Adachi Y, Masuzawa T. Hemolysis Resulting From Surface Roughness Under Shear Flow Conditions Using a Rotational Shear Stressor. *Artificial Organs* 30(5):365–370, 2006.
- [77] Forbes CD, Courtney JM. Thrombosis and artificial surfaces. In: Bloom AL, Forbes CD, Thomas DP, Tuddenham EGD, eds. *Haemostasis and Thrombosis*, Vol. 2, 3rd edn. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1994: 1301-1324.
- [78] Johnson RJ. Complement activation during extracorporeal therapy: biochemistry, cell biology and clinical relevance. *Nephrol Dial Transplant* 9: s. 36–45, 1994.
- [79] Johnson RJ. Immunology and the complement system. In: Ratner BD, Hoffman AS, Schoen FJ, Lemons JE, editors. *Biomaterials science*. San Diego: Academic Press; . s. 173–88, 1996
- [80] Cornelius RM, Brash JL. Identification of proteins adsorbed to hemodialyser membranes from heparinized plasma. *J Biomater Sci Polym Ed* 4 s. 291–304, 1993.

- [81] Hirsh J, Weitz JI. Antithrombin therapy. In: Califf RM, editor. Acute myocardial infarction and other acute ischemic syndromes. St Louis: Mosby; 1996.
- [82]. Maruyama O, Numata Y, Nishida M, Yamane T, Oshima I, Adachi Y, Masuzawa T. Hemolysis caused by surface roughness under shear flow. *J Artif Organs* 8:s. 228–236, 2005.
- [83] Courtney JM, Sundaram S, Forbes CD. Extracorporeal circulation: biocompatibility of biomaterials. In: Forbes CD, Cushieri A, Management of Bleeding Disorders in Surgical Practice. Oxford: Blackwell Scientific,: s.236-276, 1993.
- [84] Rieger H. Dependency of platelet aggregation (PA) in vitro on different shear rates. *Thromb Haemostas* 44: s. 166, 1980.
- [85] Brash JL. Protein adsorption and blood interactions, In: Szycher M, ed. *Biocompatible Polymers, Metals, and Composites*. Lancaster, PA: Technomic,:35-52, 1983.
- [86] Marcum JA, Rosenberg RD. The biochemistry, cell biology, and pathophysiology of anticoagulant heparin-like molecules of the vessel wall. In: Lane DA, Lindahl U, editors. *Heparin: clinical and biological properties, clinical applications*, Boca Raton FL: CRC Press,. s. 275-294, 1989.
- [87] Gott VL, Whiffen JD, Dutton RC. Heparin bonding on colloidal graphite surfaces. *Science*;142:s. 1297-1298, 1963.
- [88] Larm O, Larsson R, Olsson P. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Devices Artif Organs*;11:161-173, 1983.
- [89] Wahba A, Philipp A, Behr R, Birnbaum DE. Heparin-coated equipment reduces the risk of oxygenator failure. *Ann Thorac Surg*;65:s. 1310-1312, 1998
- [90] Von Segesser LK, Weiss BM, Pasic M, Garcia E, Turina MI. Risk and benefit of low systemic heparinization during open heart operations. *Ann Thorac Surg*;58:s. 391-397, 1994.
- [91] Aldea GS, Zhang X, Memmolo CA, Shapira OM, Treanor PR, Kupferschmid JP, Lazar HL, Shemin RJ. Enhanced blood conservation in primary coronary artery

bypass surgery using heparin- bonded circuits with lower anticoagulation. *J Card Surg*;11:85-95, 1996.

[92] Von Segesser LK, Weiss BM, Garcia E, von Felten A, Turina MI. Reduction and elimination of systemic heparinization during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*;103:s. 790-799, 1992.

[93] Hogevoold HE, Moen O, Fosse E, Venge P, Braten J, Andersson C. Effects of heparin coating on the expression of CD11b, CD11c and CD62L by leucocytes in extracorporeal circulation in vitro. *Perfusion*;12:s. 9-20, 1997.

[94] Ovrum E, Mollnes TE, Fosse E, Holen EA, Tangen G, Abdelnoor M, Ringdal MA, Oystese R, Venge P. Complement and granulocyte activation in two different types of heparinized extracorporeal circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg*;s. 110:s. 1623-1632, 1995.

[95] Wildevuur CRH, Jansen PG, Bezemer PD, Kuik DJ. Clinical evaluation of Duraflo II heparin treated extracorporeal circulation circuits (2nd version). The European working group on heparin coated extracorporeal circulation circuits. *Eur J Cardiothorac Surg*;11:s. 616-623, 1997.

[96] Matheis G, Wimmer-Greinecker G, Beholz S, Skupin M, Baum RP, Meisel M, Oremek G, Beyersdorf F, Moritz A. Heparin-coated cardiopulmonary bypass is associated with reduced pulmonary and cerebral injury. *Thorac Cardiovasc Surg* s. 44, 1996.

[97] Tsai CC, Deppisch RM, Forrestal LJ, Ritzau GH, Oram AD, GoÈ hl HJ, Voorhees ME. Surface modifying additives for improved device blood compatibility. *ASAIO J*;40:M619-M624, 1994.

[98] Gu YJ, Boonstra PW, Rijnsburger AA, Haan J, van Oeveren W. Cardiopulmonary bypass circuit treated with surface-modifying additives: a clinical evaluation of blood compatibility. *Ann Thorac Surg*;65:1342-1347, 1998.

[99] Baksaas ST, Videm V, Pedersen T et al. Comparison of three oxygenator-coated and one total-circuit-coated extracorporeal devices. *Perfusion*; 14: s. 119–27, 1999.

- [100] Hsu L-C. Biocompatibility in heparin-coated extracorporeal circuits. *Perfusion*; 11: 256–63, 1996.
- [101] Michelson AD, MacGregor H, Barnard MR et al. Reversible inhibition of human platelet activation by hypothermia in vivo and in vitro. *Thrombosis and haemostasis*; 71: s. 633–40, 1994.
- [102] Bannan S, Danby, Cowan D et al. Low heparinization with heparin-bonded bypass circuit: is it a safe strategy? *Ann Thorac Surg*; 63: s. 633–38, 1997.
- [103] te Velthuis H, Baufreton C, Jansen PJM et al. Heparin coating of extracorporeal circuits inhibits contact activation during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg*; 114: s.117–22, 1997.
- [104] Horbett TA. Principles underlying the role of adsorbed plasma proteins in blood interactions with foreign materials. *Cardiovasc Pathol*;2: s. 137–48, 1993.
- [105] Xiaowei W Su, Yulong Guan, Mollie Barnes, J Brian Clark, John L Myers and Akif Ündar, Improved cerebral oxygen saturation and blood flow pulsatility with pulsatile perfusion during pediatric cardiopulmonary bypass, *Pediatric Research* 70, s. 181–185, 2011.
- [106] Wright, G. "Hemodynamic analysis could resolve the pulsatile blood flow controversy." *Annals of Thoracic Surgery* 58(4):s. 1199-1204, 1994.
- [107] Taylor, K. M., et al. "Comparative clinical study of pulsatile and non-pulsatile perfusion in 350 consecutive patients." *Thorax* 37(5): s. 324-330, 1982.
- [108] Hickey, P. R., et al. Pulsatile and nonpulsatile cardiopulmonary bypass: review of a counterproductive controversy. *Annals of Thoracic Surgery* 36(6): s. 720-737, 1983.
- [109] Kocakulak, M., et al. Pulsatile flow improves renal function in high-risk cardiac operations. *Blood Purification* 23(4): s. 263-267, 2005.
- [110] Hornick, P. and K. Taylor . "Pulsatile and nonpulsatile perfusion: The continuing controversy." *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 11(3): 310-315, 1997.

- [111] Murkin, J. M., et al. "A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 110(2): s. 340-348, 1995
- [112] WRIGHT G. Blood Cell Trauma. In: Taylor Km, Eds. *Cardiopulmonary Bypass: Principles And Management*. London: Chapman And Hall; s.249-76,1986.
- [113] KAZUHIKO Ishihara, Hiroto Nomura, Takashi Mihara, Kimio Kurita, Yasuhiko Iwasaki, Nobuo Nakabayashi, Why Do Phospholipid Polymers Reduce Protein Adsorption?, John Wiley & Sons, Inc., s.323-330, 1997.
- [114] Crow, S., et al. "Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices." *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 137(1): s. 208-215, 2009.
- [115] Trinkle JK, Helton NE, Bryant LR, Griffen WO: Pulsatile cardiopulmonary bypass: clinical evaluation. *Surgery* 68:1074, 1970
- [116] M.Skogby, K. Mellgren, K. Adrian, L.G. Friberg, J.Y. Chevalier, G. Mellgren, Induced cell trauma during in vitro perfusion: a comparison between two different perfusion systems, *Artif Organs* 22 s.1045-1051, 1998.
- [117] J.Linneberger, T.W. Chow, T. Takano, T. Maeda, K. Nonaka, S. Schulte Eistrup, S. Kawahito, O. Elert, J.L. Moake, Y. Nose, Direct detection of red blood cell fragments: a new flow cytometric method to evaluate hemolysis in blood pumps, *ASAIO J* 47 s. 533-536, 2001.
- [118] Zhang Dekui, Qu Cuixiang, Sun Guolin, A Clinical Practical Study on Pulsatile Flow Perfusion During Cardiopulmonary Bypass in Valve Replaced Operation, vol. 07, 1999.
- [119] B. Nilsson, K.N. Ekdahl, T.E. Mollnes, J.D. Lambris, The role of complement in biomaterial-induced inflammation, *Mol Immunol* vol.44 ,82-94, 2007.

- [120] J. Andersson, K.N. Ekdahl, J.D. Lambris, B. Nilsson, Binding of C3 fragments on top of adsorbed plasma proteins during complement activation on a model biomaterial surface, *Biomaterials* vol.26 , s.1477-1485, 2005.
- [121] Bilge Çelebioğlu, Esra Özer, Kardiyopulmoner bypass ve sistemik inflamatuvar yanıt, *Hacettepe Tıp Dergisi* 35: s. 18-26, 2004.
- [122] Ying, L., et al. (2011). Numerical simulation of red blood cell aggregation under pulsatile flow with depletion model. *Ultrasonics Symposium (IUS), IEEE International*, 2011.
- [123] Davies GG, Wells DG, Mabee TM. Platelet-leukocyte plasmapheresis attenuates the deleterious effects of cardiopulmonary by-pass. *Ann Thorac Surg* 1992; 53:274.
- [124] Moen O, Hogasen K, Fosse E, Dregelid E, Brockmeier V, Venge P, Harboe M, Mollnes TE. Attenuation of changes in leukocyte surface markers and complement activation with heparin-coated cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*;63:105-111, 1997.
- [125] Hensley FA Jr. Martin DE, Gravlee GP (editors): *A Practical Approach to Cardiac Anesthesia*, 4th Edition. Philadelphia; Lippincott, Williams and Williams, 2008
- [126] Martinez, G. and J. Whitbread. "Cardiopulmonary bypass." *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* vol.13(10): 482-487, 2012.
- [127] *A practical approach to cardiac anesthesia* 2nd edition. Boston: Little, Brown & Co. vol:471, 1995.
- [128] Hensley FA, Martin DE, eds. *The practice of cardiac anesthesia*. Boston: Little, Brown & Co, 1990.
- [129] Christensen, K., et al. "Heparin coating of the stent graft — effects on platelets, coagulation and complement activation." *Biomaterials* 22(4): 349-355, 2001.
- [130] Kolobow membran oksijenatör kataloğu, AVECOR Cardiovascular, Minneapolis, MN.

- [131] Guyton AC. Textbook of medical physiology. Philadelphia: W.B. Saunders, 1976.
- [132] MAQUET HL-20 ürün kataloğu.
- [133] K. Adrian, K. Mellgren, M. Skogby, L.G. Friberg, G. Mellgren, H. Wadenvik, Cytokine release during long-term extracorporeal circulation in an experimental model, *Artif Organs* vol22 s. 859-863, 1998.
- [134] Undar, A. and C. D. Fraser, Jr. . "The alphabet of research on pulsatile and nonpulsatile (continuous flow) perfusion during chronic support." *Artificial Organs* 26(9): 812-813; author reply 813-815, 2002.
- [135] Boucher, J. K., et al. "Organ blood flow during pulsatile cardiopulmonary bypass." *Journal of Applied Physiology* 36(1): 86-90, 1974.
- [136] Barber, W. H., et al. "Comparison of simple hypothermic storage, pulsatile perfusion with Belzer's gluconate-albumin solution, and pulsatile perfusion with UW solution for renal allograft preservation." *Transplantation Proceedings* 23(5): 2394-2395, 1991.
- [137] Kocakulak, M., et al. . "Investigation of inflammatory response at blood-poly (2-methoxyethyl acrylate) (PMEA) interface in vivo via scanning tunneling microscope." *Journal of Bioactive and Compatible Polymers* 27(1): 45-53, 2012.