

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FOSFORİLKOLİN KAPLI OKSİJENATÖR FİBERLERİNE  
PROTEİN ADSORBSİYONUNUN İNCELENMESİ**

**İDİL ÇANKAYA**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**2011**



**FOSFORİLKOLİN KAPLI OKSİJENATÖR FİBERLERİNE  
PROTEİN ADSORBSİYONUNUN İNCELENMESİ**

**INVESTIGATION OF PROTEIN ADSORPTION ON  
PHOSPHORYLCHOLINE COATED OXYGENATOR FIBERS**

**İDİL ÇANKAYA**

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

2011

**FOSFORİLKOLİN KAPLI OKSİJENATÖR FİBERLERİNE PROTEİN ADSORBSİYONUNUN İNCELENMESİ** başlıklı bu çalışma, jürimiz tarafından, 9/6/2011 tarihinde, **BIYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI** 'nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Başkan :.....  
Prof. Dr. Erol Şener

Üye (Danışman) :.....  
Doç. Dr. Mustafa Kocakulak

Üye :.....  
Yrd. Doç. Dr. İ. Cengiz Koçum

**ONAY**

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

Prof. Dr. Emin AKATA  
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

## **TEŞEKKÜR**

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca deneyimini, sevgisini, desteğini ve engin bilgisini benden esirgemeyen, beni yetiştiren ve geliştiren çok sevgili ve değerli hocam Doç. Dr. Mustafa Kocakulak'a katkılarından ve desteğinden dolayı sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca yanımda olan arkadaşım Araş. Gör. Orhan Erdem Haberal'a, Ankara Atatürk araştırma hastanesinden Prof. Dr. Erol Şener, Dr. Ayşe Gül Kunt, Dr. Sedat Ozan Karakişi, ve hastanenin biyokimya laboratuvarından biyolog Işıl Sevim'e araştırmalarımın katkı ve desteklerinden dolayı teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatımın en zor anlarında yanımda olan, beni yetiştiren, attığım her adımda bana güvenen annem, babam ve ağabeyime desteklerinden dolayı teşekkür ederim.

## ÖZ

### **FOSFORİLKOLİN KAPLI OKSİJENATÖR FİBERLERİNE PROTEİN ADSORBSİYONUNUN İNCELENMESİ**

İdil Çankaya

Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Açık kalp cerrahisi esnasında kalp ve akciğerler geçici bir süre devre dışı bırakılmaktadır. Bu esnada hastanın hayati fonksiyonları olan dolaşım ve solunum fonksiyonları kalp-akciğer pompası ile sürdürülmektedir. Oksijenatör akciğerlerin yerini almakta ve hastanın yaşamsal fonksiyonunu devam ettirmek için gerekli olan oksijeni sağlamaktadır. Hava ağız yada burundan girer ve buralarda filitrelenip ısıtıldıktan sonra yutak ve gırtlak takip eder nefes borusunu geçtikten sonra bronş dallara ulaşır. Oksijenatörler  $O_2$  ve  $CO_2$  değişimi yapılan ortamlardır. Membran oksijenatör; kabarcık ve film oksijenatöre göre öndoldurma hacimi daha azdır ve gaz geçişini daha iyi sağladığı için ve kan ile gazın direk temasta olmaması nedeniyle, hemoliz gibi travmaları da en aza indirir. Bir membran oksijenatör, vücut dışı dolaşım devresinde kan ve gaz akışını ayıran gaz geçirgen ince bir zardan oluşur.

Yapay yüzeyle kanın teması; sistematik enflamasyon, kanama eğilimi ve organ kayıplarına neden olabilir. Bu sorunların çözümü için çeşitli kaplama türleri geliştirilmiştir. Fosforilkolin bu kaplamalar içerisinde nisbeten yeni bir kaplama türüdür. Biyomalzeme yüzeylerinin kan proteinleri ile etkileşimi biyoyumluluk çalışmalarına ışık tutmaktadır.

Bu bağlamda fiber yüzeylerine adsorbe olan kan proteinleri nanoteknolojik ve yeni biyosensör yöntemleriyle incelenecektir. Adsorblanan toplam protein ölçülecek ve diğer kaplamalarla karşılaştırılacaktır. Ayrıca yüzeye adsorblanan protein profili kalınlığı elektron mikroskopisi ve nanoteknolojik görüntüleme yöntemleri ile incelenecektir.

**Anahtar Kelimeler:** Fosforilkolin kaplama, oksijenatör, fiber, taramalı elektron mikroskobu (SEM), protein adsorbsiyonu.

**Danışman:** Doç. Dr. Mustafa KOCAKULAK, Başkent Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı.

## **ABSTRACT**

### **INVESTIGATION OF PROTEIN ADSORPTION ON PHOSPHORYLCHOLINE COATED OXYGENATOR FIBERS**

İdil Çankaya

Başkent University İnstitute Of Science And Engineering

The Department Of Biomedical Engineering

The heart and the lungs must be temporarily deactivated during open heart surgery. During this temporary period, the circulation and respiration functions, which are the vital functions of the patient, are maintained with heart-lung pump. The oxygenator replaces the lungs and provides the oxygen required for maintaining the vital function of the patient. The air is introduced orally or nasally and after being filtered and warmed here, the air follows the pharynx and the esophagi and reaches to the bronchial tree after passing the trachea. The oxygenators are mediums where O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> exchange is made. The membrane oxygenator has lower preliminary loading volume when compared to the bubble and film oxygenators and minimizes the traumas such as hemolysis as it provides better gas pass and as the gas and the blood are not in direct contact. A membrane oxygenator is formed by a gas-permeable thin membrane that separates the blood and gas flow at the extracorporeal circulation circuit.

The contact of blood with the artificial surface might lead to systematic inflammation, tendency for hemorrhage and loss of organs. Various types of coating are developed for solution of these problems. Phosphorylcholine is a rather new type of coating amongst such coating types. The interaction of the biomaterial surfaces with the blood proteins set light to the biocompatibility studies.

In this context the blood proteins adsorbed to the fiber surfaces were examined with nanotechnology and innovative biosensor methods. The total protein adsorbed were measured and compared with other coating types. Furthermore, the protein profile thickness adsorbed to the surface were examined with electron microscopy and nanotechnologic imaging methods.



**Keywords:** Phosphorylcholine coated, oxygenator, fiber, scanning electron microscopy (SEM), protein adsorption.

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

## İÇİNDEKİLER LİSTESİ

|   | <u>Sayfa</u> |
|---|--------------|
| ÖZ .....  | i            |
| ABSTRACT .....  | iii          |
| İÇİNDEKİLER LİSTESİ.....                                    | v            |
| ŞEKİLLER LİSTESİ.....                                       | vii          |
| ÇİZELGELER LİSTESİ.....                                     | ix           |
| SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ .....                       | x            |
| <b>1 GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI .....</b>                    | <b>1</b>     |
| <b>2 GENEL BİLGİLER .....</b>                               | <b>3</b>     |
| 2.1 Kalp Akciğer Makinesi.....                              | 3            |
| 2.2 Kalp-Akciğer Makinesi Bileşenleri .....                 | 4            |
| 2.2.1 Pompalar.....   | 4            |
| 2.2.2 Venöz rezervuar.....                                  | 4            |
| 2.2.3 Isı değiştirici .....                                 | 5            |
| 2.2.4 Filtreler .....                                       | 5            |
| 2.2.5 Kanüller.....   | 6            |
| 2.2.5.1 <u>Venöz kanül</u> .....                            | 6            |
| 2.2.5.2 <u>Arteryel Kanül</u> .....                         | 6            |
| 2.2.6 Kardiyotomi aspiratör sistemi .....                   | 7            |
| 2.3 Oksijenatörler .....                                    | 7            |
| 2.4 Oksijenatör Tipleri .....                               | 9            |
| 2.4.1 Kabarcık (Bubble) Oksijenatörler .....                | 10           |
| 2.4.2 Köpük oksijenatörler.....                             | 13           |
| 2.4.3 Sprey (spray) oksijenatörler .....                    | 13           |
| 2.4.4 Film oksijenatörler .....                             | 13           |
| 2.4.4.1 <u>Sabit film (screen) oksijenatörler</u> .....     | 14           |
| 2.4.4.2 <u>Sabit sünger (sponge) oksijenatörler</u> .....   | 14           |
| 2.4.4.3 <u>Döner (rotating) spiral oksijenatörler</u> ..... | 14           |
| 2.4.4.4 <u>Döner silindir oksijenatörler</u> .....          | 14           |
| 2.4.4.5 <u>Döner disk oksijenatörler</u> .....              | 15           |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 2.4.4.6  | <u>Döner film (screen) oksijenatörler</u> .....              | 15        |
| 2.3.5    | Membran oksijenatörler .....                                 | 15        |
| 2.5      | Kaplama Türleri.....   | 19        |
| 2.5.1    | Heparin kaplamalar.....                                      | 19        |
| 2.5.1.1  | <u>Medtronic Inc</u> .....                                   | 19        |
| 2.5.1.2  | <u>Baxter (Duraflo II)</u> .....                             | 19        |
| 2.5.1.3  | <u>Jostra (BioLine Coating)(1992)</u> .....                  | 20        |
| 2.5.1.4  | <u>AOT (arti@cial organ technology) (AOThel)(1997)</u> ..... | 20        |
| 2.5.1.5  | <u>Corline Systems AB (Corline)(1997)</u> .....              | 20        |
| 2.5.1.6  | <u>3M</u> .....  | 20        |
| 2.5.2    | Avecor(Trilium Bio-passive Surface TBS) .....                | 20        |
| 2.5.3    | Cobe (SMARxTe) .....   | 21        |
| 2.5.4    | PMEA Poly (2-methoxyethylacrylate) .....                     | 21        |
| 2.5.5    | Silikon kaplama .....  | 21        |
| 2.6      | Malzemenin Yüzeyle Teması .....                              | 21        |
| 2.6.1    | Genel özellikler.....  | 24        |
| 2.6.2    | Kayma gerilimi.....  | 25        |
| <b>3</b> | <b>DENEYSEL YÖNTEMLER</b> .....                              | <b>26</b> |
| 3.1      | Hasta Dağılımı .....   | 26        |
| 3.2      | Oksijenatör Fibri ile Yapılan Çalışmalar .....               | 28        |
| 3.2.1    | Oksijenatörlerden Fiber Örneklerinin Alınması .....          | 28        |
| 3.2.2    | Taramalı Elektron Mikroskobu Sonuçları .....                 | 29        |
| 3.2.3    | Raman Sonuçları .....  | 33        |
| 3.3      | Hasta Kanları ile Yapılan Çalışmalar.....                    | 35        |
| 3.3.1    | Tam Kan Testleri.....  | 36        |
| 3.3.2    | Biyokimya Testleri .....                                     | 36        |
| <b>4</b> | <b>SONUÇLAR VE TARTIŞILMASI</b> .....                        | <b>57</b> |
| <b>5</b> | <b>ÖNERİLER VE TARTIŞMA</b> .....                            | <b>59</b> |
|          | KAYNAKLAR LİSTESİ.....                                       | 60        |

## ŞEKİLLER LİSTESİ

|            |   |    |
|------------|---|----|
| Şekil 2.1  | Vücut dışı (Ekstrakorporal) dolaşım.....  | 3  |
| Şekil 2.2  | Venöz rezervuar torbası (a).....  | 5  |
| Şekil 2.2  | Sert venöz rezervuar (b).....   | 5  |
| Şekil 2.3  | Venöz kanül.....  | 6  |
| Şekil 2.4  | Arteriyel Kanül.....  | 6  |
| Şekil 2.5  | Buble oksijenatör sistemi.....  | 10 |
| Şekil 2.6  | Film oksijenatör sistemi.....   | 13 |
| Şekil 2.7  | Clowes tarafından geliştirilen plastik membran şeması.....  | 15 |
| Şekil 2.8  | Kolobow'un spiral membran oksijenatörü.....   | 16 |
| Şekil 2.9  | Membran oksijenatör ve rezervuar.....   | 18 |
| Şekil 3.1  | Taramalı elektron mikroskobu sistemi.....   | 29 |
| Şekil 3.2  | Açık kalp ameliyatlarında kullanılmamış kaplamasız oksijenatör fiberleri SEM görüntüleri (referans).....                                  | 30 |
| Şekil 3.3  | Açık kalp ameliyatlarında kullanılmamış fosforilkolin kaplamalı oksijenatör fiberleri SEM görüntüleri (referans).....                     | 30 |
| Şekil 3.4  | Kaplamasız oksijenatör fiber örneği üzerine adsorbe olan protein miktarının kalınlığının ölçülmesi.....                                   | 32 |
| Şekil 3.5  | Açık kalp ameliyatında kullanılmış kaplamalı oksijenatör fiber örneği üzerine adsorbe olan protein miktarının kalınlığının ölçülmesi..... | 32 |
| Şekil 3.6  | Açık kalp ameliyatında kullanılan kaplamasız oksijenatör fiberi raman görüntüsü.....  | 34 |
| Şekil 3.7  | Açık kalp ameliyatında kullanılan kaplamalı oksijenatör fiberi raman görüntüsü.....   | 34 |
| Şekil 3.8  | Kaplamalı ve kaplamasız fiberler için grafiklerin üst üste konularak incelenmesi.....   | 35 |
| Şekil 3.9  | Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki beyaz kan hücrelerinin hesaplanması.....  | 37 |
| Şekil 3.10 | Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki nötrofillerin hesaplanması.....   | 38 |

|   |    |
|---|----|
| Şekil 3.11 Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki lenfosit miktarı.....                    | 39 |
| Şekil 3.12 Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki platelet miktarının hesaplanması.....    | 40 |
| Şekil 3.13 Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki beyaz kan hücrelerinin hesaplanması..... | 41 |
| Şekil 3.14 Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki nötrofillerin hesaplanması.....          | 42 |
| Şekil 3.15 Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki lefosit miktarının hesaplanması.....     | 43 |
| Şekil 3.16 Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki platelet miktarının hesaplanması.....    | 44 |
| Şekil 3.17 Ortama desorbe edilen toplam protein miktarının karşılaştırılması.....                         | 45 |
| Şekil 3.18 Ortama desorbe edilen albümin miktarının karşılaştırılması.....                                | 46 |
| Şekil 3.19 Ortama desorbe edilen kompleman C3 miktarının karşılaştırılması.....                           | 47 |
| Şekil 3.20. Ortama desorbe edilen kompleman C4 miktarının karşılaştırılması....                           | 48 |
| Şekil 3.21 Ortama desorbe edilen immunoglobulin G miktarının karşılaştırılması.                           | 49 |
| Şekil 3.22 Ortama desorbe edilen immunoglobulin M miktarının karşılaştırılması.                           | 50 |
| Şekil 3.23 Ortama desorbe edilen beyaz kan hücreleri miktarının karşılaştırılması.....                    | 51 |
| Şekil 3.24 Ortama desorbe edilen nötrofil miktarının karşılaştırılması.....                               | 52 |
| Şekil 3.25 Ortama desorbe platelet miktarının karşılaştırılması.....                                      | 53 |
| Şekil 3.26 Ortama desorbe edilen kırmızı kan hücresi miktarının karşılaştırılması.....                    | 54 |
| Şekil 3.27 Ortama desorbe edilen hemoglobin miktarının karşılaştırılması.....                             | 55 |
| Şekil 3.28 Ortama desorbe edilen hematokrit miktarının karşılaştırılması.....                             | 56 |

## ÇİZELGELER LİSTESİ

|   |    |
|---|----|
| Çizelge 3.1. Dideco Compatflo Evolution teknik özellikleri..... | 26 |
| Çizelge 3.2. Venöz kanları alınan hasta dağılımı.....           | 27 |
| Çizelge 3.3. Venöz kanları alınan hasta dağılımı.....           | 27 |

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

|                 |                                      |
|-----------------|--------------------------------------|
| FK              | Fosforilkolin                        |
| O <sub>2</sub>  | Oksijen                              |
| CO <sub>2</sub> | Karbondioksit                        |
| WD              | Çalışma Aralığı                      |
| HV              | Uygulanmış Olan Voltaj               |
| ET              | Everhart–Thornley Detektör           |
| LF              | Detektör Olarak Large-Field Detektör |
| 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                |
| µL              | Mikrolitre                           |

## 1. GİRİŞ VE ÇALIŞMANIN AMACI

Solunum sisteminin 2 önemli görevi vardır. Bunlar, gaz değişimi, asit-baz dengesinin sağlanmasıdır. Solunum sisteminin en basit aktivitesi metabolitik ihtiyaçlar için oksijen sağlamak ve karbondioksidi uzaklaştırmaktır. Karbondioksit kırmızı kan hücrelerimizde bulunan hemoglobinler tarafından taşınır. Oksijence zengin olan hava, devamlı olarak akciğerlere giriş yaparak karbondioksitle yer değiştirir. Doku ve organlarda karbondioksidin artması, hidrojen iyon konsantrasyonunu arttırarak pH'ın düşmesine dolayısıyla ortamın asit seviyesinin artmasına sebep olur. Solunum sistemi, karbondioksidi uzaklaştırarak asit-baz dengesinin korunmasına yardımcı olur. Akciğerin yapısı ve solunum sisteminin izlediği yolları şöyle özetleyebiliriz. 2 akciğer, nefes borusu, bronşlar, bronşoller, alveoller ve ilgili damarlar. Hava ağız ya da burundan girer ve buralarda filitrelenip ısıtıldıktan sonra yutak ve gırtlığı takip eder nefes borusunu geçtikten sonra bronş dallara ulaşır[1].

Oksijenatörler ise aynı akciğer gibi O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> değiş tokuşu yapılan ortamlardır[2]. 1950-1980 yılları arasında en yaygın olarak kullanılan oksijenatör tek kullanımlık kabarcık oksijenatörlerdi. Membran oksijenatörün klinik uygulamalardaki başarısı daha sonraki yıllarda bubble oksijenatörün kullanım alanını azaltmıştır. Membran oksijenatörün; bubble ve film oksijenatörlere göre öndoldurma hacmi daha azdır ve gaz geçişini daha iyi sağlamakta ve kan ile gazın direk temasta olmaması nedeniyle, hemoliz gibi tranvamarları da en aza indirmektedir. Bu nedenle doğal akciğer mekanizmasına daha yakındır.

Bir membran oksijenatör, açık kalp ameliyatı devresinde kan ve gaz akışını ayıran gaz geçirgen ince bir membrandan oluşur. Fiberin içinden oksijen ve oksijence zengin hava akışı olduğunda, oksijen bu ince gaz geçirgen zardan difüzyon yolu ile kana geçer karbondioksit de aynı difüzyon yolu ile kandan ayrılarak fiberde akan gaza geçer. Böylece oksijen gaz vasıtası ile kana yayılır ve karbondioksit kan içerisinden gaz ile ayrılarak atılır. Oksijenlenen kan ise hastaya tekrar verilir[3]. Oksijenatörün, güçlü kan akışıyla hemodinaminin ve solunum sorunlarını düzeltmesi, güçlendirmesi gerekmektedir. Diğer bir yandan yapay yüzeyle kanın teması; sistematik enflamasyon, kanama eğilimi ve organ kayıplarına neden



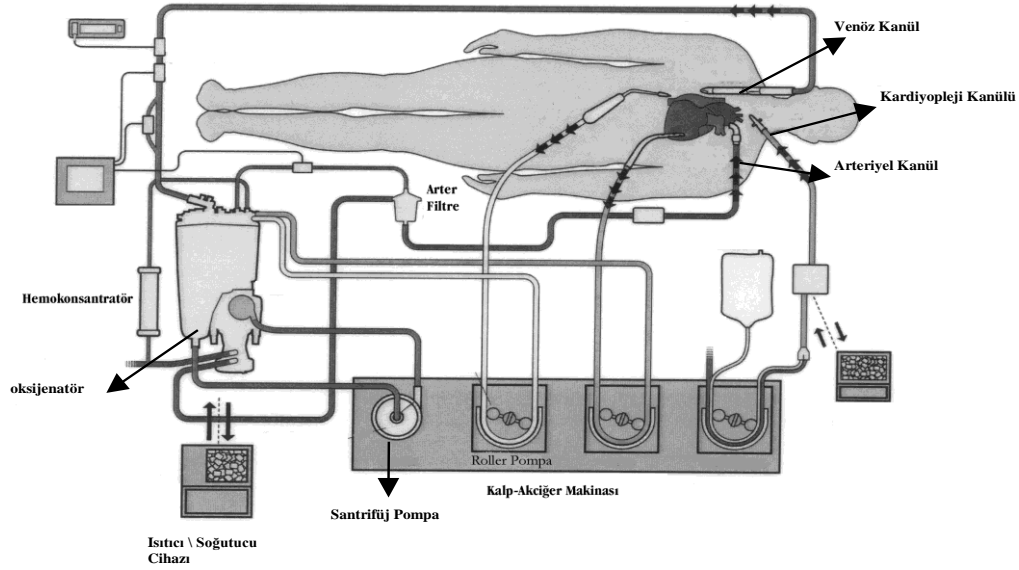
olabilir. Bu sorunların çözümleri için çeşitli kaplama türleri geliştirilmiştir. Bu yüzey kaplamaları da açık kalp ameliyatı boyunca hemostatik aktiviteyi azaltmayı amaçlar [4].

Yukarıda sunulan bilgiler doğrultusunda, tez kapsamında yapılan çalışmalarda, yeni bir kaplama türü olan fosforilkolin kaplamanın yüzeyine adsorblanan protein profili kalınlığı elektron mikroskopisi ve nanoteknolojik görüntüleme yöntemleri ile ölçülerek kaplamasız sistemlerle karşılaştırılacaktır. Ayrıca bu fiber yüzeyleri üzerindeki kan proteinleri ve kan hücre miktarları değerlendirilecektir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1 KALP AKCIĞER MAKİNESİ

Açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için kalbin ve akciğerlerin işlevlerinin durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması gerekmektedir. Bu ameliyat sırasında kalbin ve akciğerlerin işlevleri vücut dışında Kalp-Akciğer Makinesi olarak isimlendirilen bir cihaz tarafından sağlanır. Bu cihaz esas itibariyle akciğerlerin işlevini üstlenen bir oksijenatör ve kalbin işlevini üstlenen bir pompadan ibarettir. 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[5].



Şekil 2.1 Vücut dışı (Ekstrakorporal) dolaşım [5].

## **2.2 KALP-AKCIĞER MAKİNESİ BİLEŞENLERİ**

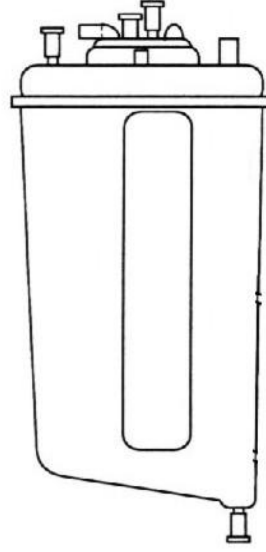
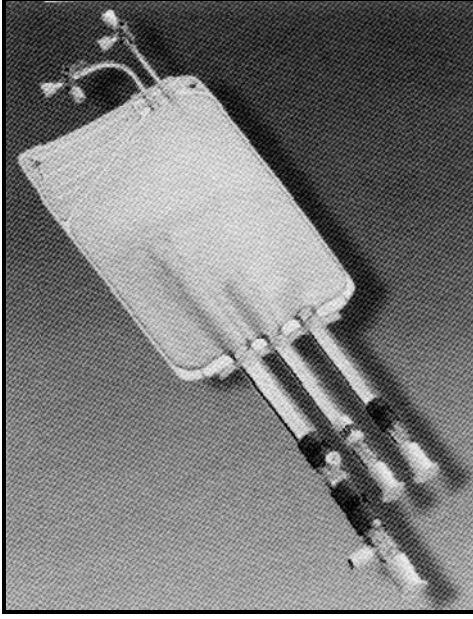
### **2.2.1 Pompalar**

Ameliyat sırasında kalbin görevini üstlenen pompalarda amaç vena kavalardan yerçekimi ile bir rezervuarda toplanan kanın belirli bir basınç altında ve akış hızında oksijenatöre, oradan da arteryel sisteme pompalanmasıdır [5]. Açık kalp ameliyatlarında roller pompa ve santrifüj pompa olmak üzere iki çeşit pompa kullanılmaktadır. Roller pompalar kanı, 180 mmHg basınca kadar hattan atabilir. Böylece devamlı kan akışı sağlanır. Çıkış hattında direnç oluşmadığı sürece kan akışı etkilenmez [6,7].

Santrifüj pompalar hızlı dönen koni şeklinde bir çark içerir, bu çark kanı yüksek hızla çevirir ve kan pompanın çıkışına ulaşır. Santrifüj pompalar tıkanıklık durumunda yüksek geri basınç oluşturmaz ayrıca tüp basıncından kaynaklı emboli oluşturmaz[8].

### **2.2.2. Venöz rezervuar**

Kan, venöz hattan oksijenatöre geçerken venöz rezervuarda toplanır. Venöz rezervuar polimerik bir malzemelerden üretilmektedir. Bu sistem torba ve sert venöz rezervuar olmak üzere iki temel tipte bulunur [9].



Şekil 2.2. Venöz rezervuar torbası(a)

Sert venöz rezervuar (b) [5].

### 2.2.3 Isı değiştirici

Isı değiştirici, açık kalp ameliyatı sırasında vücut ısısının kontrolü yapılmaktadır. Kan 42°C'nin üzerine ısıtılırsa kan proteinleri hasar görür. Bu nedenle de ısı değiştirici içerisinde 1°C ile 42°C arasında su dolaşmaktadır. Yetişkinde soğuma sırasında ısı dakikada 0,7-1,5°C azalır. Isınma sırasında ise dakikada 0,2-0,5°C arasında artar. Bunun nedeni ise kanın hastadan ayrıldığı ve girdiği yerdeki ısı farkından dolayı soğuma genelde ısınmadan hızlı olur [7].

### 2.2.4 Filtreler

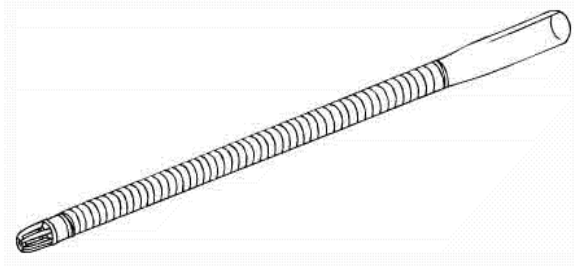
Kan filtreleri, partikülleri ve gaz embolilerini engeller. Arteriyel hat filtreleri bubble oksijenatör sisteminde kullanılmalıdır.

## 2.2.5 Kanüller

Kanüller, perfüzyon sistemi ile hasta arasında bağlantıyı sağlarlar. Perfüzyon devresinde kullanılan kanüller, arteryel, venöz, antegrad kardiopleji ve retrograde kardioplejiyi kapsar [8].

### 2.2.5.1 Venöz kanül

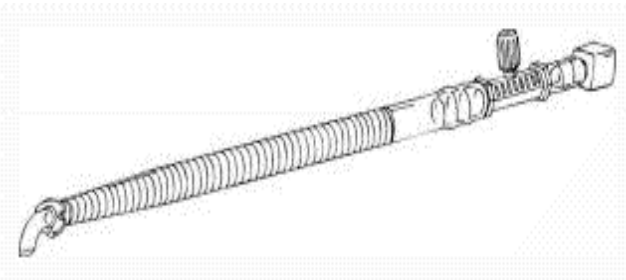
Venöz kanüller, hastadan alınan kanı vücut dışı dolaşıma seviye farkı veya pompa-oksijenatör sistemi yardımıyla taşırlar. Perfüzyon sırasında, santral venöz basınç 15 mmHg'nın altında olmalı, ince duvarlı venler yığılma oluşturup akımı sınırlayabileceğinden negatif basınç oluşturulmamalıdır [9].



Şekil2.3 Venöz kanül [5].

### 2.2.5.2 Arteryel kanül

Kullanılan arteryel kanül, akış ve basınç düşüş çizelgelerinin değerlendirilmesi ile tayin edilir. Basınçtaki düşme, (kanül girişindeki basınç ile çıkışındaki basınç farkı) direnci gösterir. Basınç düşüşü ne kadar yüksek olursa direnç de o kadar yüksek demektir. Bu genelde kanül büyüklüğü ile ters bir şekilde orantılıdır[5].



Şekil2.4 Arteryel Kanül [5]

### 2.2.6 Kardiyotomi aspiratör sistemi

İki emici, konneksiyon tüpü, roller pompa, filtre ve rezervuar ünitesi kullanılır, operasyon sahasındaki kanın tekrar dolaşıma katılması sağlanır. Hava-kan teması ve aspirasyon sistemindeki türbulansdan dolayı hemoliz oluşur. Aspirasyon esnasında döküntüler oluşacağından filtre kullanmak zorunludur [10].

### 2.3 OKSİJENATÖRLER

Oksijenatörler vücut dışı dolaşım sırasında hastanın akciğerlerinin görevini üstlenen aygıtlar olarak tanımlanırlar. Ancak yalnız oksijen taşınımı değil, karbondioksit, anestetik ajanlar ve gazların da dolaşımdan alınması ve dolaşıma verilmesini sağlarlar [11]. Vücut dışı dolaşım sisteminin parçaları içinde kanın temas ettiği en geniş yabancı yüzeyi oksijenatörler oluşturmaktadır, bu nedenle de kan elemanlarının en fazla hasara uğradığı bölümdür.

Bütün oksijenatörlerde gaz alışverişi bubble oksijenatörlerdeki gibi kan gaz temas yüzeyi arasında direkt olarak oluşur. Membran oksijenatörlerin hollow fiber, mikroporöz polipropilen ve diğer tiplerinde de bu işlem direk temasla gerçekleşir, ancak bu tip oksijenatörlerde kan elemanları hasarı daha azdır. Yalnızca Kolobow ve arkadaşları tarafından geliştirilen silikon rubberdan imal edilen gerçek membran oksijenatörde bu direkt temas yoktur. Bu özellik sayesinde 24 saate kadar güvenilir olarak bu oksijenatör kullanılabilir [12].

Oksijenatörlerin çalışma prensipleri Fick'in difüzyon yasası ile açıklanır.

**FİCK'S KANUNU:** Bir gazın difüzyon hızının, gazın difüzyon yönündeki parsiyel basınç farkı (gradienti) ile doğru orantılı olduğunu belirtir (2.1). Öte yandan bir gazın sıvı içinde difüzyonunu etkileyen faktörler aşağıdaki gibi formüle edilebilir [13].

$$V_{\text{gas}}(\text{Hacim/Birim zaman}) = (A/T) \times D \times (P1 - P2) \quad (2.1)$$

A: Yüzey alanı

T: Arayüz kalınlığı

D: Diffüzyon katsayısı

P1 - P2: Arayüzeyler arası kısmi basınç farkı

$V_{\text{gaz}}$ : Verilen gazın iki yüzey arasındaki geçişi, difüzyon hızı

$$V_{\text{gaz}} \propto P1-P2 \times A \times S$$

Difüzyon katsayısı, arayüzeyin ısı ve geçirgenliğine, gazın çözünürlüğüne bağlıdır. Diffüzyon katsayısı, basınç gradyenti ve kandaki oksijen ve karbondioksit taşınım mekanizmasındaki farklılıklar gibi faktörler, oksijen ve karbondioksit gaz değişiminin alveol-kılcal membran arayüzeyi arasında sınırlı olmasına neden olur.

Fick eşitliğinin bileşenlerine baktığımızda,  $V_{\text{gaz}}$  verilen gazın iki yüzey arasındaki geçişini temsil eder. Bu geçişi arttırmak için, gaz değişim yüzey alanının artırılması ile daha çok molekülün difüzyona uğraması sağlanır [13]. İki yüzey arasındaki yüzey kalınlığını azaltarak, difüzyon katsayısını veya basınç gradyentini artırarak gaz geçişi artırılabilir [14].

Aynı zamanda difüzyon hızı iki ortam arasındaki basınç farkı miktarı, gaz alışverişi ile doğru orantılıdır. İki ortam arasında difüzyona uğrayacak maddenin kısmi basınç farkı arttıkça yüksek parsiyel basınçlı bölgeden düşük basınçlı bölgeye geçecek olan net molekül miktarı daha da artacaktır. Maddenin çözünürlüğü arttıkça da difüzyona uğrayacak molekül sayısı artacaktır. Diğer yandan moleküllerin difüzyona uğrayacakları mesafe arttıkça daha uzun sürede difüzyon gerçekleşeceğinden iki ortam arasında daha fazla gaz alışverişi sağlanır. Kinetik teoriye göre difüzyon gaz moleküllerinin hızına bağlıdır ve Graham yasasına göre de gazın molekül ağırlığının kare-kökü ile ters orantılı olduğunu söyler [13].

Oksijenatörler tasarlanırken bu faktörler göz önüne alınmaktadır[13]. Akciğer kan ile dış çevre arasındaki gaz değişiminden sorumlu bir organdır. Akciğerin fonksiyonlarını yerine getirecek yapay akciğer veya oksijenatör doğal akciğer gibi etkili bir gaz değişimi yapmalı bunun içinde doğal akciğerin yapısını ve özelliklerini iyi bir şekilde anlamak gereklidir.

Oksijenatör, olağandışı durumlarda gaz değişim ayarlarını kana en az zarar verecek şekilde yapıyor olabilmelidir[15]. Ancak bugünkü teknolojide hiçbir oksijenatör akciğerlerle boy ölçüşecek düzeyde değildir. Örneğin oksijenatörlerde gaz alışverişinin gerçekleştiği yüzeyin alanı biyolojik akciğerlerin %10'undan daha azdır. Akciğerlerin yüzey alanı 70 m<sup>2</sup> iken membran oksijenatörlerde bu alan 0,5-4 m<sup>2</sup> dolayındadır. Bunun üstesinden gelebilmek için günümüz oksijenatörlerin de kanın gaz değişimi sırasında kat edeceği mesafe, dolayısıyla kanın gaz alışverişinde bulunacağı süre arttırılmıştır. Ayrıca kanın karışması ve oksijenlenmemiş kısmının gazla temas etmesini arttırmak için membran yüzeyinde değişiklikler yapılması yoluna gidilmiştir.

Yapay akciğerde %100 oksijen verilerek iki ortam arasındaki parsiyel oksijen basıncı gradienti arttırıp kanın daha çok oksijenlenmesi sağlanabilmektedir. Bir diğer dezavantaj, kan ile gaz arasındaki membran kalınlığının oksijenatörlerde daha fazla olmasıdır. İnsan akciğerinde respiratuar membranın kalınlığı 0,5 µm kadar iken örneğin Kolobow membran oksijenatörde membran kalınlığı 150 µm'ye erişmektedir [16,13]

## 2.4 OKSİJENATÖR TIPLERİ

Bugün kullanılmakta olan kabarcık ve membran oksijenatörlerin gelişimi süresince biyolojik akciğerler dahil pek çok oksijenatör türü geliştirilmiş ve kullanılmıştır.

Klinik olarak ilk kez kullanılan oksijenatör, Gibbon'ın 1930'lu yılların sonundan beri uğraşmakta olduğu sabit film oksijenatördür. On sekiz yaşında bir hastanın atriyal septal defekti 1953 yılında başarı ile kapatılmıştır. Aynı tarihlerde Lillehei ve arkadaşları kontrollü cross-circulation olarak adlandırdıkları teknikle hayvan deneyleri yürütmektedirler. Köpeklerde geliştirdikleri bu teknikle oksijenatör olarak başka bir köpeğin akciğerleri kullanılmaktaydı. Geçici olarak kalbi durdurulan köpeğin venöz kanı verici olan köpeğin venöz sistemine verilerek kanın oksijenlenmesi sağlandıktan sonra vericinin arteriyel sisteminden alınarak ameliyat edilen köpeğin aortasına verilmekteydi. Genellikle anneyi oksijenatör olarak seçtikleri bu tekniği ilk kez 1954'te olmak üzere toplam 45 hastada, kullanmışlardır. DeWall ile birlikte geliştirdikleri bubble oksijenatörün kullanımı ile bu tekniği terk etmişlerdir [17].

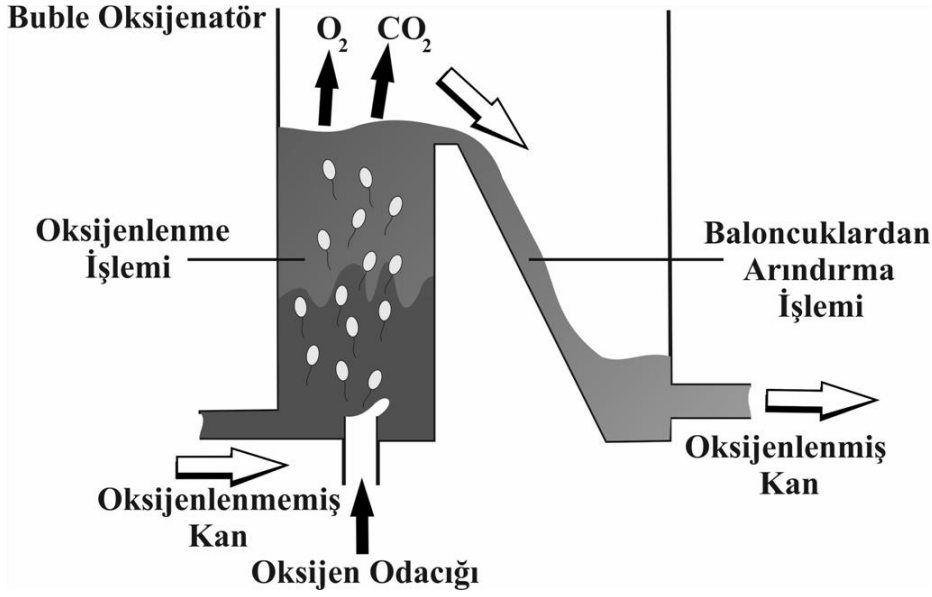


Günümüzde de belli bir miktar kan akımında oksijen, karbondioksit ve diğer gazların ve ısı transferinin en iyi ve verimli şekilde ayarlanabileceği, kan kaybının en aza indirilebileceği ve başlangıç hacminin en az miktarda tutulabileceği oksijenatörler üreilmeye çalışılmaktadır.

En çok kabarcık ve membran oksijenatörler kullanılmakla birlikte tarihsel gelişim açısından diğer oksijenatör tiplerinden de bahsedilecektir.

#### **2.4.1 Kabarcık (Bubble) oksijenatörler**

1882'de Von Schröder'in kanın oksijen kabarcıkları ile devamlı olarak oksijenlenebileceğini göstermiştir [18,19]. Clark, Gollan ve Gupta'nın 1950'de arteriyelize kandaki fazla gaz kabarcıklarını elimine eden silikon kaplı yüzeyleri geliştirmelerinin ardından gaz transferi sorunu çözülerek ilk kabarcık oksijenatörlerin temeli atılmış oldu.



Şekil 2.5. Kabarcık (bubble) oksijenatör sistemi

Kabarcık oksijenatörlerde temel olarak 4 bölüm vardır:

1. Oksijenlendirme
2. Baloncuk oluşumunu engelleyen bölüm (defoaming),
3. Venöz rezervuar
4. Isı değiştiricisi [18].

Bu bölümler seri veya ortak merkezli olarak birbirlerine bağlanırlar. Clark, DeWall ve Jordan'ın arkadaşları 1950'li yıllarda geliştirdikleri seri bağlantılı oksijenatörlerde temel olarak oksijen ve venöz kan aynı anda, alt taraftan bubbling chamber adı verilen oksijenlendirme odacığına veriliyor, oksijen kabarcıkları kanın içinde yükselirken kanı oksijenlendiriyordu [20]. Sonra debubbling veya defoaming işleminin gerçekleştiği bölümde kabarcıklar çıkartılıyor, burada fazla karbondioksit atıldıktan sonra arteriyelize olmuş kan bir bölümde dindirilip filtreden geçirilerek hastanın arteriyel sistemine ulaşıyordu.

De Wall, Rygg ve Kyvsgaard ile Gott ve arkadaşları 1950'lerin sonlarında tek kullanımlık plastik oksijenatörleri geliştirmesi ile temizleme ve resterilizasyon işlemlerine gerek kalmamıştır. Golan, Cooley ve Hufnagel'in geliştirdikleri konsantrik oksijenatör tiplerinde ortak olarak merkezde bir oksijenlendirme kolunu

bulunur. Bu kolonun alt ucundan venöz kan ve oksijen simültane olarak verilir ve kolonun tepesinden akan köpüklü kan defoaming kısmından geçerek arteriyel rezervuarda birikir [20].

Konsantrik oksijenatörler daha kompakt yapılı olduklarından daha az prime sıvısı gerektirirler ve ısı kaybı da az olur. 1960'ların sonlarında Kalke, Castenada ve Lillehei'in geliştirdikleri Bentley Temprol serisi disposable bubble oksijenatörlere ısı değıştiricisi ilk olarak birleştirilmiştir [21]. Page ve Haller'ın 1970'lerde geliştirdiği Harvey oksijenatöründe ise ısı değıştiricisi oksijenatörün venöz giriş tarafında yer alıyor ve hipotermi uygulamasında daha etkili oluyordu [22].

Her bir hava kabarcığı kanın temas edeceği yeni bir yüzey oluşturduğundan, kan elemanlarına olan hasar ve hava embolisi riski artar. Oksijen, bir difüzyon plağı aracılığı ile oksijenlendirme bölümündeki venöz kan içinde binlerce kabarcık oluşturur. Karbondioksit kabarcığın içine girerken oksijen kabarcığın dışına, kana verilir. Ufak hava kabarcıkları ile hava-kan arasındaki temas yüzeyi artacağından oksijenlenme daha iyi olur, ancak kabarcık eliminasyonu güçleşir. Daha büyük kabarcıklarda ise CO<sub>2</sub> eliminasyonu kolaylaşır.

Oksijenlenen kan daha sonra hava kabarcıklarından arınacağı, genellikle polietilen süngerden yapılı defoaming bölümüne gelir. Burada hem filtre edilirler, hem de yüzey gerilimleri düşürülerek büzüşmüş olurlar. Daha düşük maliyetleri, kolay kurulabilmeleri ve oldukça etkili gaz alışverişi sağlamaları nedeniyle günümüzde kısa süreli açık kalp ameliyatı gereksinimi durumlarında kullanılabilirler. Kabarcık oksijenatörler 1-7 lt/dk akım hızında kana dakikada 350-400 ml. oksijen ilave edip 300-330 ml CO<sub>2</sub> elimine edebilir. Başlangıç miktarı 500 ml'den azdır. Günümüz oksijenatörlerinde rezervuar ve ısı değıştiricisi de aynı yapı içinde yer alır [17].

### 2.4.2 Köpük oksijenatörler

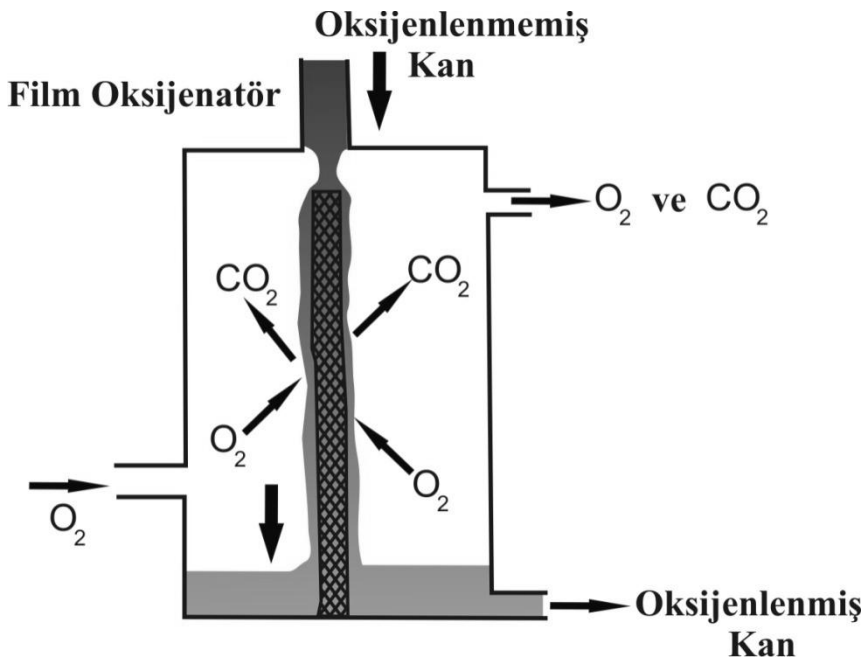
Oksijen ve kanın zıt yönlerden verilir (counter current) ve gaz alışverişinin sıvı değil, köpük fazda olur. Rezervuarın altından oksijen verilir, oluşan köpük üstte birikir ve buraya akıtılan venöz kan film tabakası halinde yayılarak oksijenlenir ve aşağı doğru süzülür.

### 2.4.3 Sprey (spray) oksijenatörler

Heymans'ın 1921'lerde önerdiği bu modelde, kan ve oksijen basınçla birbirine çok yakın olarak bir küreye püskürtülmekteydi. Dipte toplanan kan perfüzyon için kullanılmaktaydı. Tüm gövde perfüzyonu için fazla miktarda kan kullanılır ve gaz alışverişi yeterli olmakla birlikte çok fazla hemoliz olurdu [23].

### 2.4.4 Film oksijenatörler

Kanın sabit ya da hareketli yüzeyler üzerinde ince bir film tabakası oluşturmasını sağlayarak kanın oksijen ile daha geniş bir temas yüzeyi sağlamasına yönelik oksijenatörlerdir.



Şekil 2.6. Film oksijenatör sistemi

Von Frey ve Gruber tarafından 1885'de geliştirilen ilk film oksijenatörde kan yavaş dönen bir silindir üzerinde yayılmaktaydı. Kalp cerrahisinde vücutdışı dolaşımında kullanılan ilk oksijenatörler bu tür film oksijenatörlerdir. İzleyen 70 yıl süresince bu tip oksijenatör baskın olmuştur. Gibbon'ın film oksijenatörlere önemli bir katkısı, düzensiz bir yüzeyde kullanıldığında, kan akımında oluşan türbülans ile kanın iç ve dış yüzeyinin sürekli karışması ve böylece oksijenlenmenin 8 kat artabileceğini göstermesi idi.

Film oksijenatörlerin belli başlı tipleri şunlardı: [20].

#### **2.4.4.1 Sabit film (screen) oksijenatörler**

Çeşitli sayıda sabit levhaların üzerinden akan venöz kan oksijenlenerek rezervuarda birikiyordu. Gibbon Mayo, Kay Gaerter ve Kay Anderson oksijenatörleri bu tipteydi.

#### **2.4.4.2 Sabit sünger (sponge) oksijenatörler**

Kanı film tabakası haline getirmek için en ideal yüzeyin plazma olduğu düşüncesi ile geliştirilmişlerdir. Birbiri ile bağlantılı bir çok deliği olan yapay süngerler plazma ile ıslatıldığında kan film haline gelir. Aynı anda oksijenle de doyurulduğunda yapay alveollerde gaz alışverişi olur. Erikson ve Hjort, Bencini ve Parola, Gertz bu tip oksijenatörleri geliştirenlerdir.

#### **2.4.4.3 Döner (rotating) spiral oksijenatörler**

Jongbloed'in 1949'da geliştirdiği 10m uzunluğundaki spiral şeklindeki plastik tüpün üst kısmından oksijen ve kan eğriliyordu. Kan film tabakası haline gelip oksijenleniyordu.

#### **2.4.4.4 Döner silindir oksijenatörler**

Frey ve Gruber ile Gibbon'ın öncü çalışmalarından sonra insanda kullanılan ilk prototipi Crafoord tarafından geliştirilmiştir. Kan yerçekimi ile yatay geniş yüzeyli bir düzeneğe giriyor, tabanda yer alan ve içine oksijen verilen silindirler döndürüldüğünde kan silindirler içinde film tabakası oluşturarak oksijenleniyor ve buradan rezervuara gidiyordu.

#### **2.4.4.5 Döner disk oksijenatörler**

Hooker, Bayliss ve Shen bulucuları arasındadır. Kanı odacığın içine dağıtmak için düz, dönen diskler kullanmışlardır. Tek kullanımlık ve maliyetinin düşük olması nedeniyle Kolf ve arkadaşlarının geliştirdiği plastik diskli oksijenatörler kullanıldı.

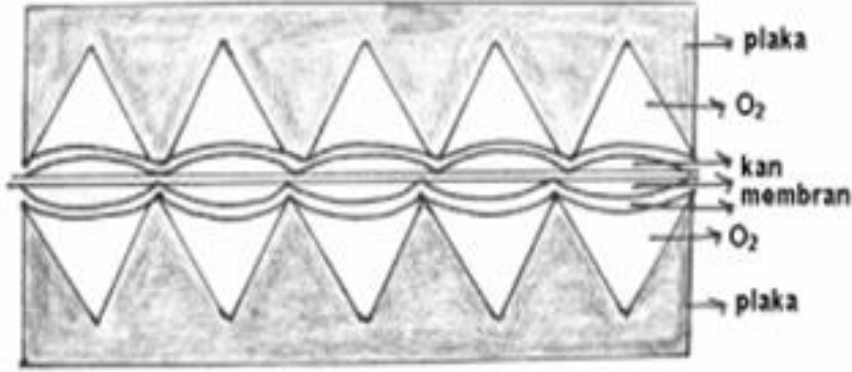
#### **2.4.4.6 Döner film (screen) oksijenatörler**

Dennis ve arkadaşları tarafından geliştirilen, diskten daha büyük levhaların merkez kısmından giren kanın levha döndükçe yayılarak oksijenlenmesi esasına dayanıyordu.

#### **2.4.5. Membran Oksijenatörler**

Membran oksijenatörlerinin gelişmesi de bubble oksijenatörlerle aynı zamana denk gelmektedir. Kolff ve Berk 1944'de yapay böbreğe giren koyu renkli venöz kanın selofan diyaliz tüpünden çıktığında renginin açıldığını gözlemlemişlerdir[18].

Onbir yıl sonra Kolff ve Balzer ilk gerçek oksijenatörü hayvan deneyinde kullandılar. Clowes ve Neville 1958 yılında membran oksijenatörün ilk klinik uygulamasını gerçekleştirdiler. Membranlara destek olması için üzerine yivler oyulmuş ikili plakaların (koyu renk) kullanıldığı bu model aslında fonksiyonel bakımdan paralel uzanan düz kapiller modelin öncüsü idi [23].



Şekil 2.7. Clowes tarafından geliştirilen plastik membran şeması [24].

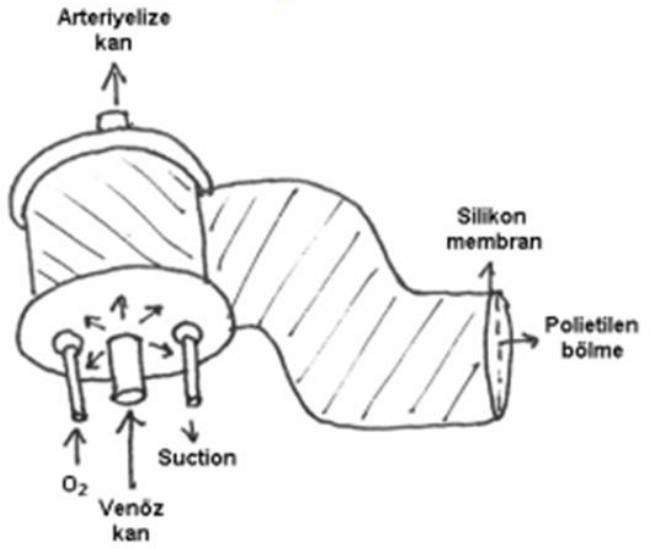
Membran materyali olarak etilsellüloz, polietilen, teflon kullanılmaktayken, silikon polimerlerinin 1960'larda bulunması ve bunların Dow Corning tarafından ince plakalar ve tübüler kapiller yapıya dönüştürülmesi membran oksijenatörlerin gelişiminde önemli bir aşamadır. Bramson ve arkadaşları tarafından 1965'te geliştirilen ilk ticari membran oksijenatör entegre bir ısı değiştirici ve 5.6 cm<sup>2</sup> efektif difüzyon alanı olan ve 1litre başlangıç hacmi gerektiren bir oksijenatördü [25]. On üç hastada ortalama 130 dakika süreyle kullanılan bu akciğer 6 yıllık bir sürede geliştirilmiştir. İlk olarak Bodell'in 1963'te geliştirdiği tübüler kapiller yapı modelinde gaz silastik kapillerin içinden geçerken ve kan tüpün etrafında dolaşmaktaydı [26]. Kanın tübüller içinden geçip çevresine gaz verilen modelleri de bulunmaktadır.

Mikroporöz yapıda membran materyallerinin geliştirilmesi ile 1970'lerde bubble oksijenatörlerin gaz transfer kapasitesine yaklaşan membran oksijenatörler üretildi. Esato K. ve Eiseman B.'nin geliştirdiği teflondan imal edilmiş olan oksijenatör arteriyel oksijen satürasyonu %95 dolaylarında sürdürülebilmekte ve bir yetişkinin ürettiği bütün karbondioksit dolaşımdan temizlenebilmekteydi [27].

Membran oksijenatörler 1980'lerde bubble oksijenatörler gibi entegre rezervuar ve ısı değiştiricisine sahip olunca daha az kan travması ile bubble oksijenatörlerin performansına erişip artan oranda kullanılmaya başladılar. 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 tp içinde dolaşmaktaydı. Kan ise bu birbiri üzerine sarılmış tüpün kıvrımları arasından geçmekteydi.

Günümüzde mikroporöz polipropilen (por çapı 0,3-0,8 $\mu$ m) veya silikon rubber materyalinden membran oksijenatörler üretilmektedir. Mikroporz membranlarda porlar plazma ile kaplanır ve böylece gazın kan içine girmesi engellenirken oksijen ve karbondioksit transferi kolaylaşmış olur.



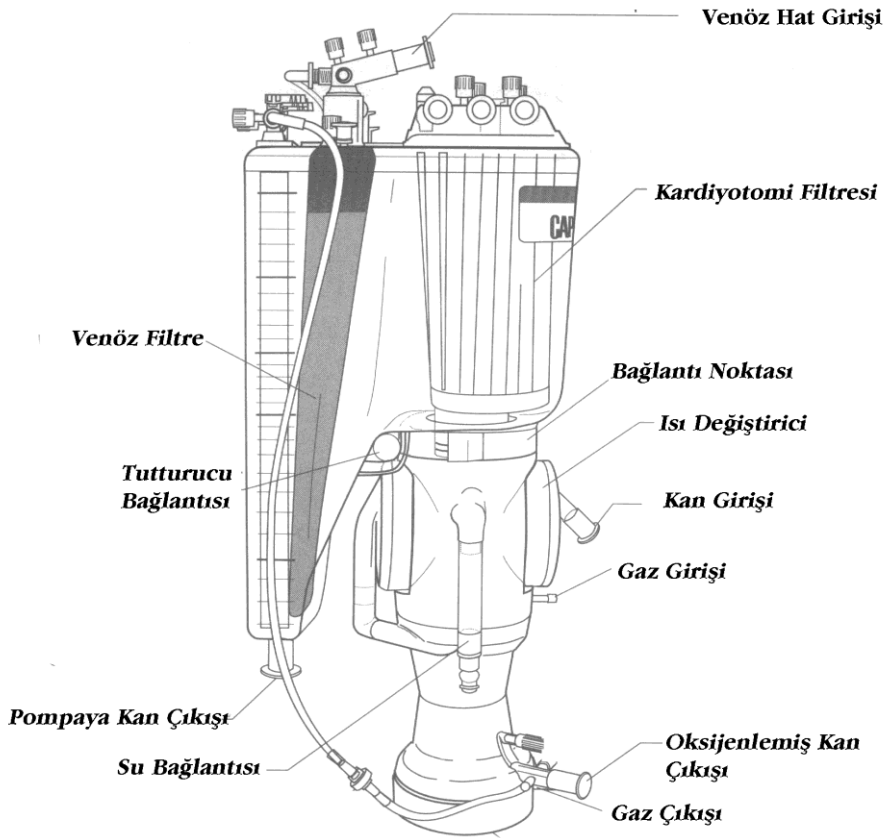
şekil 2.8. Kolobow'un spiral membran oksijenatörü[24] .

Oksijenasyonu attırmak için plazmada difüzyonu az olan oksijenin ince bir film tabakası halinde (yaklaşık 100  $\mu$ m) geniş bir yüzey boyunca yayılması gerekir. Bununla beraber iki bölüm arasındaki oksijen basıncı farkı arttırılarak difüzyon hızı arttırılmaktadır. Gaz karışımındaki parsiyel oksijen basıncı 760 mmHg ise, venöz kandaki oksijen basıncı da 40 mmHg kadar olduğuna göre 720 mmHg'lık bir işletme basıncı (driving pressure) ile oksijenasyon yapılır. Ayrıca türbülans ve ikincil akım oluşturacak yüzeylerde oksijen difüzyonunu düzeltir. Karbondioksitin plazmadaki znrlğ daha iyi olduğundan, permeabilitesi de oksijeninkinden yaklaşık 20 kat daha iyidir, bu nedenle daha düşük basıncı gradienti altında, örneğin venöz kanda 42 mmHg, gaz karışımında 0 mmHg parsiyel CO<sub>2</sub> basıncı ile 42 mmHg işletme basıncı kolaylıkla kan bölümlerden dışarıya çıkabilir [20]. Karbondioksit geçişini hızlandırmak için ise, sürükleyici gaz (sweep gas), yani kanı



oksijenlendiren ve karbondioksitten arındıran gaz karışımının akım hızını arttırmak gerekmektedir. Böylece dışarı verilen CO<sub>2</sub>'yi en düşük seviyede (0 mmHg) tutup, CO<sub>2</sub> için basınç gradientini arttırmak ve geçişi kolaylaştırmak mümkün olur.

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



Şekil 2.9. Membran oksijenatör ve rezervuar [5].

Membran oksijenatörlerinin membran yüzey alanı 2,0-5,4 m<sup>2</sup> arasında değişmektedir [28]. Modern oksijenatörler dakikada 1-7 litre kan akımı ile 470 ml

kadar oksijen verip 350 ml kadar CO<sub>2</sub> geçişi sağlamaktadır. Prime miktarları 220-560 ml arasında değişmektedir.

Oksijenatörlerin çoğunda venöz rezervuar, ısı değiştirici ve oksijenatör kompakt yapı halindedir. Akım hızını ölçen ve ayarlayan akışölçer ve ayarlayıcılar, gaz karışımını ayarlayan gaz karıştırıcı, oksijen analizörü, gaz filtreleri ve nem filtreleri membran oksijenatördeki ventilasyon gazlarını kontrol etmekte yararlanılan diğer elemanlardır. Membran oksijenatörler kan elemanlarına daha az zarar verip, daha az partikül ve hava embolisine neden olduklarından daha uzun süre kullanılabilirler ve daha güvenlidirler [29].

## **2.5 KAPLAMA TÜRLERİ**

### **2.5.1 Heparin kaplamalar**

Heparin kaplama 1980 lerde geliştirilmiştir. Negatif yüklü heparin molekülleri pozitif yüklü ammonium iyonlarını çekmesi ile yüzeye kaplanmaktadır.

#### **2.5.1.1 Medtronic Inc. (Carmeda Bioactive Surfacew CBAS)(1980)**

Kovalent eşleşme mekanizması ile elde edilen uç noktası ekleme yöntemi, aktif heparin diziliminin büyük miktarının kan akımı içerisinde etkin olarak çalışmasını sağlar. Bu da daha az trombojenik bir yüzey oluşturur ve yüzeye yapışan plazma proteinlerinin denatürasyonunu önlemektedir. Ayrıca humoral ve hücrenel aktiviteyi, kopliment aktivasyonunu dolayısıyla ameliyat sonrası enflemasyonları azalttığı görülmüştür.

#### **2.5.1.2 Baxter (Duraflo II)**

Yabancı iyonik bağ oluşturmaktadır. Bu bağlar sağlam heparin benzalkonium-klorit birleşimidir. Kan kaybını azlittiğı, yoğunbakımda kalış sürelerini azalttığı görülmektedir.

### **2.5.1.3 Jostra (BioLine Coating)(1992)**

Jostra şirketi tarafından geliştirilmiş bir kaplama türüdür. İmmobilize edilmiş polipeptitlerden oluşan tabaka üzerine yüksek molekül ağırlıklı heparin yerleştirilmektedir. Heparin ve polipeptit arasında iyonik etkileşimler, kovalent bağlar vasıtasıyla hidrofobik yüzeyler kadar hidrofilik yüzeylerde de meydana gelen bir kaplama türüdür. Pıhtılaşma aktivitesini ve platelet gelişimini de azaltmaktadır.

### **2.5.1.4 AOT (arti@cial organ technology) (AOThel)(1997)**

Asıl özelliği düşük moleküler ağırlıklı heparin kullanılmasıdır. AOThel yönteminde heparini immobilize etmek için polyamidler ve katyonik tensitler gibi maddeler kullanmaz. Bunun yerine doğal endotelin proteoglikanına benzer bir bağ kurar.

### **2.5.1.5 Corline Systems AB (Corline)(1997)**

Makromoleküler düzeyde birçok heparin molekülünün kovalent bağ ile polyanini nört zincire bağlanır. Platelet ve granülosit aktivasyonunda azalma, kompleman ve koagülasyon sistemlerinde ise ciddi düzeyde azalma gözlemlendi.

### **2.5.1.6 3M**

3M şirketi tarafından geliştirilen heparin kaplama türüdür. Yüzeğe polietilamin bağlanır bu suda çözünen tabaka üzerine dextran sülfat ve okside heparin ilave edilir. Polimer ve metal yüzeylere kovalent bağ ile bağlanır ve yüzeyde biyoaktif heparin kaplama elde edilir[30].

### **2.5.2 Avecor (Trilium Bio-passive Surface TBS)**

Bu kaplama iki yüzeysel tabakadan oluşur. İlk polimer tabak yüzeyde başlatıcı olarak yer alır, ikinci tabaka negatif yüklü sülfon (polyethylene-oxide zinciri) ve heparin içerir. İki tabaka birbirlerine kovalent bağ ile bağlıdır. Bu sistem hidrofilik, kanuyumlu yüzey yaratır[31].

### **2.5.3 Cobe (SMARxT)**

Vücutdışı dolaşım sistemlerindeki bütün yüzeylere uygulanabilen bir kaplama türüdür. Copolimer, polimerizasyon sırasında materyalin içine dağılır malzemenin soğuması durumunda materyalin yüzeyine doğru hareket eder. Yüzeyde hidrofobik ve hidrofilik alternatif nötr alanlar oluşturur. Bu nedenle de platelet ve lökosit oluşumunu azaltır[30].

### **2.5.4 PMEA Poly (2-methoxyethylacrylate)**

PMEA kaplama hidrofilik polietilen omurgaya sahiptir. Yüzeyde hidrofilik özellik oluşturur ve bu hidrofilik katman yüzey aktivasyonunu engelleyerek biyoinört alan oluşturur [32]. Analizlere göre PMEA kaplama platelet adezyonunu ve fibrinojen/albumin adsorpsiyonunu azaltmaktadır. Bunlara bağlı olarak da kanamaların azaldığı görülmüştür [33].

### **2.5.5 Silikon Kaplama**

Mikroporous membran oksijenatörlerin plazma sızıntısı nedeniyle kullanım süreleri azalmaktadır. Hidrofobik polypropylene membran üzeri 0,2 mikrometre kalınlığına kadar inceltelen silikon ile kaplandığında gaz transfer oranının azaltmamasının yanı sıra C3a aktivasyonunu azaltarak biyoyumluluğu arttırdığı bilinmektedir [34].

## **2.6 MALZEMENİN YÜZEYLE TEMASI**

Fizyolojik sıvılar ile temas eden medikal cihazların geliştirilmesi gittikçe artış gösteren bir çalışma alanıdır. Ancak, kan bileşenleri ile temas eden cihazların yüzeylerinin gösterdiği farklı reaksiyonlar kan ile temas eden sentetik polimerik malzemelerin kullanımına kısıtlamalar getiren önemli etmenlerdir. Bu malzemelerin kan ile ilk kez temas etmesi albümin, fibrinojen, immunoglobülin benzeri plazma proteinlerinin, pıhtılaşma etmenlerinin ve tamamlayıcı bileşenlerin tortulanmasına yol açar. İlk saniyelik zaman içerisinde fibrinojen yüzey adsorpsiyonu plateletlerin yapışma, aktivasyon ve agregasyon fenomeninin ortaya çıkmasına yol açar. Bu kademeli reaksiyonlar ayrıca fibronektin, vitronektin ve von Willebrand etmeni benzeri diğer hücrel yapışma proteinleri tarafından da teşvik edilir.

Son olarak, IgG, IgM ve C3b benzeri diğerk moleküllerin adsorbsiyonu proteoliz, hücre bozunumu, opsonizasyon, anafilaksi ve kemotaksi benzeri orijinal malzemeleri uyumsuz hale getiren istenmeyen immünolojik yanıtlar verilmesine katkıda bulunan kompleks maddelerin üretilmesi ile tamamlayıcı mekanizmanın etkin hale gelmesine yol açar.

Malzemelerin kan uyumluluğunun geliştirilmesi amacıyla muhtelif yüzey modifikasyon yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerin çoğu antitrombojenik biyomoleküllerin (ağırlıklı olarak heparin) aşılmasına dayalıdır.

Bugünlerde medikal cihazlarımız fosforilkolin grupları ihtiva eden bir film oluşturucu polimerik molekülden imal edilmiş olan ve farklı cihazların bütün bileşenlerinin yüzeylerinin tekdüze ve sürekli olarak kaplanmasından ibaret olan bir tür kaplamaya dayalı olan yeni bir yüzey modifikasyon tekniğı tarafından çok daha kan uyumlu hale gelmiştir. Bu polimer alkalik zincirler ve fosforilkolin grupları dışarıya doğru çıkıntı yapan bir polimetilmetakrilat (film oluşturucu) omurgasından yapılmıştır.

Fosforilkolin hücrel membranların hücre dışı kısmının başlıca bileşeni olan fosfatidilkolinin en uç dış kısmını teşkil eden bir moleküler gruptur. Hücre membranlarının kan uyumluluk özelliklerinin araştırılması suretiyle yüzey uygulamasında kullanılabilir ve "PH.I.S.I.O." adı verilen moleküllerin sentezine ulaşılması mümkün olmuştur. Hücre duvarları aslında farklı ampifilik moleküllerden oluşmaktadır; normal koşullar altında kan bileşenleri hücrelerin hücre dışı duvarları ile negatif etkileşimlere sahip değildir, ancak hücre içi duvarlar ile oldukça yoğun bir etkileşim içerisindedir. Hücrel membranın iki yüzü arasındaki başlıca farkın terminal gruplarının kimyasal yapısında (dışarıda fosforilkolin ve içeride fosforilserine) yer almasından dolayı hücrelerin dış yüzeylerinin kan uyumluluğunun asıl sorumlusunun fosforilkolin ana grubu olduğu çıkarımı yapılmıştır.

Cihazların malzemelerinin yüzey kaplamasının gerçekleştirilmesi için sentezlenen ve kullanılan molekül hücrelerin performansını taklit edebilme ve konak organizmanın malzemeleri yabancı madde olarak algılamasını engelleme işlevine sahiptir.

İşleyen başlıca mekanizma zayıf biyoyumluluk reaksiyonlarının başlıca nedenlerinden bir tanesi olarak tanımlanan yüzey protein adsorbsiyonunun asgari seviyeye indirgenmesine dayalıdır.

Yüzeylerin protein adsorbsiyonu oldukça kısa bir sürede (birkaç dakika) meydana gelir ve malzemelerin yüzey özellikleri ve bu malzemeler ile temas içerisinde olan çevreleyen ortamın özellikleri ile ilişkili kimyasal ve fiziksel olaylar aracılığıyla yönetilir.

Plazma biyomoleküllerini ve bunlarla temas eden cihazların polimerik malzemelerini çevreleyen ortam sulu bir ortamdır. Malzemeler ile ilgili su özellikleri, protein moleküllerini ve bu moleküller ile temas içerisindeki malzemelerin yüzeylerini çevreleyen su moleküllerinin yapıları protein adsorbsiyon mekanizmalarını teşvik etmesi ve yönlendirmesi nedeniyle etkileşimlerin tespit edilmesi açısından önemlidir. Fosforilkolin kaplamayı teşkil eden polimer suda çözünmez, ancak ıslanması durumunda yüzeysel olarak bağlı olmayan bir sürü serbest su molekülüne sahip bir hidrasyon hali alır. Genellikle su molekülleri aslında bir hidrofobik etkileşim mekanizması aracılığıyla van der Waals kuvvetleri vasıtasıyla bir polimerin hidrofobik kısmına bağlanır.

Su moleküllerinin söz konusu bağlanma mekanizması protein adsorbsiyon olayının ortaya çıkmasına neden olur, ancak bir protein molekülünün bir malzemenin yüzeyine tutunması durumunda su molekülleri bir alışveriş içerisinde girer: yüzeysel olarak adsorbe edilen protein temas noktasında çözünüm suyunu kaybeder ve proteinin hidrofobik kısmının malzemenin yüzeyine doğru açığa çıkması nedeniyle uyumlu değişim fenomenini teşvik eder.

Bir malzemenin yüzeyi üzerinde bulunan su moleküllerinin hali sulu bir çözeltinin sahip olduğu hale benzer olması durumunda, proteinlerin yüzey ile temas esnasında sahip oldukları çözünüm suyunu serbest bırakmak zorunda değildir ve dolayısıyla da hidrofobik etkileşim ve uyumlu değişim bastırılmış olarak meydana gelecektir.

Fosforilkolin kaplama ile işleme tabi tutulmuş malzeme yüzeyleri üzerinde fazla miktarda serbest su molekülünün varlığı protein moleküllerinin tersine çevrilebilir

bir yüzey temasına imkan tanır ve dolayısıyla da uyumlu değişimden kaçınırken işleme tabi tutulmuş malzemelerin daha yüksek derecede kan uyumluluğuna sahip olmasını sağlar.

Devam eden klinik deneyler bu tür yüzey muamelelerine ait olan yukarıda açıklanmış mekanizmanın hasta açısından faydalı sonuç verdiğini teyid etmektedir.

Daha iyi platelet koruması, pıhtılaşma etmenlerinin daha az etkinleşmesi, daha düşük iltihaplı reaksiyon ve sonuç olarak daha az ameliyat sonrası kan kaybı beraberinde getirmektedir[34].

### **2.6.1 Genel Özellikler**

Kan, malzemesi arayüzleri bir hücre zarının yüzeyinin temel bileşeni olan fosforilkolin (FK) ile kaplanır. Hali hazırda insan vücudunda mevcut olan fosforilkolin moleküler grubu işleme tabi tutulan bütün malzemelerin yüksek derecede biyouyumlu olmasını sağlar.

- Biyolojik yapıya benzemesi
- İnaktif olması
- Zehirli olmaması
- Trombojenik olması
- Kararlı olması
- Gaz transfer özelliğini etkilememesidir.

### 2.6.2. Kayma Gerilimi

Laminer 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 ( $\tau$ ) bu sürtünme kuvvetlerinin birim alan başına olan kuvveti olarak tanımlanır.

$$(\Delta P)(\pi r^2) = (\tau)(2\pi r)(L) \quad \tau = (\Delta P)(r) / 2L \quad (2.2)$$

Geçmişte, basınç düşmesi en önemli hemoliz göstergesi olarak kabul edilmiştir. Son çalışmalar kayma geriliminin basınç düşmesi ile karşılaştırıldığında hücre hasarı üzerinde çok daha kritik ve doğrudan bir etkiye sahip olduğunu işaret etmektedir.

Akışkanın mekanik kayma gerilimlerinin büyüklüğünün ve bu gerilimlerin kana uygulanma süresinin hücre seviyesinde kan hasarı üzerinde önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir.

Kayma gerilimi uyarımlı hücrel aktivasyon aşağıdaki gibidir.

➤ **T > 75 dynes/cm<sup>2</sup>: Lökosit aktivasyonu**

Sublitik granül salımı, artan yapışma/yığılma ve azalan fagositik yetenek

➤ **T > 100 dynes/cm<sup>2</sup>: Platelet aktivasyonu**

Granül salımı, GPIIb/IIIa ifadesi, artan yığılma

➤ **T > 2000 dynes/cm<sup>2</sup>: Eritrosit membranının yırtılması**

Hemoliz oluşumuna neden olmaktadır [35].



### 3. DENEYSEL YÖNTEM

Yapılan bu çalışma açık kalp ameliyatlarında vücut dışı dolaşımında kullanılan kalp akciğer makinesinin pulssuz akışının fosforilkolin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatör fiberleri üzerinde bıraktığı etkinin araştırılmasını amaçlamaktadır. Bu amaçla kaplamalı ve kaplamasız oksijenatörlerin klinik, biyokimyasal, hematolojik ve enflamasyon reaksiyonu etkileri karşılaştırılarak araştırılmıştır. Aşağıdaki bölümde çalışmanın nasıl yürütüldüğü, kullanılan cihazlar ve bu cihazların çalışmaya etkileri açıklanmıştır.

Çizelge 3.3 Dideco Compatflo Evolution teknik özellikleri

---

|                                    |                          |
|------------------------------------|--------------------------|
| <b>Maksimum kan akış hızı</b>      | 7500ml/dk                |
| <b>Membrane tipi</b>               | mikroporöz polypropylene |
| <b>Membrane yüzey alanı</b>        | 1,7 m <sup>2</sup>       |
| <b>Isı değiştirici yüzey alanı</b> | 0,14m <sup>2</sup>       |
| <b>Rezervuar kapasitesi</b>        | 4300ml                   |
| <b>Statik başlangıç hacmi</b>      | 250ml                    |

---

#### 3.1 HASTA DAĞILIMI

Ameliyatlar Atatürk Devlet Araştırma Hastanesinden Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümü doktorları tarafından 2009 Ekim – 2011 Mayıs tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Ameliyat geçiren 28 hastaya Dideco marka Compatflo Evolution model fosforilkolin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatörler kullanılarak bu hastaların ameliyat öncesi ve sonrasında venöz kandaki beyaz kan hücresi, nötrofil, lenfosit ve platelet miktarlarının değişimi, oksijenatör fiberlerine adsorblanan kan hücreleri ve kan proteinlerinin miktarı ölçülerek taramalı elektron mikroskobu ile protein kalınlığı ölçümleri yapılmıştır.

Bu değerler ameliyat sürelerinin uzunluğuna göre değişim göstermektedir. Bu nedenle venöz kandaki kan hücrelerinin ameliyat öncesi ve sonrası değerleri ameliyat sürelerine göre 2 gruba ayrılmıştır.

Operasyon süreleri, hasta sayıları, cinsiyet ve yaşlarının dağılımları, sırasıyla izelge 3.2, izelge 3.3 de verilmiştir

Çizelge 3.2. Çalışılan hasta grubu

|                             | <b>Kaplamasız(5)</b> | <b>Kaplamalı(5)</b> |
|-----------------------------|----------------------|---------------------|
| <b>Ameliyat süreleri</b>    | 83,6-/ +9,86 (dk)    | 79-/ +7,14 (dk)     |
| <b>Hasta sayısı (bayan)</b> | 1                    | 1                   |
| <b>Hasta sayısı (bay)</b>   | 4                    | 4                   |
| <b>Yaş</b>                  | 60,8-/ +8,56 (dk)    | 55,4-/ +8,40(dk)    |

Çizelge 3.3 çalışılan hasta grubu

|                            | <b>Kaplamasız(4)</b> | <b>Kaplamalı(4)</b>  |
|----------------------------|----------------------|----------------------|
| <b>Ameliyat süreleri</b>   | 114,25/ +17,85(dk)   | 107,75-/ + 28,06(dk) |
| <b>Hasta sayısı(bayan)</b> | 0                    | 0                    |
| <b>Hasta sayısı (bay)</b>  | 4                    | 4                    |
| <b>Yaş</b>                 | 66,5-/ + 9,91        | 66-/ + 13,7          |

## **3.2 Oksijenatör Fibri İle Yapılan Çalışmalar**

Bu çalışmalar iki adımda gerçekleştirilmiştir.

İlk olarak fiberlere adsorbe olan protein miktarının ölçülmesi ve değerlendirilmesi için fosforilkolin kaplamalı, kaplamasız oksijenatör fiberlerin kesitleri taramalı elektron mikroskobu ve raman spektroskopisi yardımıyla görüntülenmiştir.

Daha sonraki aşamada ise hem taramalı elektron mikroskobu ile yapılan ölçümlerin doğruluğunu değerlendirmek hem de fiberlere adsorbe olan kan hücresi ve kan proteinlerini fiberlerden desorbe edebilmek için oksijenatörler ses dalgaları ile sonike edilmiştir.

### **3.2.1 Oksijenatörlerden Fiber Örneklerinin Alınması**

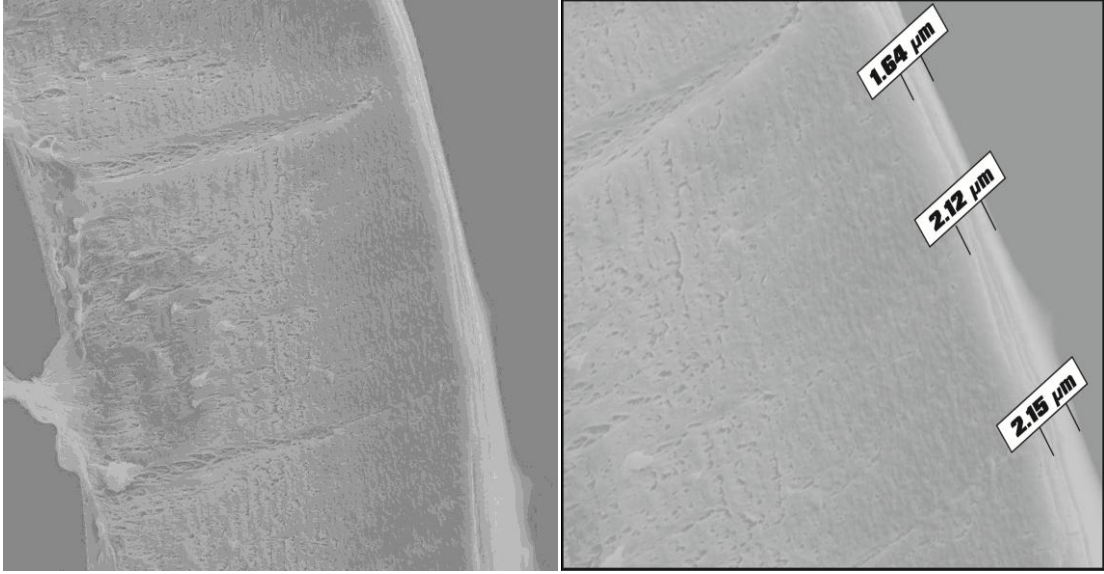
Açık kalp ameliyatı sonlandığında ve hastanın yaşamsal belirtileri sabitlendiğinde, kullanılan vücut dışı dolaşım devresinden oksijenatör çıkartılarak içerisinde fiber örnekleri alınmıştır. Fosforilkolin kaplamalı ve kaplamasız olan bu örneklerin fiber yüzeylerine adsorblanan protein kalınlıklarının görüntülenmesi FEI QUANTA 200F model taramalı elektron mikroskobu(Şekil 3.1 ) ile yapılmıştır. Referans olması açısından açık kalp ameliyatlarında kullanılan fiberlerle beraber kullanılmamış kaplamalı ve kaplamasız olan fiberlerden de örnekler alınarak incelemeler yapılmıştır.



Şekil 3.1 Taramalı elektron mikroskobu sistemi

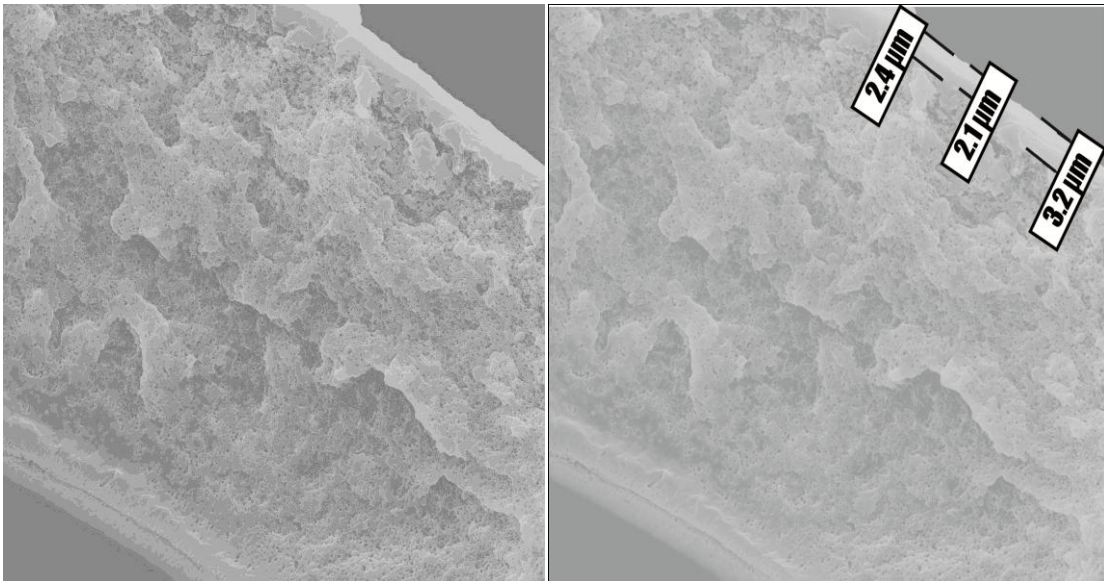
### 3.2.2 Taramalı Elektron Mikroskobu Sonuçları

Bu örneklerden açık kalp ameliyatlarında kullanılmamış referans örneklerden, toz ve yabancı maddeleri arındırmak amacıyla 10'ar dakika ultrasonik banyoda yıkandıktan sonra 50mL'lik tüplere 35mL serum fizyolojik konularak fiberlerin ıslak kalmaları sağlanmıştır. Fiberlerin kesitlerinin düzgün alınması için taramalı elektron mikroskobuna alınmadan önce 5 saniye süreyle sıvı azota daldırılarak dondurulduktan sonra kesit alınmıştır.



Şekil 3.2 Açık kalp ameliyatlarında kullanılmamış kaplamasız oksijenatör fiberleri SEM görüntüleri (referans).

Şekil 3.2 deki örneklerden görüntü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV)10 000 kv, örnekle objektif merceği arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD) 16,8mm, 5000 büyütmede (mag) görüntüleme yapılmıştır. İkinci detektör olarak Everhart–Thornley (ET) detektör kullanılmıştır. Fiberin yüzey kalınlığı 1,97 mm olarak ölçülmüştür.



Şekil 3.3. Açık kalp ameliyatlarında kullanılmamış fosforikolin kaplamalı oksijenatör fiberleri SEM görüntüleri (referans).

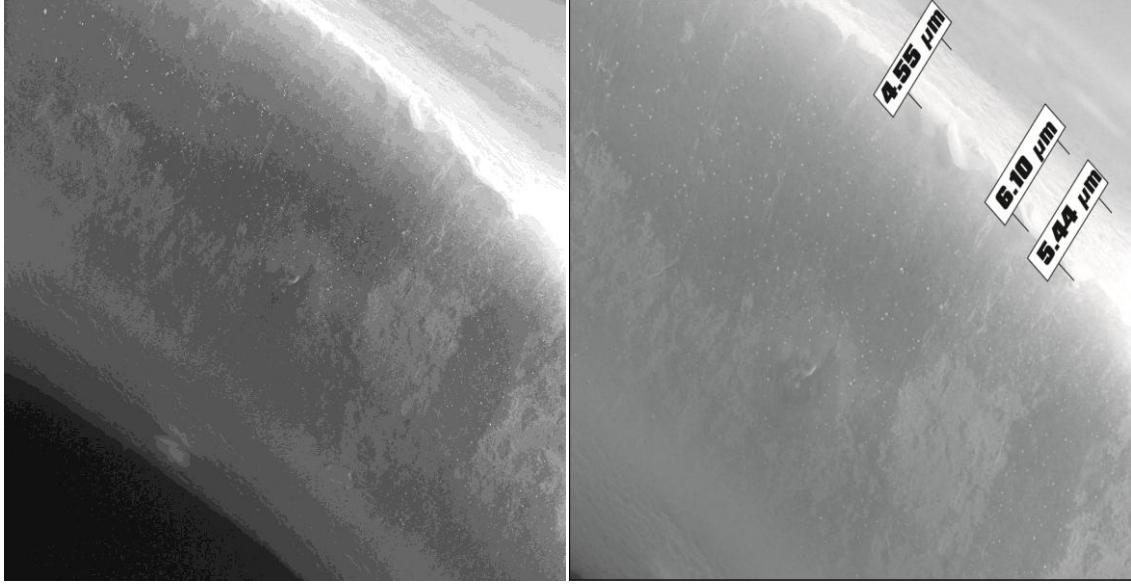
Referans olarak alınan fosforilkolin kaplamalı fiberlerden kesit alınırken; ultrasonik banyoda yıkanmadan 50mL'lik tüplere 35mL serum fizyolojik konularak fiberlerin ıslak kalmaları sağlanmıştır. Fiberlerin kesitlerinin düzgün alınması için taramalı elektron mikroskobuna alınmadan önce 5 saniye süreyle sıvı azota daldırılarak dondurulduktan sonra kesit alınmıştır.

Şekil 3.3 deki kesitlerden görüntü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV)15000kv, örnekle objektif merceği arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD) 11,5mm, 5000(mag) büyütmede görüntüleme yapılmıştır. İkinci detektör olarak Everhart–Thornley (ET) detektör kullanılmıştır.

Fosforilkolin kaplamalı bu oksijenatör fiberlerinde kaplama kalınlığı 2,56 mm olarak ölçülmüştür.

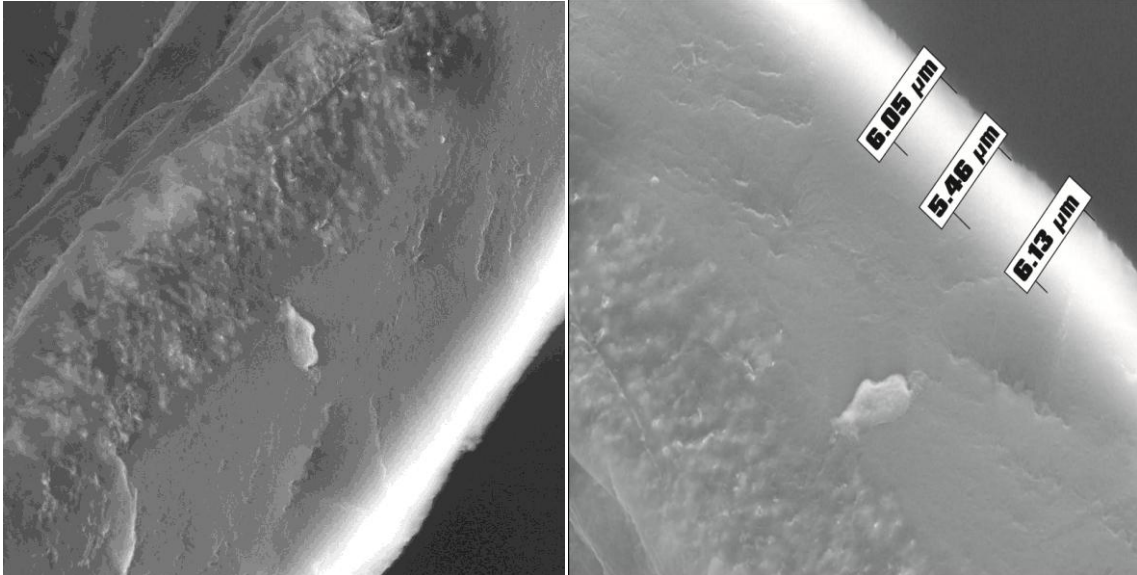
Açık kalp ameliyatı sonrasında oksijenatör fiberlerinden kesit alınarak yüzeylerine adsorbe olan protein kalınlığının ölçülmesi için; COREL DRAW X4 vektör temelli bir program kullanılmıştır. Ekranda verdiği görüntüyü resmin kendi ölçüsünden ölçeklendirerek verir.

Ölçümler için gerekli değerler; 1440x900 ekran çözünürlüğünde, resmin çözünürlüğü 1024x943, resmin cm cinsinden ebadı 36, 124x33, 267 cm olarak ölçülmüştür.



Şekil 3.4. Kaplamasız oksijenatör fiber örneği üzerine adsorbe olan protein miktarının kalınlığının ölçülmesi.

Örneklerden görüntü alınması için uygulanmış olan voltaj (HV) 22 000kv, örnekle objektif merceği arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD) 10,0 mm, 5000 (mag) büyütmede görüntüleme yapılmıştır. Detektör olarak Large-Field (LF) detektör kullanılmıştır. Ortalama protein kalınlığı 5,36 mikrometre olarak hesaplanmıştır.



Şekil 3.5. Açık kalp ameliyatında kullanılmış kaplamalı oksijenatör fiber örneği üzerine adsorbe olan protein miktarının kalınlığının ölçülmesi.

Şekil 3.5 de örneklerden görüntü alınırken uygulanmış olan voltaj (HV) 22000kv, örnekle objektif merceği arasındaki mesafe (çalışma aralığı WD) 9,5 mm, 5000 (mag) büyütmede görüntüleme yapılmıştır. Detektör olarak Large-Field (LF) detektör kullanılmıştır. Fosforilkolin kaplamalı fiber üzerine adsorbe edilen protein kalınlığı 5,88 mikrometre olarak hesaplanmıştır.

Şekil 3.4 ve Şekil 3.5 de görüldüğü gibi fiber yüzeyine adsorbe olan protein kalınlığı farklılık göstermektedir. Bu nedenle yüzeyin farklı 3 noktasından ölçümü yapılarak protein kalınlıkları için ortalama bir değer hesaplanmıştır. Bu değerlere bakıldığında; ortalama protein kalınlığı kaplamasız fiber için 5,36 mm, kaplamalı olan fiberde protein kalınlığı 5,88 mm olarak hesaplanmıştır.

(Ölçümü yapılan açık kalp ameliyatlarında kullanılmış olan fosforilkolin kaplamalı ve kaplamasız olan fiberlerin ameliyatta kullanım süreleri 75 er dakikadır.)

$5,36 \mu\text{m} - 1,97 \mu\text{m} = 3,39 \mu\text{m}$  kaplamasız fiber için net protein kalınlığı

$5,88 \mu\text{m} - 2,56 \mu\text{m} = 3,32 \mu\text{m}$  kaplamalı fiber için net protein kalınlığı

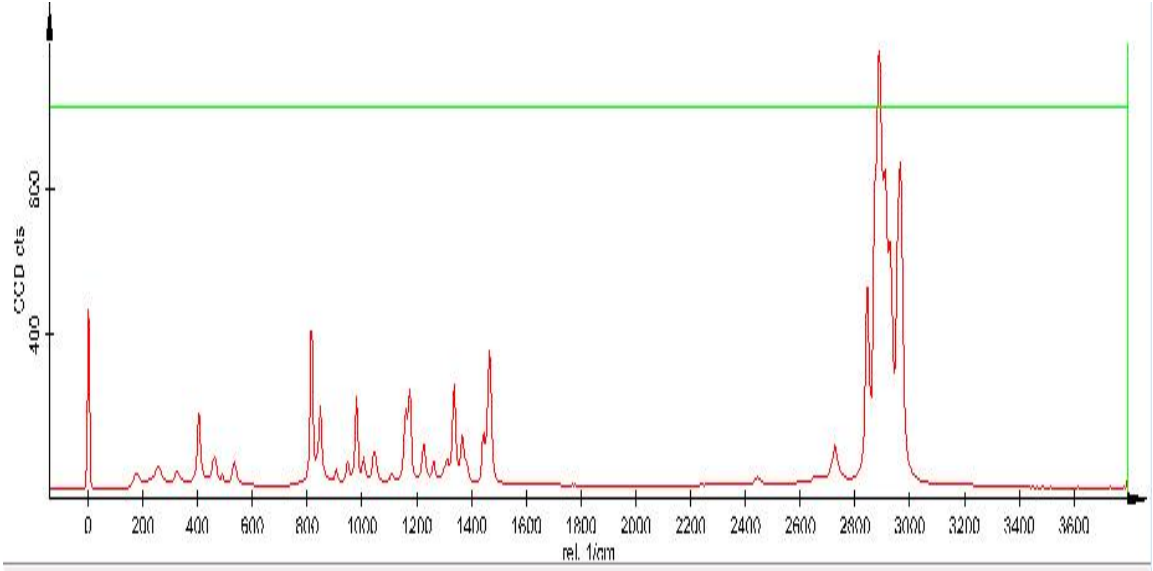
### 3.2.3 Raman Sonuçları

Oksijenatör fiber yüzeylerinin yapıları hakkında bilgi edinmek için raman spektrometresi kullanılarak incelemeler yapılmıştır. Raman spektroskopisi ile moleküllerin titreşim enerji düzeyleri hakkında bilgi edinilmektedir.

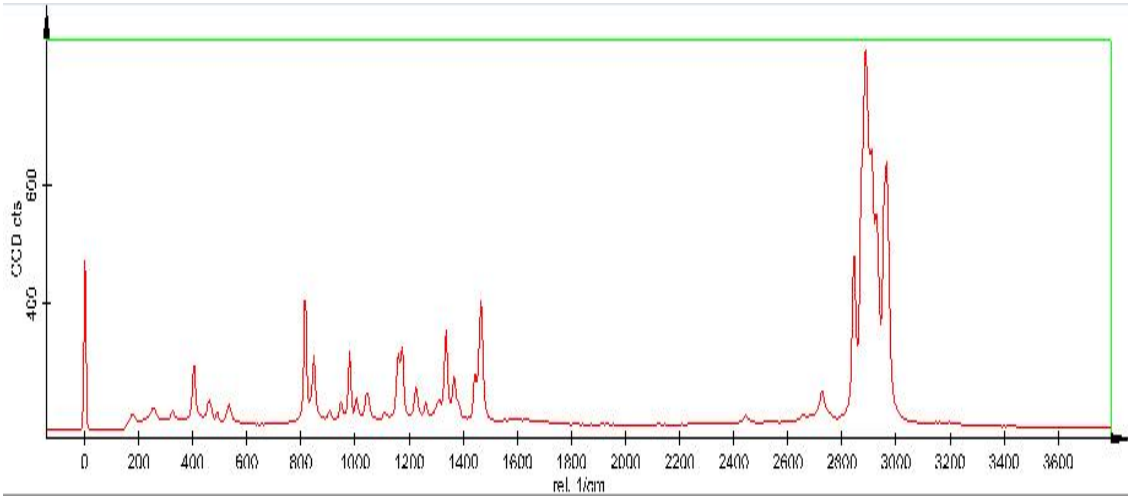
Örneklerin hazırlanması; ameliyatta kullanılan oksijenatör fiberleri, 50 ml'lik tüpler içerisine fiberlerin ıslak kalmasını sağlayacak kadar serum fizyolojik içerisine konulmuştur.

Raman görüntüleme, WITec-Alfa S300 Sinam model mikroramanda 527nm lazer kullanılarak yapılmıştır. X-eksenindeki k, 1/ l rölativ say, y-ekseni CCD detektör yani güç/alan vermektedir. Grafiklerin her birinde gözlenen 0 noktasındaki pik; rayleigh saçılmasıdır.

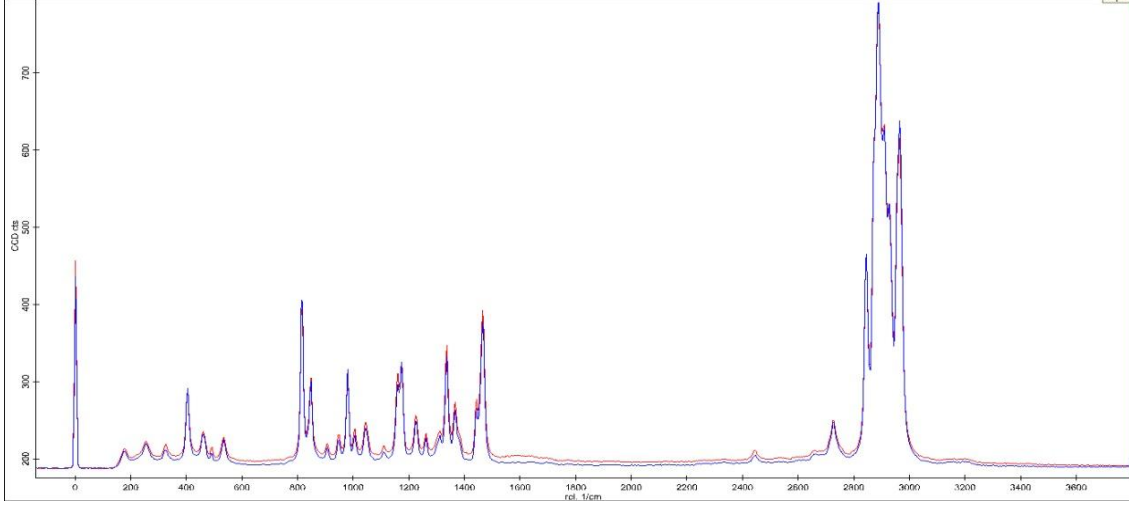




Şekil3.6. Açık kalp ameliyatında kullanılan kaplamasız oksijenatör fiberi raman görüntüsü.



Şekil3.7. Açık kalp ameliyatında kullanılan kaplamalı oksijenatör fiberi raman görüntüsü.



Şekil3.8. Kaplamalı ve kaplamasız fiberler için grafiklerin üst üste konularak incelenmesi.

Kırmızı ile gösterilen pik kaplamasız, mavi ile gösterilen pik ise kaplamalı fiberi göstermek üzere her iki grafikler üst üste konularak incelendiğinde; her iki grafikte de benzer değerler görülmektedir. Benzerliğe bakarak kullanılan fiberlerin yüzeyinin protein tabakası ile kaplı olduğunu söylemek mümkündür.

### 3.3 HASTA KANLARI İLE YAPILAN ÇALIŞMALAR

Atatürk Devlet Araştırma Hastanesinde Kalp-Damar Cerrahisi bölümünde gerçekleştirilen operasyonlar sonucu 2 farklı zamanda elde edilen hasta kanlarının analizleri Atatürk Devlet Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. Biyokimyasal testler Siemens ADVIA 1800 Hematoloji testleri Beckman Coulter UniCel DxH, Seroloji testleri Siemens BN II System cihazlarında yapılmıştır. Yapılan testler aşağıdaki gibidir:

### 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 mm<sup>3</sup>'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 kemikiliğidir. 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[36].

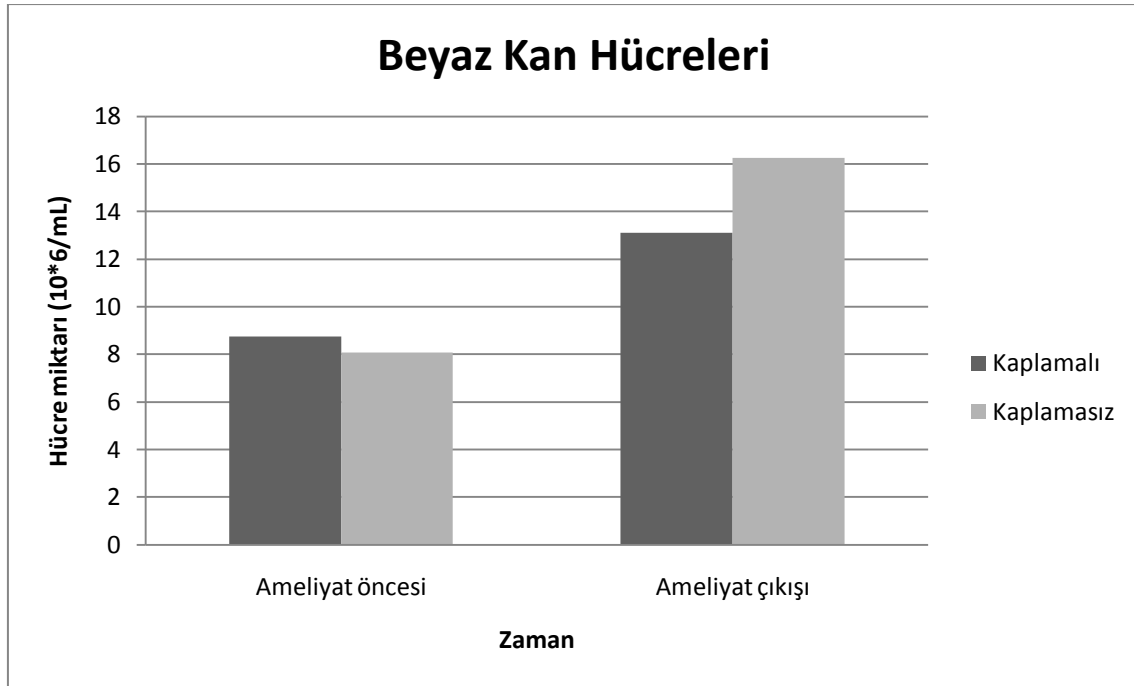
### 3.3.2 Biyokimya Testleri

**Albumin:** Albumin; metalleri, iyonları, yağ asitlerini, aminoasitleri, metabolitleri, enzimleri, hormonları ve ilaçları bağlayan kan proteini. Serum albumininin yarı ömrü 17-26 gündür. Albumin karaciğerde oluşturulur. Normalde az miktarda

albumin, dışkı ve idrarla atılır, karaciğerde katabolize olur. Albumin, toplam proteinin yaklaşık %45-55'ini meydana getirir. **Normal Değerleri** 3,8-5,4 g/dl' dir.

**Toplam protein:** Kanda bulunan toplam protein miktarı. Normal değerleri 6.0-8.3 mg/dl' dir [36,37].

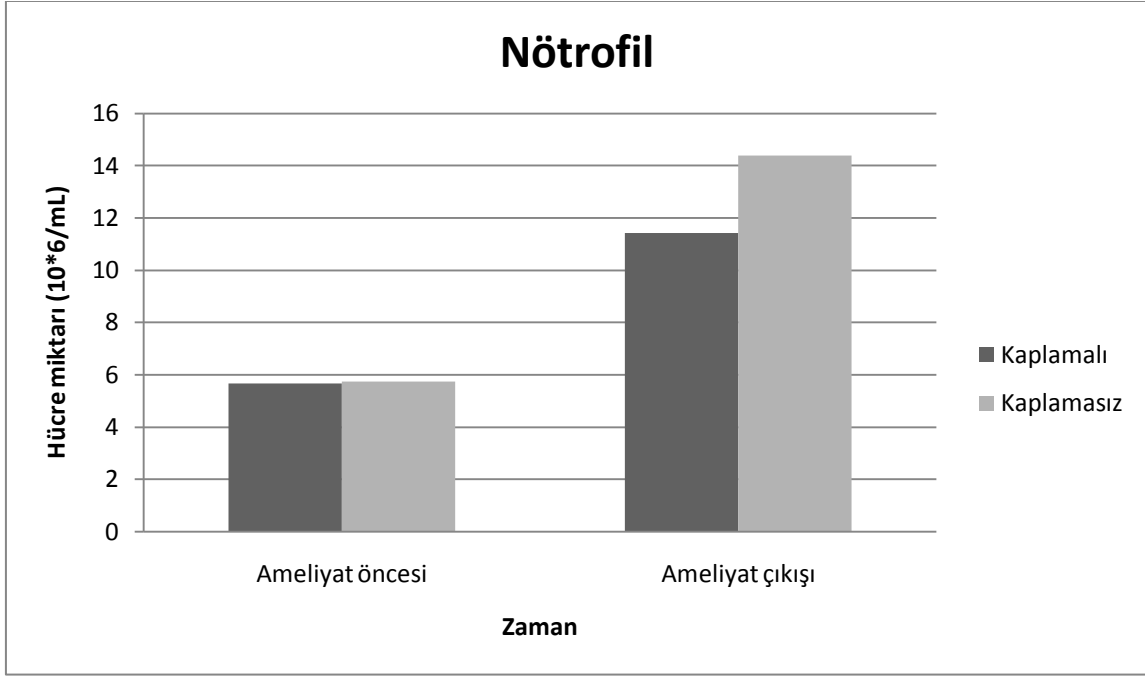
Açık kalp ameliyatı süreleri kısa olan bu grupta kaplamalı oksijenatörlerin kullanıldığı 5, kaplamasız oksijenatörlerin kullanıldığı 5 hasta için ortalama olarak ameliyat süreleri hesaplanmıştır; kaplamalı oksijenatör için 79 dakika, kaplamasız için 83,6 dakikadır. Aşağıda verilen 5 hasta için ortalama beyaz kan hücreleri, nötrofil, lenfosit, platelet miktarları ameliyat öncesi, ameliyat çıkışında hesaplanmıştır.



Şekil 3.9. Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki beyaz kan hücrelerinin hesaplanması.

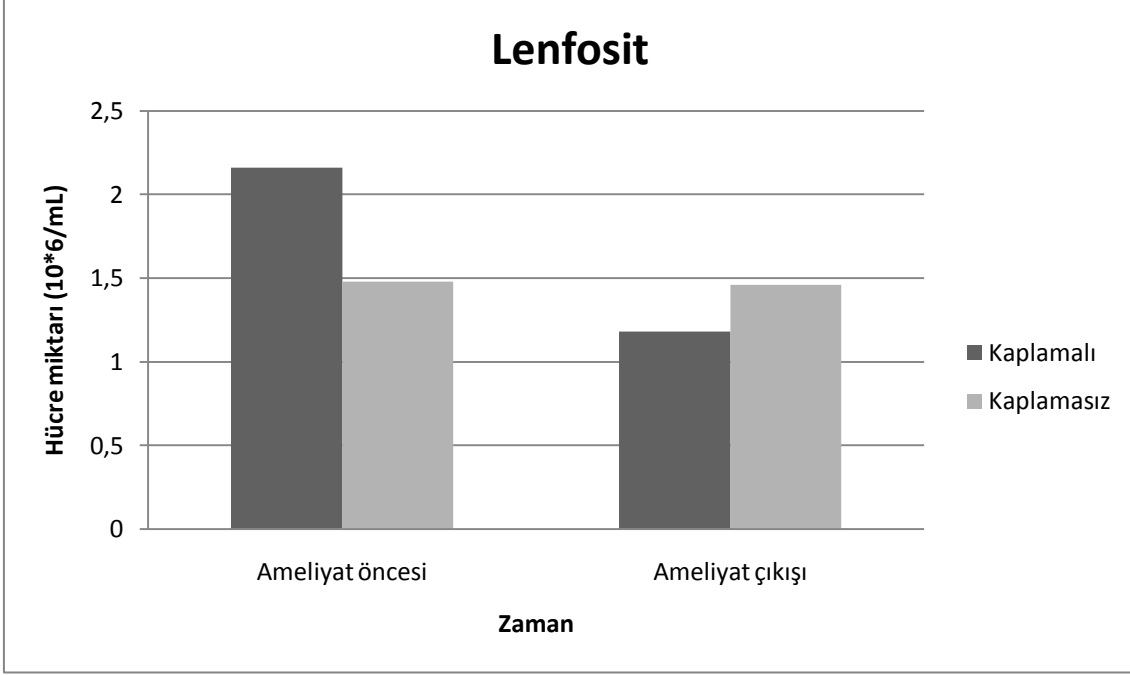
Hastalardan açık kalp ameliyatına girmeden önce alınan venöz kan örneklerinde beyaz kan hücresi sayısı; kaplamalı oksijenatör grubunda  $8,76 \times 10^6/\text{mL}$  kaplamasız oksijenatör grubunda  $8,08 \times 10^6/\text{mL}$ , ameliyat sonrasında ise bu değerler sırasıyla  $13,12 \times 10^6/\text{mL}$  ve  $16,26 \times 10^6/\text{mL}$  olmuştur.

Beyaz kan hücrelerinin ameliyat öncesi ve ameliyat sonrasındaki artış miktarlarına baktığımızda kaplamalı grupta  $4,4 \times 10^6/\text{mL}$ , kaplamasız grupta  $8,18 \times 10^6/\text{mL}$  hücre artışı görülmektedir. Beyaz kan hücrelerinin artışının kaplamasız olan grupta daha çok olduğu görülmektedir. Bu da kaplamasız oksijenatörün kullanılması durumunda enflamasyon reaksiyonunun olduğunu göstermektedir.



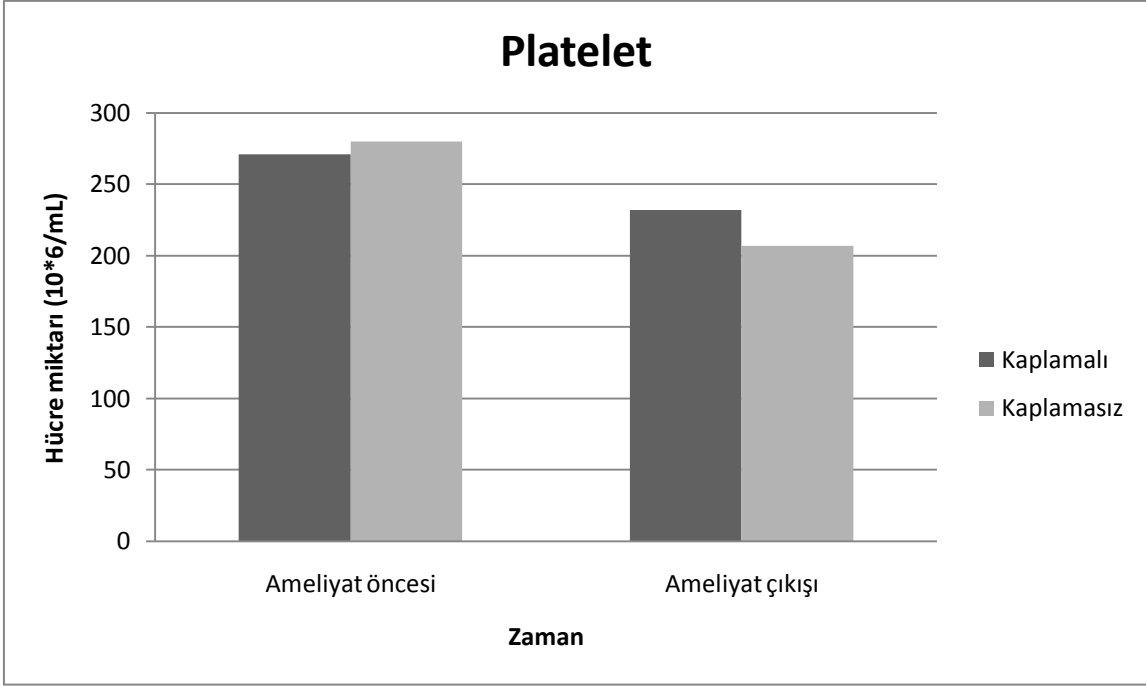
Şekil 3.10. Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki nötrofillerin hesaplanması.

Sırasıyla kaplamalı ve kaplamasız grupta ameliyat öncesi  $5,66 \times 10^6/\text{mL}$ ,  $5,74 \times 10^6/\text{mL}$  ameliyat sonrası  $11,42 \times 10^6/\text{mL}$ ,  $14,38 \times 10^6/\text{mL}$  ameliyat sonrası. Ameliyat sonrası nötrofil miktarlarındaki artış; kaplamalı grupta  $5,76 \times 10^6/\text{mL}$ , kaplamasız grupta  $8,64 \times 10^6/\text{mL}$  hücredir. Nötrofil artış miktarı kaplamasız grupta daha fazladır. Bu durum yukarıda incelediğimiz beyaz kan hücrelerindeki sonuçlarla örtüşmektedir.



Şekil 3.11. Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki lenfosit miktarı.

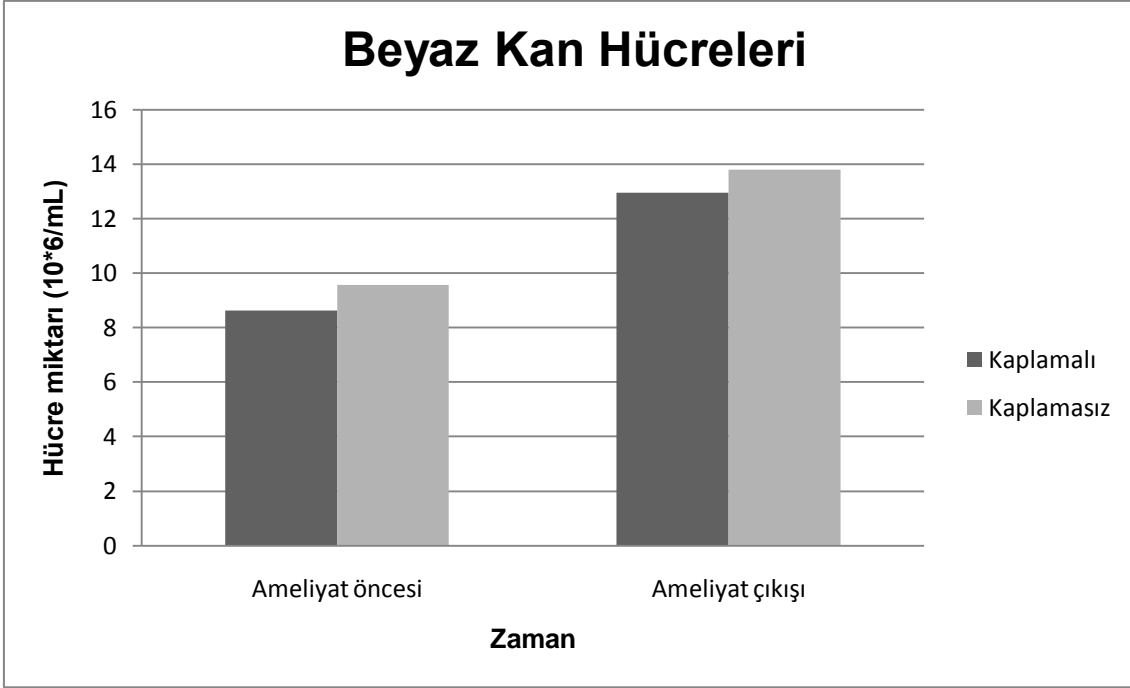
Lenfosit miktarlarına bakıldığında; ameliyat öncesi kaplamalı grupta  $2,16 \times 10^6$  /mL kaplamasız grupta  $1,48 \times 10^6$  /mL, ameliyat sonrasında  $1,18 \times 10^6$ ,  $1,46 \times 10^6$  / mL. Ameliyat öncesi ve sonrasında lenfosit miktarındaki değişime bakarsak; kaplamalı grupta  $0,98 \times 10^6$  /mL, kaplamasız grupta  $0,02 \times 10^6$  / mL azalmıştır.



Şekil 3.12. Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki platelet miktarının hesaplanması.

Sırasıyla kaplamalı ve kaplamasız grupta ameliyat öncesi  $271,2 \times 10^6 / \text{mL}$ ,  $279,8 \times 10^6 / \text{mL}$  ameliyat sonrası  $232 \times 10^6 / \text{mL}$ ,  $207 \times 10^6 / \text{mL}$ . Hastalardan alınan venöz kan örneklerine göre ameliyat sonrasında gruplarda görülen platelet kaybı; kaplamalı grupta  $39,2 \times 10^6 / \text{mL}$ , kaplamasız grupta  $72,8 \times 10^6 / \text{mL}$  hücredir. Görüldüğü gibi kaplamalı grupta platelet kaybı daha azdır.

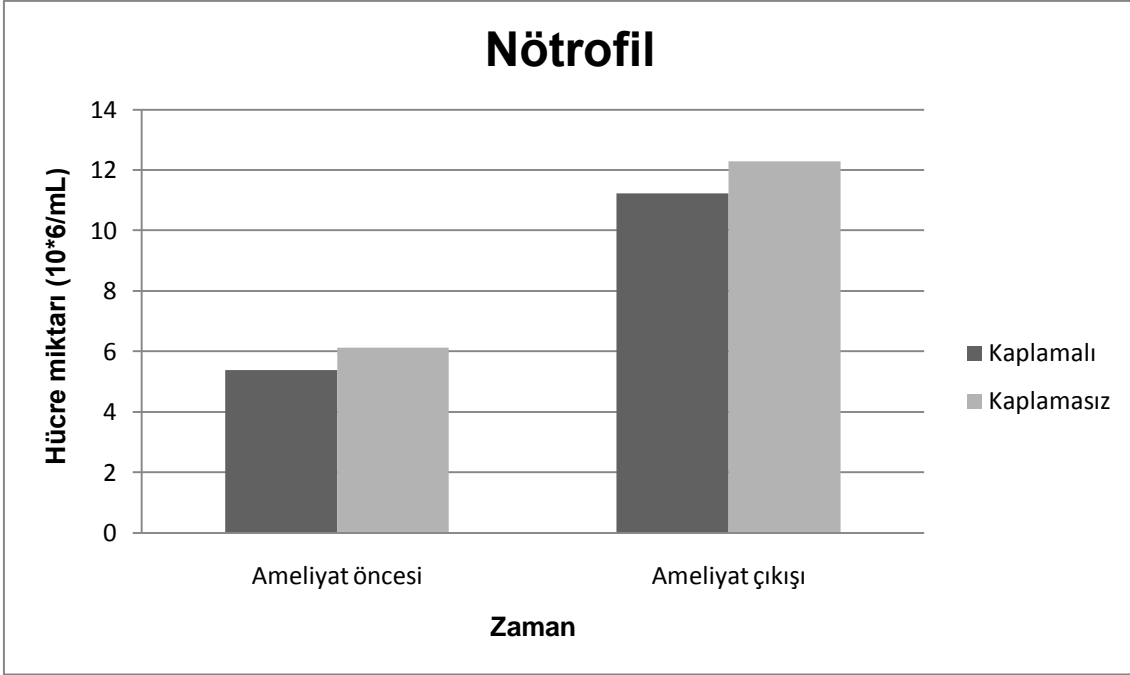
Açık kalp ameliyatı süreleri uzun olan bu grubunda da kaplamalı oksijenatörlerin kullanıldığı 4, kaplamasız oksijenatörlerin kullanıldığı 4 hasta için ortalama olarak ameliyat süreleri hesaplanmıştır; kaplamalı oksijenatör için 107,75 dakika, kaplamasız için 114,25 dakika olarak hesaplanmıştır. Aşağıda verilen 4 hasta için ortalama beyaz kan hücreleri, nötrofil, lenfosit, platelet miktarları ameliyat öncesi, ameliyat çıkışı için hesaplanmıştır.



Şekil 3.13. Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki beyaz kan hücrelerinin hesaplanması.

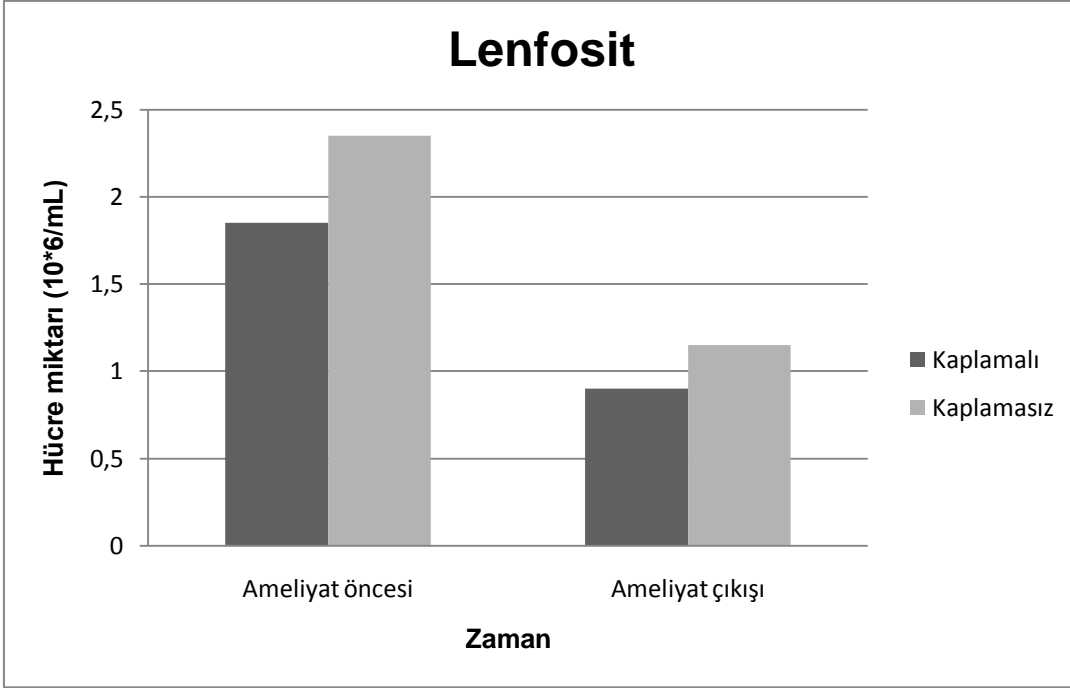
Hastalardan açık kalp ameliyatına girmeden önce alınan venöz kan örneklerinde beyaz kan hücresi sayısı; kaplamalı oksijenatör grubunda  $8,625 \times 10^6 / \text{mL}$  kaplamasız oksijenatör grubunda  $9,575 \times 10^6 / \text{mL}$ , ameliyat sonrasında ise bu değerler sırasıyla  $12,95 \times 10^6 / \text{mL}$  ve  $13,8 \times 10^6 / \text{mL}$  olmuştur. Beyaz kan hücrelerinin ameliyat öncesi ve ameliyat çıkışındaki artış miktarlarına baktığımızda kaplamalı grupta  $4,325 \times 10^6 / \text{mL}$ , kaplamasız grupta  $4,225 \times 10^6 / \text{mL}$  hücre artışı görülmektedir.





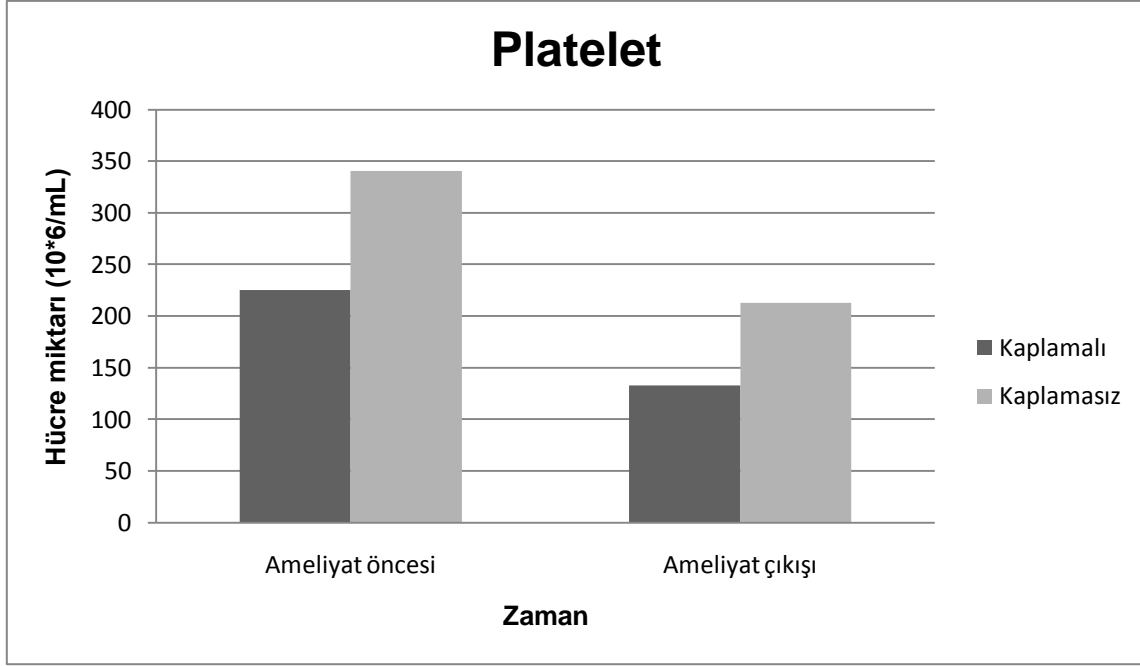
Şekil 3.14. Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki nötrofillerin hesaplanması.

Sırasıyla kaplamalı ve kaplamasız grupta ameliyat öncesi  $5,375 \times 10^6/\text{mL}$ ,  $6,125 \times 10^6/\text{mL}$  ameliyat sonrası  $11,225 \times 10^6/\text{mL}$ ,  $12,275 \times 10^6/\text{mL}$ . Ameliyat sonrası nötrofil miktarlarındaki artış mililitrede; kaplamalı grupta  $5,85 \times 10^6/\text{mL}$ , kaplamasız grupta  $6,15 \times 10^6/\text{mL}$  hücredir.



Şekil 3.15. Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki lenfosit miktarının hesaplanması.

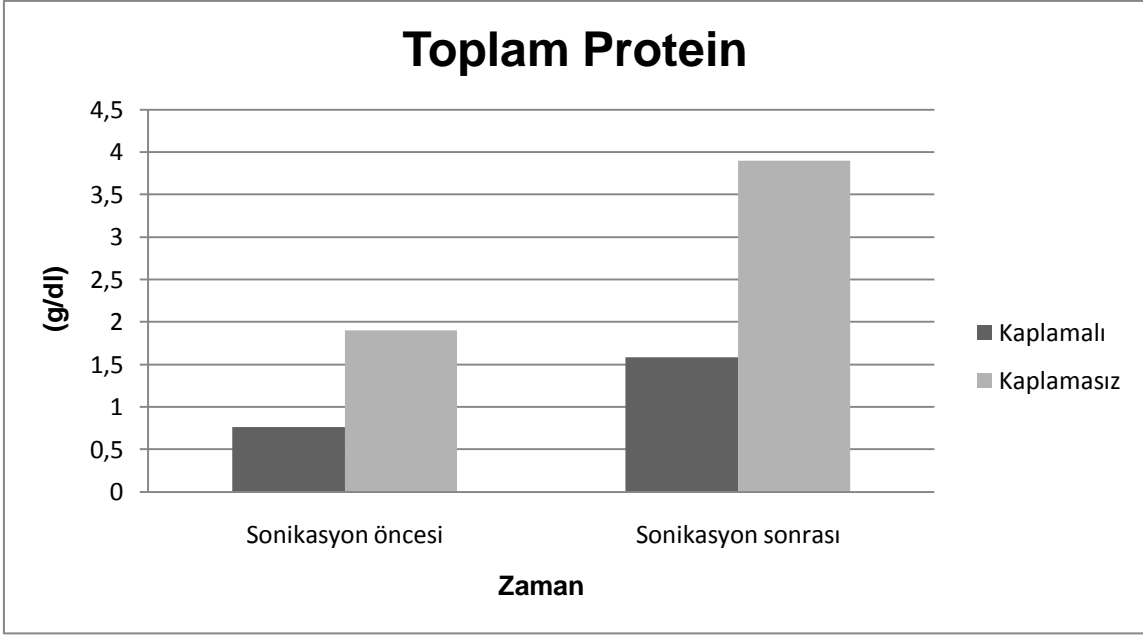
Lenfosit miktarlarına bakıldığında; ameliyat öncesi kaplamalı grupta  $1,85 \times 10^6/\text{mL}$  kaplamasız grupta  $2,35 \times 10^6/\text{mL}$ , ameliyat sonrasında  $0,9 \times 10^6/\text{mL}$ ,  $1,15 \times 10^6/\text{mL}$ . Ameliyat öncesi ve sonrasında lenfosit miktarındaki değişime bakarsak; kaplamalı grupta  $0,95 \times 10^6/\text{mL}$ , kaplamasız grupta  $1,2 \times 10^6/\text{mL}$  azalmıştır.



Şekil 3.16. Hastalardan alınan periferik venöz kan örneklerindeki paltelet miktarının hesaplanması.

Sırasıyla kaplamalı ve kaplamasız grupta ameliyat öncesi  $225,2 \times 10^6/\text{mL}$ ,  $340,5 \times 10^6/\text{mL}$ , ameliyat sonrası  $132,75 \times 10^6/\text{mL}$ ,  $213 \times 10^6/\text{mL}$ . Hastalardan alınan venöz kan örneklerine göre ameliyat sonrasında gruplarda görülen platelet kaybı; kaplamalı grupta  $92,75 \times 10^6/\text{mL}$ , kaplamasız grupta  $127,5 \times 10^6/\text{mL}$  hücredir. Platelet kaybı kaplamalı grupta daha az olduğu görülmektedir.

Fosforilkolin kaplamalı ve kaplamasız oksijenatör fiber yüzeyindeki toplam protein, albümin, kompleman 3 ve 4, immunoglobulin M ve G, beyaz kan hücreleri nötrofil, kırmızı kan hücreleri, lenfosit, hemoglobin, platelet ve hematokrit miktarları karşılaştırılmak üzere; her bir oksijenatörün içerisine pH 7,4 olan fosfat tampon koyularak oda sıcaklığında sonikasyona tabi tutuldu. Bu oksijenatörlerden sonikasyon öncesi ve sonrasında örnekler alındı. Bu örnekler göre sonikasyon süresince ortama desorbe edilen kan bileşenlerinin ölçümü yapıldı.



Şekil 3.17. Ortama desorbe edilen toplam protein miktarının karşılaştırılması.

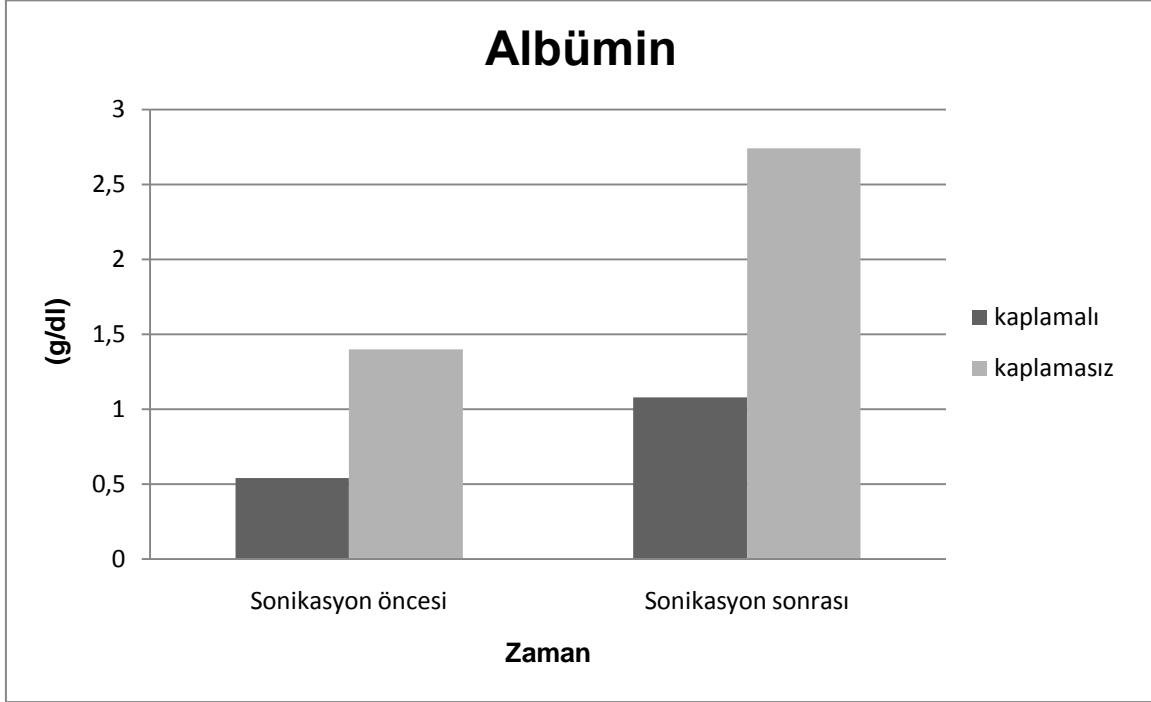
Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen toplam protein miktarı; 0,76g/dl, kaplamasız grupta ise 1,9 g/dl iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta 1,58 g/dl kaplamasız grupta ise 3,9 g/dl değerine yükselmiştir.

Protein adsorpsiyonu biyoyumluluk için en önemli göstergelerden biridir. Yüzeyde gerçekleşen protein adsorpsiyonu birkaç dakika gibi kısa bir zamanda, kan, plazma gibi vücut sıvıları ile gerçekleşmektedir[38].

Polimerik membranlar sudaki davranışlarından dolayı medikal uygulamalarda geniş kullanım alanına sahiplerdir[39]. Bu nedenle de membranların protein adsorpsiyon direncini arttırmak için hidrofilik olan polimerlerle veya suda çözünebilen polimer zincirleri ile yüzey modifikasyonu için araştırmalar yapılmaktadır[38,39].

Son yıllarda polimerleri fosfolipid içeren malzemelerle destekleyerek medikal uygulamalarda platelet birikmesi, hücre adezyonu, protein adsorpsiyonunu etkili bir biçimde azalttığı gözlenmiştir[39]. Fosforilkolin katkılı polimer de kanla temasında antikoagülanta ihtiyaç duymadan kan hücrelerinin adezyonunu engellemektedir. Aynı zamanda bu polimer yüzeyde yüksek miktarda serbest su tutar, proteinler

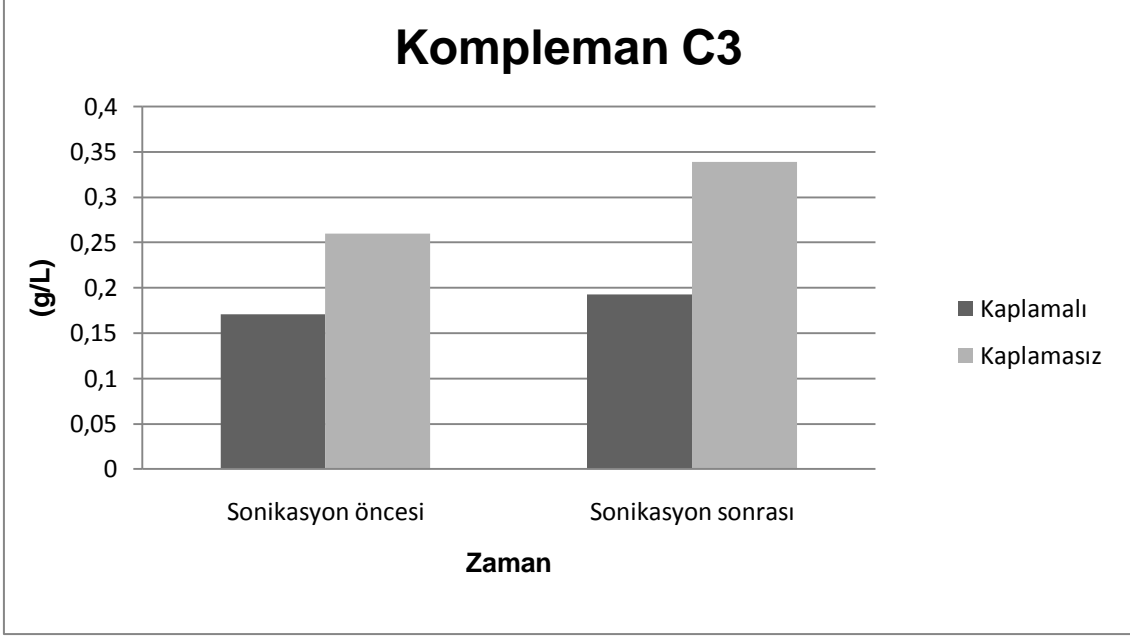
geri dönüşümlü olarak yüzeyle temasa geçebilir ve sonuç olarak da bu yüzeylerde daha az protein adsorpsiyonu oluşmaktadır [38].



Şekil 3.18. Ortama desorbe edilen albümin miktarının karşılaştırılması.

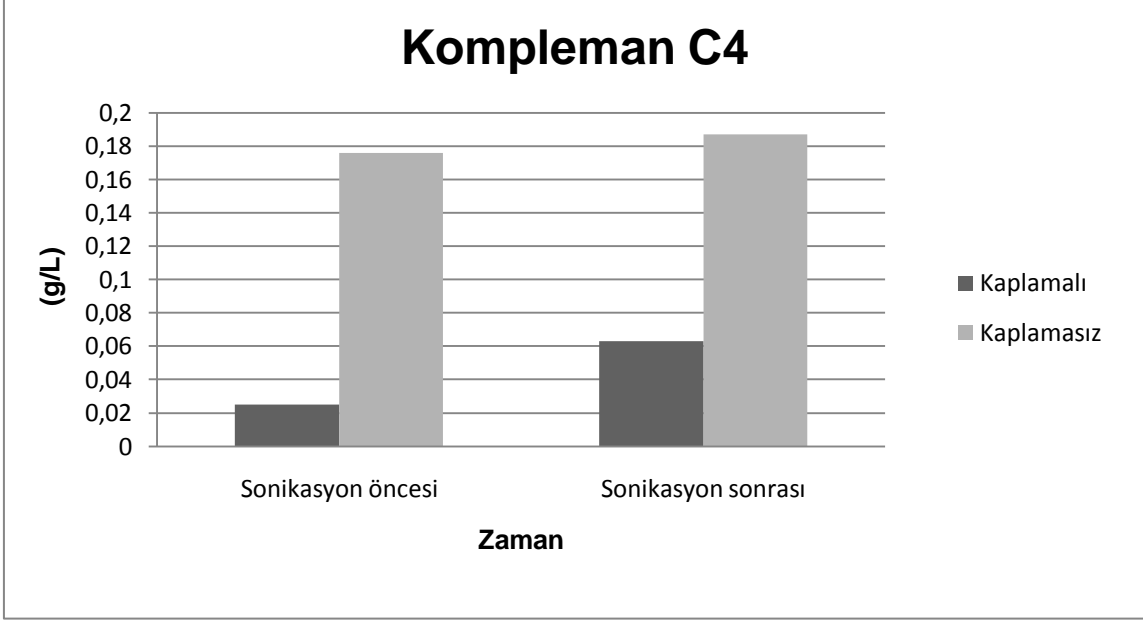
Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen albümin miktarı 0,54 g/dl, kaplamasız grupta ise 1,4 g/dl iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta 1.08 g/dl kaplamasız grupta ise 2,74 g/dl değerine yükselmiştir.

Oksijenatörlerdeki albümin miktarını kaplamalı ve kaplamasız grupta değerlendirirken, toplam protein miktarına bakılmaktadır [33]. Burada fiberlerden desorbe edilen protein miktarında az miktarda albümine rastlandığı görülmektedir[40].



Şekil 3.19. Ortama desorbe edilen kompleman C3 miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen kompleman C3 miktarı 0,171 g/dl den küçük, kaplamasız grupta ise 0,260 g/dl iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta yine 0,193 g/dl den küçük kaplamasız grupta ise 0,339 g/dl değerine yükselmiştir.



Şekil 3.20. Ortama desorbe edilen kompleman 4 miktarının karşılaştırılması.

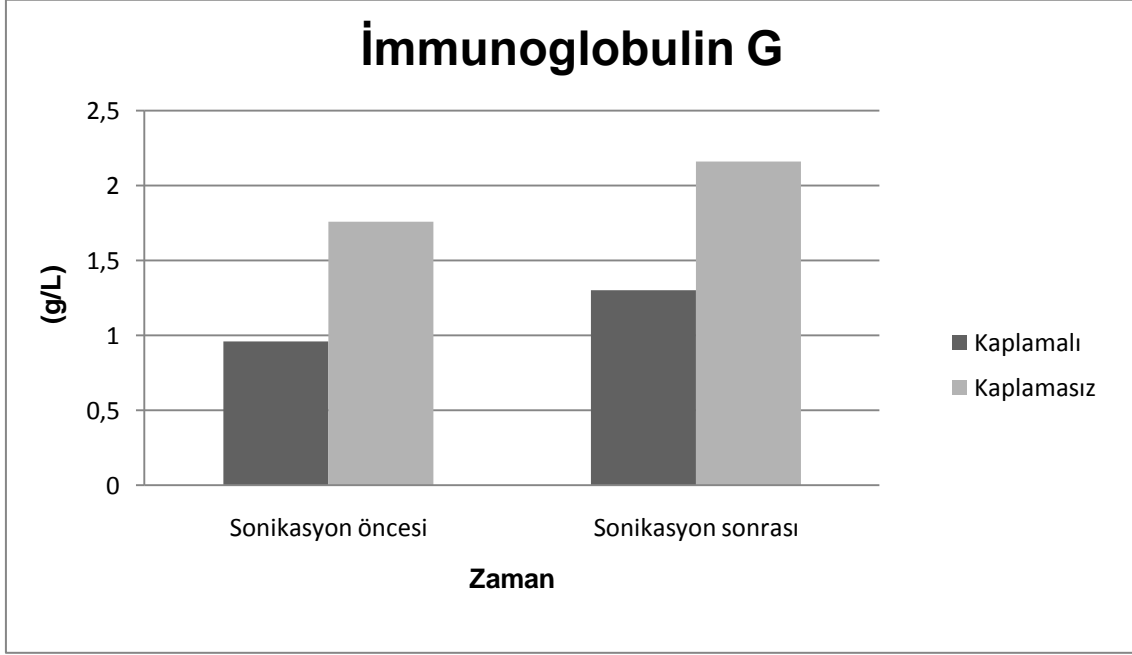
Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen kompleman C4 miktarı 0,025 g/dl den, kaplamasız grupta ise 0,176 g/dl iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta yine 0,063 g/dl kaplamasız grupta ise 0,187g/dl değerine yükselmiştir.

Kompleman aktivasyonunun azaltılması için materyal yüzeyin trombojenik olmayan biyomoleküllerle kaplanması gerekmektedir. Fakat bazı yüzeyler aktivitelerini zaman içinde kaybederler.

Yeni gelişmeler doğrultusunda canlı hücreleri taklit edebilme özelliğine sahip yüzeyler geliştirilmekte ve yüzeyler protein adsorbsiyonunu da engelleyerek heparin kaplamaya alternatif oluşturmaktadırlar. Polimerik fosfolipid benzeri kaplama olan fosforilkolin kaplamada protein adsorbsiyonunu azaltır ve kan uyumlulu iyi olan bir yüzey oluşturur. Kompleman sistemi açık kalp ameliyatı boyunca iskemi, hipotermi, hemodilüsyon, endotoksemi veya yabancı yüzeyle temastan dolayı aktive olur. Bütün kanın vücut dışı dolaşıma katılması kompleman aktivasyonunu tetikler, bu değer iki grubunda çalışılan yapay yüzeylerin biyoyumluluğu için iyi bir göstergedir [41].

Fosforilkolin kaplamalı sistem kaplamasız sistemle karşılaştırıldığında yetişkin açık kalp ameliyatlarında kompleman aktivitesini azalttığı görülmektedir. İn vitro

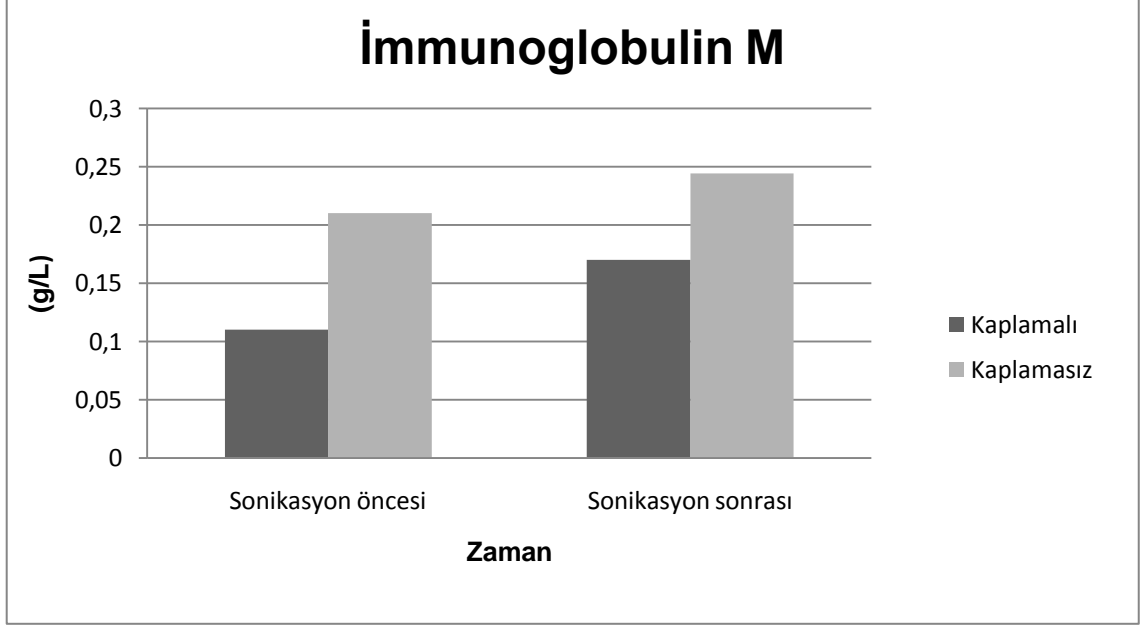
çalışmalarda yüzey kaplamasındaki fosforilkolin miktarının arttırılması sonucu kompleman aktivasyonunun da düştüğü gözlenmiştir. Bu da açık kalp ameliyatlarındaki kompleman aktivasyonunun azalmasında fosforilkolinin etkili olduğunu gösterir[42].



Şekil 3.21. Ortama desorbe edilen immünoglobulin G miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen immünoglobulin G miktarı 0,96 g/dl, kaplamasız grupta ise 1,756 g/dl iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta 1,30 g/dl den küçük kaplamasız grupta ise 2,16 g/dl değerine yükselmiştir.

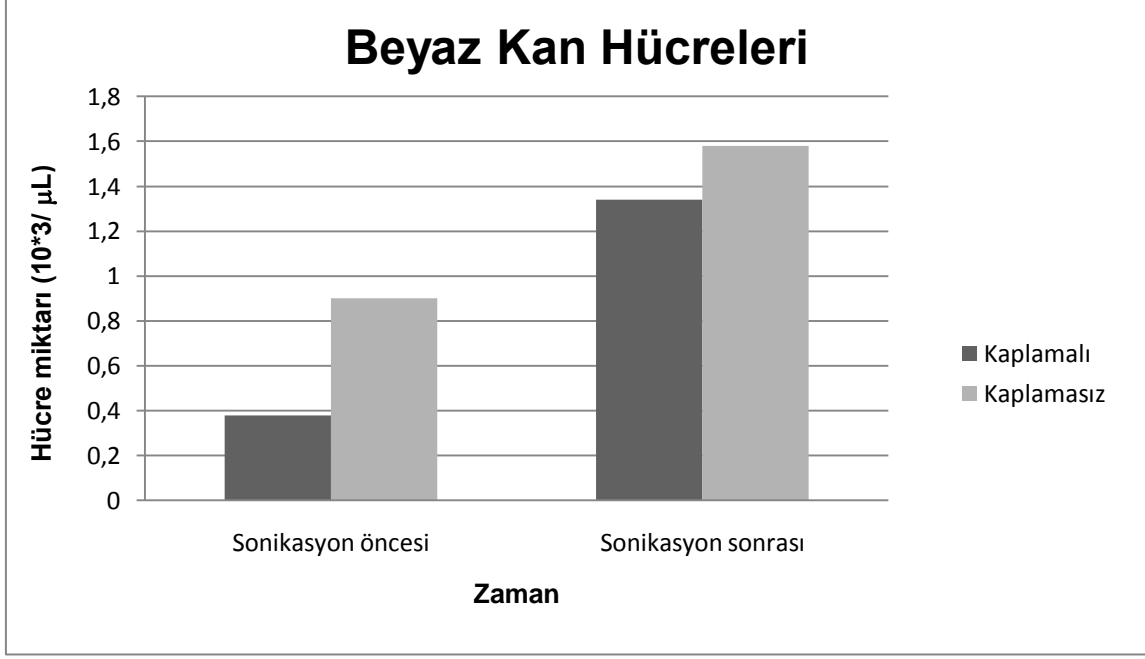




Şekil 3.22. Ortama desorbe edilen immünoglobulin M miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen immünoglobulin M miktarı 0,11 g/dl den, kaplamasız grupta ise 0,21 g/dl iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta 0,17 g/dl den kaplamasız grupta ise 0,244 g/dl değerine yükselmiştir.

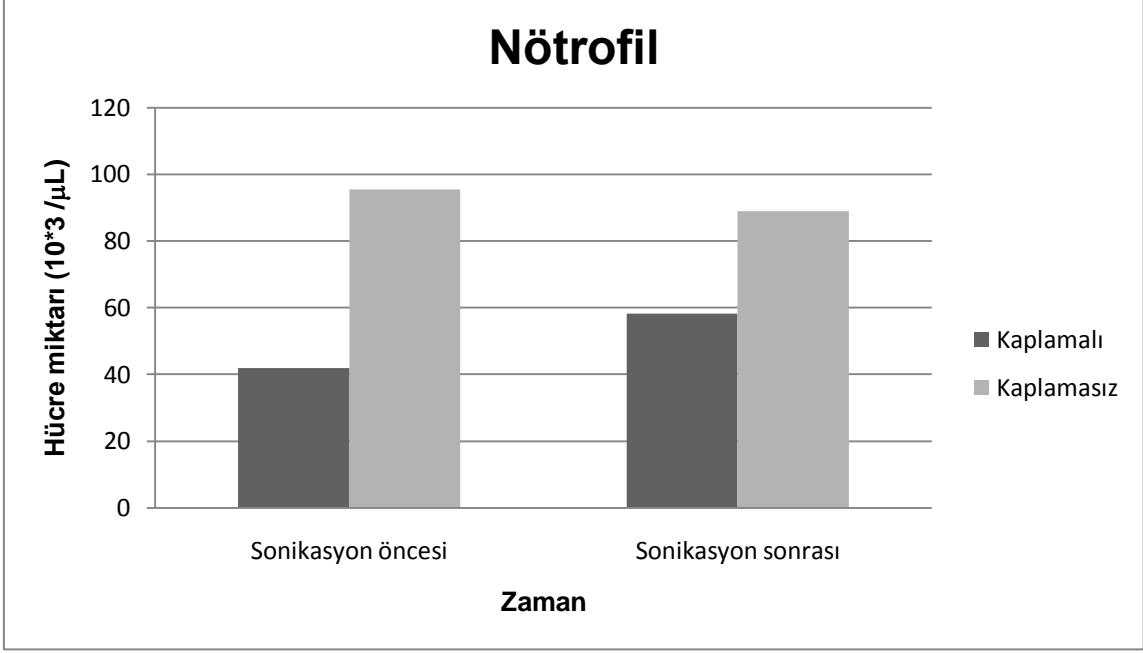
Zincir reaksiyonlarını etkileyen immünoglobulin gibi anahtar enzimlerin engellenmesi ile materyalin kan uyumluluğu arttırmak mümkündür. Bu nedenle yeni kaplama türleri ile oluşabilecek reaksiyonlar engellenmektedir [4].



Şekil 3.23. Ortama desorbe edilen beyaz kan hücresi miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen beyaz kan hücresi miktarı  $0,38 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , kaplamasız grubunda ise  $0,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta  $1,34 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  kaplamasız grupta ise  $1,58 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  değerine yükselmiştir.

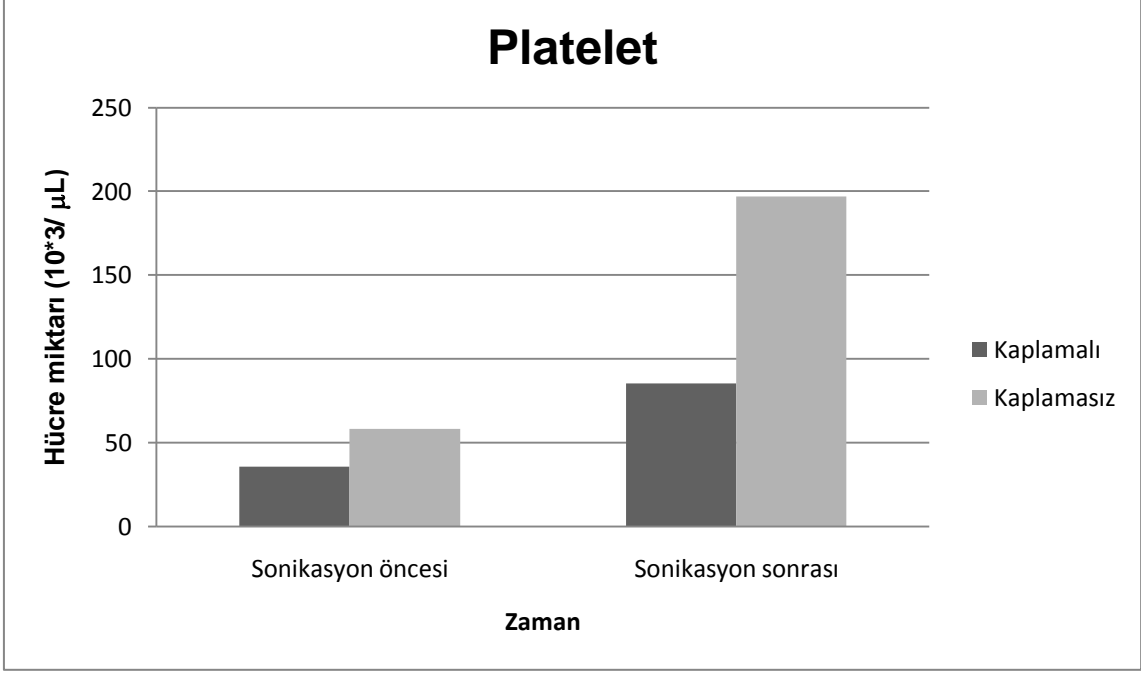
Fosforilkolin katkılı polimerler ile yapılan yüzey modifikasyonlarında, antikoagülantlar olmadan da yüzeyin kanla temas etmesi halinde protein adsorpsiyonunu azalttığı ve hücre adezyonunu etkili bir biçimde engellediği gözlenmiştir [43,44]. Fosforilkolin kaplamalı olan yüzeyler kaplamasız yüzeylerle karşılaştırıldığında beyaz kan hücrelerinin adezyonunu etkili bir şekilde azalttığı görülmektedir [43].



Şekil 3.24. Ortama desorbe edilen nötrofil miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen nötrofil miktarı  $41,9 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , kaplamasız grupta ise  $95,5 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  g/dl iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta  $58,2 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  kaplamasız grupta ise  $89 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  değerine yükselmiştir.

Fosfolipid polimerlerde ve fosforilkolin açısından zengin yüzeylerde protein adsorbsiyonundaki düşüşe bağlı olarak nötrofil adezyonunu da azaltmaktadır [48].



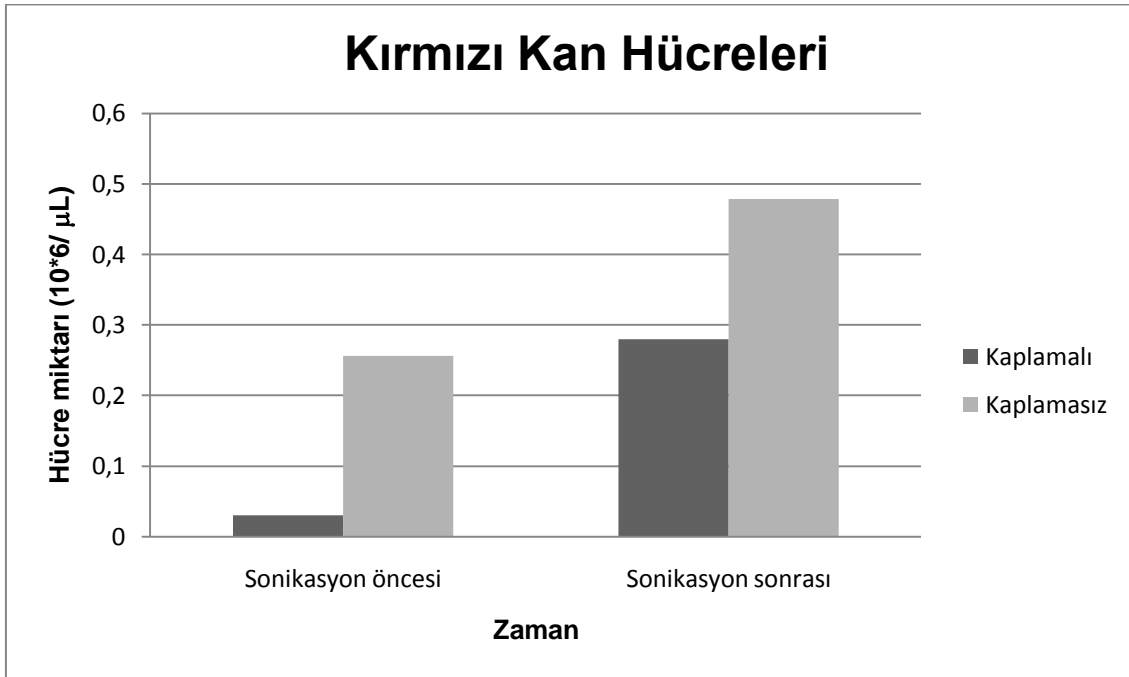
Şekil 3.25. Ortama desorbe platelet miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen platelet miktarı  $35,8 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , kaplamasız grupta ise  $58 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta  $85,2 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  kaplamasız grupta ise  $196,8 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  değerine yükselmiştir.

Biyomalzemenin kan ile temas halinde trombojenik olup olmadığı konusunda birinci kaynak plateletlerdir. Bu nedenle de platelet adezyonu ve aktivasyonunun değerlendirilmesi malzemenin başarılı uygulamaları hakkında önemli bir fikir vermektedir[45,46].

Plateletler yüzeye adsorblanan protein tabakası üzerinde aktive olurlar, bu aktive olan plateletler daha sonra yüzeye tutunarak birikmeye başlar. Hidrofilik özellik taşıyan polimerler hidrofobik özellik taşıyan polimerlere karşılaştırıldığında platelet adezyonunu sınırlandırdıkları bilinmektedir[44]. Açık kalp ameliyatı devrelerinde bu tür polimerlerin kullanımı ile yapılan yüzey modifikasyonlarında platelet fonksiyonlarını engellediği operasyon sonrası kanamalarını da azalttığı görülmüştür[47].

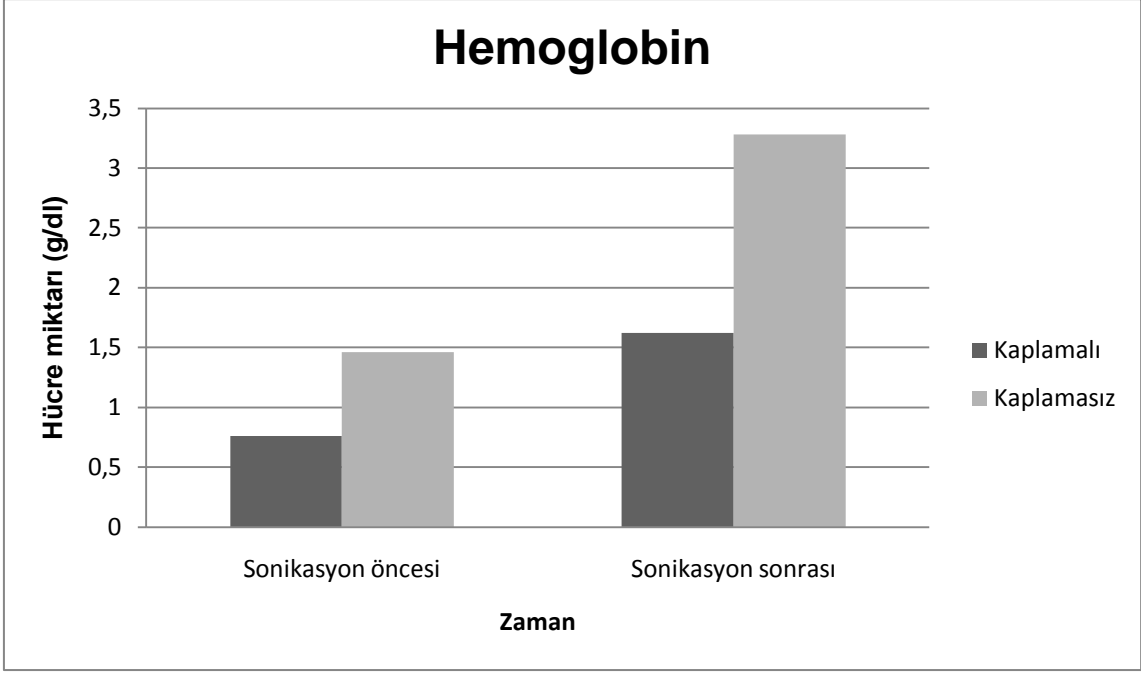
Fosforilkolin kaplamada vücut dışı dolaşım devrelerinde yeni bir yüzey yaklaşımıdır. Fosforilkolin biyolojik hücre membranının dış kısmında bulunan lipid ana grubunun bir bileşenidir bir başka deyişle bu kaplama biyolojik membranı taklit etmektedir [48]. Yapılan çalışmalar sonucunda fosforilkolin kaplamanın [49] yüzeye adsorblanan proteini engellediği ve bu nedenle de platelet adezyonunu sınırlandırdığı kanıtlanmıştır[50,51].



Şekil 3.26. Ortama desorbe edilen kırmızı kan hücreleri miktarının karşılaştırılması.

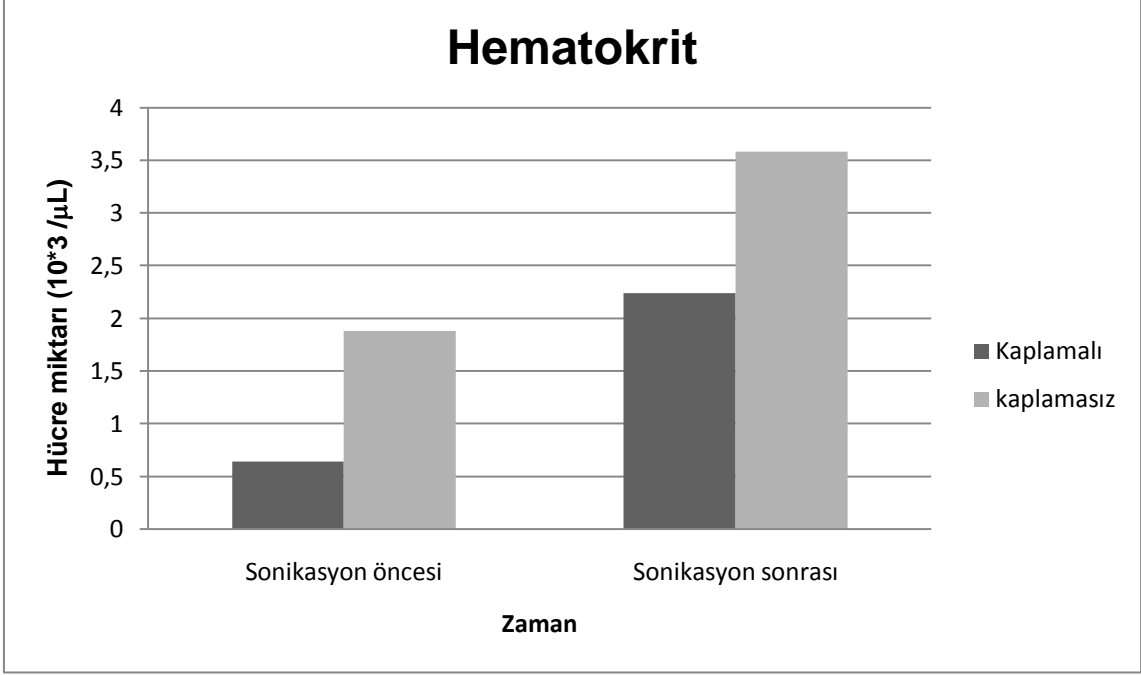
Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen kırmızı kan hücrelerinin miktarı  $0,03 \cdot 10^6/\mu\text{L}$ , kaplamasız grupta ise  $0,256 \cdot 10^6/\mu\text{L}$  iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta  $0,28 \cdot 10^6/\mu\text{L}$  kaplamasız grupta ise  $0,478 \cdot 10^6/\mu\text{L}$  değerine yükselmiştir.

Fosforilkolin katkılı polimerler ile yapılan yüzey modifikasyonlarında, antikoagülanlar olmadan da yüzeyin kanla temas etmesi halinde protein adsorpsiyonunu azalttığı ve hücre adezyonunu etkili bir biçimde engellediği gözlenmiştir[43,44].



Şekil 3.27. Ortama desorbe edilen hemoglobin miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen hemoglobin miktarı 0,76 g/dl, kaplamasız grupta ise 1,46 g/dl iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta 1,62 g/dl den küçük kaplamasız grupta ise 3,28 g/dl değerine yükselmiştir.



Şekil 3. 28. Ortama desorbe edilen hematokrit miktarının karşılaştırılması.

Sonikasyon öncesi kaplamalı oksijenatör fiberlerinden ortama desorbe edilen hematokrit miktarı  $0,64 \cdot 10^3/\mu\text{L}$ , kaplamasız grupta ise  $1,88 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  iken sonikasyon sonrası bu değerler; kaplamalı grupta  $2,24 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  kaplamasız grupta ise  $3,58 \cdot 10^3/\mu\text{L}$  değerine düşmüştür.

#### 4.SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR

Sunulan tez çalışması kapsamında, fosforilkolin kaplı oksijenatör fiberlerine protein adsorbsiyonunu incelenerek kaplamasız olan oksijenatör fiberleri ile karşılaştırılmıştır. Uygulanan fosforilkolin kaplamanın önemli olumlu etkileri aşağıda özetlenerek sıralanmıştır;

Hastalardan ameliyat öncesi ve sonrasında alınan periferik venöz kandaki beyaz kan hücresi ve nötrofil miktarı artışının kaplamalı olan grupta daha düşük olduğu görülmektedir. Bu da kaplamasız oksijenatörün kullanılması durumunda enflamasyon reaksiyonunun olduğunu göstermektedir. Ameliyat süresinin uzamasıyla beraber beyaz kan hücresi ve lenfosit miktarındaki artış kaplamasız grupta azalırken kaplamalı grupta beklenen azalmayı göstermemektedir. Fosforilkolin kaplamanın ameliyat süresinin uzamasıyla beraber biyouyumluluğa katkısının azalabileceği düşünülebilir.

Fakat periferik venöz kandaki platelet ve nötrofil miktarlarında kaplamalı olan grupta kaplamasız gruba göre anlamlı düzeyde olumlu bir fark gözlenmiştir.

Diğer yandan, KPB sonrasında fiberlere adsorblanan kan hücresi ve kan proteinlerinin miktarları değerlendirilmiştir. İlk olarak KPB süreleri 75 er dakika olan ameliyatlarda sonucunda fiber yüzeyine adsorblanan protein kalınlıkları karşılaştırılmıştır; 3,39 µm kaplamasız fiber için net protein kalınlığı, 3,32 µm kaplamalı fiber için net protein kalınlığı ölçülmüştür.

Oksijenatörlerin sonikasyonu sonucu ortama desorbe edilen toplam protein miktarlarının değerlerine bakıldığında ise yine kaplamalı olan grupta protein miktarının düşük olduğunu görülmekte ve bu sonuç da protein kalınlığı ölçümlerini desteklemektedir.

Toplam protein miktarının az olmasına bağlı olarak beklendiği gibi albümin ölçümlerinde de fosforilkolin kaplamalı olan grupta sonikasyon öncesi ve sonrasında albümin miktarında azalma görülmektedir.



KPB sonrasında fiber yüzeylerinden desorbe olan C3 ve C4 miktarlarında bakıldığında anlamlı bir fark gözlenmiştir. Bu durumda fosforilkolin kaplamalı oksijenatör sistemlerinin kullanıldığı açık kalp ameliyatlarında kompleman aktivasyonu azalmaktadır diyebiliriz.

İmmunoglobulin M ve immunoglobulin G miktarları da fosforilkolin kaplamalı grupta azalma göstermiştir.

Beyaz kan hücresi ölçümlerinde ise fosforilkolin kaplamalı yüzeylerde, kaplamasız yüzeylere göre birikimin çok daha az olduğu gözlenmiştir. Bu yüzey kaplaması, kan ve materyal arasındaki beyaz kan hücresi adezyonunu ve aktivasyonu engellenmektedir.

İki gruptaki nötrofil miktarlarını karşılaştırdığımızda ise protein adsorbsiyonundaki düşüğe bağlı olarak nötrofil adezyonunu ve platelet aktivasyonunda azalma olduğunu görmekteyiz.

Kırmızı kan hücreleri, hemoglobin, hematokrit değerleri de fosforilkolinkaplamalı grupta birbirini destekleyen sonuçlar vermektedir. Bu grupta kırmızı kan hücreleri, hemoglobin, hematokrit desopsiyonu kaplamasız grupla kıyaslandığında hücre sayısındaki azalma net bir şekilde görülmektedir. Fosforilkolin kaplı fiberlerde gözlenen daha az kırmızı kan hücresi kaybı ve fiber yüzeylerinde daha az hemoglobin adsorbsiyonu hemolizin daha az gerçekleştiğini göstermektedir.

## 5.ÖNERİLER VE TARTIŞMA

KPB işlemi sırasında kanın yabancı yüzeyle teması sonucu vücutta inflamatuvar tepki oluşur. Bu tepkilere vücudun verdiği yanıtı en aza indirmek yabancı yüzey ile kan arasındaki uyumu arttırmak için çeşitli kaplama türleri geliştirilmiştir. Bugün kullanılmakta olan fosforilkolin kaplama da biyouyumluluğu arttırmak için geliştirilen bir kaplama türüdür. Çalışmalar sonucunda fosforilkolin kaplamalı olan oksijenatör yüzeyinde toplam protein, albümin, beyaz kan hücresi, nötrofil, platelet miktarları, IgG IgM, C3,C4 aktivasyonu, hemoglobin, hematokrit, kırmızı kan hücresi değerlerini azaltmakta olduğunu görmekteyiz. Bu nedenle FK kaplama vücuttaki hücresel yanıtı aza indirdiği için kan ile teması olan yüzeylerde biyouyumlu kaplama olarak kullanılabilir.

## KAYNAKLAR LİSTESİ

- [1] WAİTE, L., Fine, J., Applied Biofluid Mechanics, s.77-110, 2007.
- [2] ATEŞ, M., Şensöz, Y., Ersek, S., Mükemmel Kalp-Akciğer Makinesine Doğru, s.253-258, 2002.
- [3] IWAHASHİ, H., Yuri, K., Nose, Y., Development Of The Oxygenator: Past, Present And Future, Artificial Organs, s.111-120, 2004.
- [4] HANS Peter Wendel, Gerhard Ziemer, Coating-Techniques To Improve The Hemocompatibility Of Artificial Devices Used For Extracorporeal Circulation, European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery, vol.16, s.342-350,1999.
- [5] KOCAKULAK Mustafa, Açık Kalp Cerrahisinde Pulslu Perfüzyonun Erken Dönem Etkileri, Hacettepe Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2001.
- [6] KIRKLIN, J.W., Intracardiac Surgery With The Aid Of A Mechanical Pump Oxygenator System (Gibbon Type): Report Of Eight Cases, Proc. Staff Meet Mayo Clin., vol.30, s.201, 1955.
- [7] DAVIES,L.K., Hypothermia: Physiology And Clinical Use. Cardiopulmonary Bypass, s.140, 1993.
- [8] KOCAKULAK, M., Açık Kalp Cerrahisinde Pulslu Perfüzyonun Erken Dönem Etkileri, s.5, 2001.
- [9] ERMEK Erhan, Qcm Heparin Biyosensör Tasarımı Ve Üretimi, Başkent Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2010.
- [10] EDMUNDS, L.H. Jr., Relationship Between Platelet Count And Cardiomy Suction Return, Ann. Thorac. Surg., vol.25, s.306-310, 1978.
- [11] HİGH Km, Bashein G, Kurusz M. Principles Of Oxygenator Function:Gas Exchange, Heat Transfer, And Operation. In: Gravlee Gp, Davis Rf, Kurusz M, Utley Jr. Cardiopulmonary Bypass Principles And Practice. 2nd Ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Williams, s.49-68. 2000.

- [12] KOUCHOUKOS Nt, Blackstone Eh, Doty Db, Hanley Fl, Karp Rb. Hypothermia, Circulatory Arrest, And Cardiopulmonary Bypass. In: Kirklin/Barratt-Boyes. Cardiac Surgery. Morphology, Diagnostic Criteria, Natural History, Techniques, Results, And Indications. Philadelphia: Churchill Livingstone, s.66-130, 2003.
- [13] GUYTON Ac. Physical Principles Of Gaseous Exchange; Diffusion Of Oxygen And Carbondioxide Through The Respiratory Membrane. In: Guyton Ac. Textbook Of Medical Physiology. Japan Igaku Shoin/Saunders, s.491-503, 1981.
- [14] SAXTON Ga Jr, Andrews Cb. An Ideal Heart Pump With Hydrodynamic Characteristics Analous To The Mammalian Heart. Trans Am Soc Artif Intern Organs, vol.6, s.288-290, 1960.
- [15] JULIE A. Wegner, Oxygenator Anatomy And Function, Journal Of Cardiothoracic And Vascular Anesthesia, vol.11, No.3 (May), s.275-281, 1997.
- [16] TAYAMA E, Raskin Sa, Nosé Y. Blood Pumps. In: Gravlee Gp, Davis Rf, Kurusz M, Utley Jr, Eds. Cardiopulmonary Bypass, Principles And Practice. 2nd Ed. Philadelphia:Lippincott Williams & Williams, s.37-48, 2000.
- [17] 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.
- [18] VOORHEES Me, Elgas R. Membrane And Bubble Oxygenators. In: Kay Ph. Techniques In Extracorporeal Circulation. Oxford: Butterworth-Heinemann, s.42-55, 1992.
- [19] DENNIS C, Spreng Ds, Nelson Ge, Karlson Ke, Nelson Rm, Thomas Jv, Eder Wp, Varco Rl. Development Of A Pump-Oxygenator To Replace The Heart And Lungs: An Apparatus Applicable To Human Patients, And Application To One Case. Ann Surg, vol.134, s.709-721, 1951.

- [20] GALETTE, Pierre M; Brecher, Gerhard A., Heart-Lung Bypass; Principles And Techniques Of Extracorporeal Circulation. New York: Grune & Stratton; 1962.
- [21] KALKE Br, Castaneda A, Lillehei W. A Clinical Evaluation Of The New Temptról (Bentley) Disposable Blood Oxygenator. Experience In 150 Consecutive Patients Undergoing Cardiopulmonary Bypass. J Thorac Cardiovasc Surg, vol.57, s.679-686, 1969.
- [22] PAGE Pa, Haller Ja. Clinical Evaluation Of The New Harvey H200 Disposable Blood Oxygenator. J Thorac Cardiovasc Surg, vol.67, s.213-220, 1974.
- [23] DRINKER Pa. Progress In Membrane Oxygenator Design. Anesthesiology, vol.37, s.242-260, 1972.
- [24] KARAKIŞI, O., Fosforilkolin Kaplı Ve Kaplamasız Oksijenatörlerin Flowsitometrik Ve Elektron Mikroskopik Olarak İncelenmesi, Atatürk Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kalp Ve Damar Cerrahisi Kliniği, Uzmanlık Tezi, 2011.
- [25] BRAMSON MI, Osborn Jj, Main Fb, O'brien Mf, Wright Js, Gerbode F. A New Disposable Membrane Oxygenator With İntegral Heat Exchange. J Thorac Cardiovasc Surg, vol.50, s.391-400, 1965.
- [26] BODELL Br, Head Jm, Head Lr, Foprnolo Aj, Head Jr. A Capillary Membrane Oxygenator. J Thorac Cardiovasc Surg, vol.46, s.639-650, 1963.
- [27] ESATO K, Eiseman B. Experimental Evaluation Of The Gore-Tex Membrane Oxygenator. J Thorac Cardiovasc Surg, vol.5, s.690-697, 1975.
- [28] 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.
- [29] ESATO K Ve Eiseman B. Experimental Evaluation Of The Gore-Tex Membrane Oxygenator. J Thorac Cardiovasc Surg, vol.69, s. 690-697, 1975

- [30] HANS Peter Wendel, Gerhard Ziemer, Coating-Techniques To Improve The Hemocompatibility Of Artificial Devices Used For Extracorporeal Circulation, European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery, vol.16, s.342-350, 1999.
- [31] FREDERIC Vanden Eynden, Michel Carrier, Sandra Ouellet, Philippe Demers, Jessica Forcillo, Louis P. Perrault, Michel Pellerin, And Denis Bouchard, Avecor Trillium Oxygenator Versus Noncoated Monolyth Oxygenator: A Prospective Randomized Controlled Study, J Card Surg, vol.23, s.288-293, 2008.
- [32] MARCOUX J, Sohn N, Mcnair E, Rosin M, Smith G, Lim H, Mycyk T, Meng Q, Outcomes Comparison Of 5 Coated Cardiopulmonary Bypass Circuits Versus An Uncoated Control Group Of Patients Undergoing Cardiac Surgery, Perfusion, vol.24, no.5, s. 307–315, 2009.
- [33] KOCAKULAK, M., C. Koçum, R. Saber And H. Ayhan, S. Günaydın, T. Sarı And Y. Zorlutuna, N. Bingöl, Investigation Of Blood Compatibility Of Pnea Coated Extracorporeal Circuits, Bioactive And Compatible Polymers, vol.17, s.343-356, 2002.
- [34] HIROSHI Watanabe, Jun-ichi Hayashi, Hajime Ohzeki, Hisanaga Moro, Masaaki, Sugawara And Shoji Eguchi, Biocompatibility Of A Silicone-Coated Polypropylene Hollow Fiber Oxygenator In An In Vitro Model, Ann Thorac Surg, vol.67, s.1315-1319, 1999.
- [35] Dideco Ürün Kataloğu.
- [36] WRIGHT G. Blood Cell Trauma. In: Taylor Km, Eds. Cardiopulmonary Bypass: Principles And Management. London: Chapman And Hall; s.249-76, 1986.
- [37] BAIER Re, Dutton Rc., Initial Events In Interactions Of Blood With A Foreign Surface, J Biomed Mater Res, vol.3, s.191-206, 1969.
- [38] 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.

- [39] JING Zhou, Sheng Meng, Zhang Guo, Qiangguo Du, Wei Zhong, Phosphorylcholine-Modified Poly(Ethylene-Co-Vinyl Alcohol) Microporous Membranes With Improved Protein-Adsorption-Resistance Property, *Journal Of Membrane Science*, s:279–286, 2007.
- [40] GUNAYDIN Serdar, Clinical Significance Of Coated Extracorporeal Circuits: A Review Of Novel Technologies, *Perfusion*, vol.19; s.33, 2004.
- [41] AS THARA, Vy Andersen, V Videm, Te Mollnes, K Svennevig, Tn Hoel, Ae Fiane, Comparable Biocompatibility Of Phisio- And Bioline-Coated Cardiopulmonary Bypass Circuits Indicated By The Inflammatory Response, *Perfusion*, vol.25, no.1, s. 9-16, 2010.
- [42] SOMERA F. De, K. Francöisb, W. Van Oeverenc, J. Poelaertd, D. De Wolfe, T. Ebelsf, G. Van Nootenb, Phosphorylcholine Coating Of Extracorporeal Circuits Provides Natural Protection Against Blood Activation By The Material Surface, *European Journal Of Cardio-Thoracic Surgery*, vol.18, s. 602-606, 2000.
- [43] YASUHIKO Iwasaki, Yoko Tojo, Tomoyuki Kurosaki, Nobuo Nakabayashi, Reduced Adhesion Of Blood Cells To Biodegradable Polymers By Introducing Phosphorylcholine Moieties, *Wiley Periodicals*, s.164-169, 2002.
- [44] YASUHIKO Iwasaki, Asako Mikami, Kimio Kurita, Nobuhiko Yui, Kazuhiko Ishihara, Nobuo Nakabayashi, Reduction Of Surface-Induced Platelet Activation On Phospholipid Polymer, *John Wiley & Sons*, s.508-515, Inc., 1996.
- [45] JASMINE D. Patel, Yasuhiko Iwasaki, Kazuhiko Ishihara, James M. Anderson, Phospholipid Polymer Surfaces Reduce Bacteria And Leukocyte Adhesion Under Dynamic Flow Conditions, *Wiley Periodicals, Inc*, s.359-366, 2004.
- [46] HETTY T. Spijker, Rolf Bos, Henk J. Busscher, Theo G. Van Kooten, Wim Van Oeveren, Platelet Adhesion And Activation On A Shielded Plasma Gradient Prepared On Polyethylene, vol.23, s: 757–766, *Biomaterials*, 2002.

- [47] SÜDKAMP M ., U. Mehlhrn, M. Reza Raji, K. Hekmat, J. Easo, H.-J. Geissler, D. Sindhu, D. Sindhu, R. De Vivie, , Cardiopulmonary Bypass Copolymer , Thorac Cardio Surg, vol.50, s.5-10, 2002.
- [48] FEDERICO Pappalardo, Md, Patrizia Della Valle, Phd, Giuseppe Crescenzi, Md, Chiara Corno, Phd, Ms, Annalisa Franco, Md, Lucia Torracca, Md, Ottavio Alfieri, Md, Laura Galli, Phd, Alberto Zangrillo, Md, And Armando D'angelo, Md, Phosphorylcholine Coating May Limit Thrombin Formation During High-Risk Cardiac Surgery: A Randomized Controlled Trial, Ann Thorac Surg, s.81-886, 2006.
- [49] RANUCCI M, Pazzaglia A, Isgro G, Et Al. Closed, Phosphorylcholine- Coated Circuit And Reduction Of Systemic Heparinization For Cardiopulmonary Bypass: The Intraoperative Ecmo Concept. Int J Artif Organs, vol.25, s.875–881, 2002.
- [50] CAMPBELL Ej, O'byrne V, Stanford Pw, Et Al. Biocompatible Surfaces Using Methacryloylphosphorilcoline Laurylmethacrylate Copolymer, Asaio J, vol.40, s.853–857, 1994.
- [51] HARDY Jf, Perrault J, Tremblay N, Robitaille D, Blain R, Carrier M. The Stratification Of Cardiac Surgical Procedures According To Use Of Blood Products: A Retrospective Analysis Of 1480 Cases, Can J Anaesth, vol.38, s.511–517, 1991.