

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ
(PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ)

**KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN HASTALARIN
PERİKARDİYAL SIVISINDA İNTERLÖKİN 33 (IL33)
SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ömer GÖÇ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa GÖZ

ŞANLIURFA
2017

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ
(PERFÜZYON TEKNOLOJİSİ)

**KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN HASTALARIN
PERİKARDİYAL SIVISINDA İNTERLÖKİN 33 (IL33)
SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ömer GÖÇ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa GÖZ

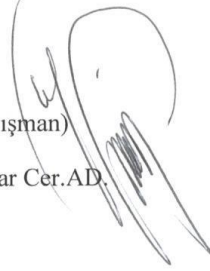
Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Kurulu (HÜBAK)
tarafından **16101** proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA
2017

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Enstitümüz Kalp Damar Cerrahisi Perfüzyon Teknolojisi öğrencisi Ömer GÖÇ'ün hazırladığı "**Kardiyak Cerrahi Geçiren Hastaların Perikardiyal Sıvısında Interlökin 33 (IL33) Seviyesinin Araştırılması**" konulu çalışma 26 / 05/2017 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Perfüzyon Teknolojisi Programında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mustafa GÖZ (Danışman)
Harran Ünv. Tıp Fak. Kalp Damar Cer.AD.
BAŞKAN



Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN Yrd. Doç. Dr. Aydemir KOÇARSLAN
Harran Ünv. Tıp Fak. Kalp Damar Cer.AD. Sütçü İmam Ünv. Tıp Fak. Kalp Damar Cer.AD.

ÜYE



ÜYE



ONAY


26/05/2017
Prof. Dr. Mustafa DENİZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitiminin her aşamasında bana yardımcı olan Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı değerli danışman hocam Doç. Dr.Mustafa GÖZ'e, tez çalışmalarım süresince bilgi ve desteğini esirgemeyen başta Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN ve Öğr. Gör. Reşat DİKME olmak üzere Yrd. Doç. Dr. İsmail KOYUNCU'ya, Öğr. Gör. Mahmut PADAK'a, Öğr. Gör. İbrahim BEKTAŐ'a ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Ömer GÖÇ

2017

İÇİNDEKİLER	SAYFA NO
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİL DİZİNİ	vi
TABLO DİZİNİ	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	viii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kardiyovasküler Sistem Anatomisi.....	3
2.1.1. Kalbin Kısımları.....	3
2.1.2. Kalp kası.....	6
2.1.3. Kalbin Damarları-Koroner Damarlar.....	6
2.1.4. Kalbin İletimi.....	7
2.2. Kalbin Katmanları.....	8
2.2.1. Perikardın Anatomisi.....	9
2.2.2. Perikardiyal Sıvı.....	11
2.2.3. Perikardın Fonksiyonu ve Fizyolojisi.....	12
2.3. Kardiyovasküler Hastalıklar ve Kardiyak Cerrahi.....	12
2.3.1. Dünyada Kardiyovasküler Hastalıkların Önemi.....	12
2.3.2. Kalp Cerrahisi.....	16
2.3.2.1. Kalp Cerrahisinin Tanımı.....	16
2.3.2.2. Kalp Cerrahisinin Tarihçesi.....	16
2.3.2.3. Kalp Cerrahisinin Türleri.....	18
2.3.2.4. Kardiyovasküler Cerrahi Gerektiren Hastalıklar.....	19
2.3.2.5. Kardiyovasküler Hastalıkların Cerrahi Tedavi Yöntemleri.....	23
2.4. Kardiyopulmoner Bypass: Prensipler ve Uygulama.....	26
2.4.1. KPB Devreleri.....	27
2.4.2. Sistemin kurulması.....	28
2.4.3. Devrelerin prime edilmesi.....	29
2.4.4. Pompaların konumlandırılması ve hatların düzenlenmesi.....	30
2.4.5. Kardiyopulmoner öncesi control.....	31
2.4.6. KPB'nin başlangıcı.....	32
2.4.7. Akışkan dengesi ve devre besleme hacmi.....	33
2.4.8. Ekstrakorporal kan akışı oluşturma.....	34
2.4.9. Vent ve Suction hatlarının yerleştirilmesi ve kullanılması.....	35
2.4.10. KPB sırasında izleme (monitörizasyon).....	35
2.4.11. Fizyolojik değişkenler.....	35
2.4.12. Devre değişkenleri.....	36
2.4.13. Kardiyovasküler izleme.....	38
2.4.14. Sistemik kan akımı ve perfüzyon basıncı.....	38

2.4.15. Etkili akış.....	38
2.4.16. Perfüzyon basıncı ve vasküler direnç.....	39
2.4.17. Sıcaklık izleme.....	40
2.4.18. İdrar hacmi ve böbrek fonksiyonu.....	41
2.5.Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Ekipman Monitörizasyonu.....	42
2.5.1. Oksijenatör işlevi.....	42
2.5.2. Kardiyoplejinin verilmesi.....	43
2.5.3. Devre alarmları.....	44
2.6. Post-KPB Etkinlikleri.....	44
2.7. İnterlökün-33 (IL 33).....	45
3. MATERYAL METOD.....	48
3.1. Çalışma yapılan hastalar (Hasta popülasyonu) ve Prosedürler.....	48
3.2. Perikardiyal sıvının eldesi.....	48
3.3. Çalışma için laboratuvarında kullanılan araç ve gereçler.....	48
3.4. Perikardiyal Sıvıda IL 33'ün Eliza İle Miktarının Tespiti.....	49
3.5. Testin çalışma prensibi.....	50
3.6. ELİZA kitinin çalışması için örneklerin toplanmasında ve saklanmasında dikkat edilen hususlar.....	51
3.7. Perikardiyal sıvı örneklerin çalışılması.....	51
3.8. Çalışma için gerekli önemli malzemeler.....	51
3.9. Çalışma öncesinde ELİZA kitinin hazırlanışı.....	51
3.10. Test kılavuzuna göre IL 33'ün ELİZA çalışma prosedürü.....	53
3.11. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü.....	53
3.12. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü.....	54
3.13. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü.....	54
3.14. İstatistiksel Analiz.....	54
4. BULGULAR.....	55
5. TARTIŞMA SONUÇ.....	59
6. KAYNAKLAR.....	59
7. ETİK KURUL RAPORU.....	70

ŞEKİL DİZİNİ

SAYFA NO

Şekil 1. Kardiyovasküler sistemin genel görünüşü.....	3
Şekil 2. Kalbin kısımları ve kanın akış yönü.....	5
Şekil 3. Kalp kapaklarının çalışma prensibi.....	5
Şekil 4. Koroner arter dağılımı.....	7
Şekil 5. Kalbin ileti sistemi.....	8
Şekil 6. Kalbin tabakaları.....	9
Şekil 7. Perikardın kısımları.....	10
Şekil 8. Perikard sıvısı.....	11
Şekil 9. Koroner arter hastalığı.....	20
Şekil 10. Koroner Arter Bypass Grefti.....	24
Şekil 11. Kardiyopulmoner bypass dolaşım diyagramı.....	28
Şekil 12. Vücut dışı dolaşım.....	31
Şekil 13. Human IL 33 kiti.....	52

TABLO ve GRAFİK DİZİNİ**SAYFA NO**

Tablo 1. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014.....	15
Tablo 2. Dolaşım sistemi hastalıklarından ölümlerin alt gruplara göre dağılımı,.....	15
Tablo 3. Konjenital kalp hastalıklarının doğumsal cinsiyet hâkimiyeti.....	22
Tablo 4. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması.....	23
Tablo 5. Yaş, koroner damar sayısı, IL 33, TAS, TOS ve OSİ arasında minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma sonuç tablosu.....	55
Tablo 6. Perikard ile Plazma IL 33, TAS, TOS ve OSİ arasında korelasyon tablosu.....	56
Tablo 7. Bypass yapılan koroner damar sayısı ile plazma ve perikard IL 33 arasındaki ilişki.....	57
Grafik 1. Perikard IL 33 ile plazma IL 33 düzeyi arasındaki korelasyon.....	58

SİMGELER ve KISALTMALAR

ASA: (American Society of Anesthesiologists) Amerikan Anestezistler Derneği

ASD: Atrial Septal Defekt

CPAP: (Continuous Positive Airway Pressure) Pozitif Havayolu Basıncı

ECC: (Extracorporeal Circulation) Ekstrakorporeal Sirkülasyon

FiO₂: (Fraction of Inspired Oxygen) İspirasyon Havasındaki Oksijen Yüzdesi

KABG: Koroner Arter Bypass Greft

KPB: Kardiyopulmoner Bypass

PaCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

PaO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

PEEP: (Positive End-Expiratory Pressure) Pozitif Ekspirasyon Sonu Basıncı

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı

VSD: Ventriküler Septal Defekt

SKA: Serebral Kan Akımı

DKDS: Düşük Kalp Debisi Sendromu

ACS: Akut Kroner Sendrom

CAD: Kroner Arter Hastalığı

HF: Kalp Yetmezliği

PDA: Patent Duktus Arteriosuz

Hgb: Hemoglobin

O₂: Oksijen

CO₂: Karbondioksit

Hct: Hemotokrit

CVP: Santral Venöz Katater

ACT: Etkinleştirilmiş Pıhtılaşma Zamanı

BSA: Vücut Yüzey Alanı

Ph: Asit - Baz Oranı

PO₂: Parsiyel Oksijen Basıncı

PCO₂: Parsiyel Karbondioksit Basıncı

EKG: Elektro Kardiyografi

ÖZET

KARDİYAK CERRAHI GEÇİREN HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVISINDA INTERLÖKİN 33 (IL33) SEVİYESİNİN ARAŞTIRILMASI

Ömer GÖÇ

Perfüzyon Teknolojisi, Yüksek Lisans Tezi

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) sanayileşmiş, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşen morbidite ve mortalite de birinci sırada yer almaktadır. KVH'nin artmasına bağlı olarak günümüzde hastalığın önlenmesi, teşhisi ve tedavisi ile ilgili çok önemli gelişmeler vardır. KVH'nin teşhis için kan ve kalp dokusunun yanı sıra perikardiyal sıvı (PS) kullanılabilir. Perikardiyal sıvı analizi; çeşitli perikardiyal ve kardiyovasküler hastalıklarda birçok patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasını sağlamaktadır. Perikardiyal sıvı, kan plazması ve serumda bulunan kardiyak markerleri kıyaslamak amacıyla yapılan birçok çalışmada PS içinde hastalıkla ilişkili markerlerden daha iyi sonuç alınmıştır. Son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklarda etkisi sebebiyle IL 33 üzerinde ciddi çalışmalar yapılmaya başlanmıştır. İnterlökin-33 (IL-1F11), güçlü biyolojik aktivitesi olan IL-1 α , IL-1 β , IL-18 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) gibi sitokinleri içeren IL-1 ailesinin tanımlanan 11. üyesidir. IL-1 ailesi üyelerinin enfeksiyöz, inflamatuvar veya immünolojik olaylara karşı konak yanıtını düzenledikleri bilinmektedir. IL 33; ST2 ile beraber kalpte doğal bağışıklığın sonucu olarak kalbi aşırı basınç yükü ve gerilmeye karşı koruyan bir yapıdır.

Yapılan bu çalışmada açık kalp cerrahisine alınan ve kardiyopulmoner bypass yöntemiyle ameliyat edilen 40 hastadan (28 E+12 K, yaş ort: 60.04) perikardiyal sıvı ve kan plazmasında IL 33 (Eliza yöntemiyle), TAS, TOS ve OSİ'ye bakılmıştır. Çalışma sonucuna göre; Perikard IL 33 ile plazma IL 33 korelasyonuna bakıldığında her ne kadar negatif bir korelasyon var ise de ($r=-0.340$ bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.121$, $p>0.05$). Plazma OSİ ile plazma TOS arasında ise pozitif bir korelasyon olup ($r=0.978$), aralarında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.00$, $p<0.01$). Perikard OSİ ile perikard TAS arasında negatif bir korelasyon olup ($r=-0.509$) bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.016$, $p<0.01$). Perikard OSİ ile perikard TOS arasında ise pozitif bir korelasyon olup ($r=0.722$), aralarında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.00$, $p<0.01$).

Anahtar Kelimeler: Kardiyak Cerrahi, Perikard, IL 33, Kardiyopulmoner Bypass, Oksidatif Stres, Antioksidan.

ABSTRACT
THE INVESTIGATION OF INTERLEUKIN 33 LEVEL
(IL 33) IN PERICARDIAL FLUID OF PATIENTS
UNDERGOING CARDIAC SURGERY

Ömer GÖÇ

PerfusionTecnology, Master's Thesis

Cardiovascular diseases (CVD) are also the leading cause of morbidity and mortality in industrialized, developed and developing countries. Today, due to the increase in CVD, there are very important developments in the prevention, diagnosis and treatment of the disease. Blood, heart tissue and pericardial fluid (PS) can be used for the diagnosis of CVD. Pericard fluid analysis; It provides understanding of many pathophysiological mechanisms in various pericardial and cardiovascular diseases. Many studies to compare cardiac markers in pericardial fluid, blood plasma and serum, pericardial fluid gave better results disease-associated markers. Recently, serious work has been done on IL-33 due to its effect on cardiovascular diseases. Interleukin-33 (IL-1F11) is the 11th member of the IL-1 family of cytokines including IL-1 α , IL-1 β , IL-18 and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) with potent biological activity. It is known that IL-1 family members regulate host response to infectious, inflammatory, or immunological events. IL 33; With ST2, the heart protects against extreme pressure stress and tension in the heart's natural immune outcome.

In this study, 40 patients (28 E + 12 K, mean age: 60.04) who underwent cardiopulmonary bypass and pericardial fluid and blood plasma IL 33 (Eliza method), TAS, TOS and OSI were evaluated. According to the study result; Although there was a negative correlation ($r = -0.340$, $p = 0.121$, $p > 0.05$), there was no significant correlation between pericardial IL 33 and plasma IL 33 correlations. There was a positive correlation between plasma OSI and plasma TOS ($r = 0.978$) and there was a significant correlation between them ($p = 0.00$, $p < 0.01$). There was a negative correlation between pericardial OSI and pericardial TAS ($r = -0.509$) and there was a significant correlation between these two parameters ($p = 0.016$, $p < 0.01$). There was a significant correlation between pericardial OSI and pericardial TOS($r=0,722$)($p=0,00$, $p<0,01$).

Keywords: Cardiac Surgery, Pericardial, IL 33, Cardiopulmonary Bypass, Oxidative Stress, Antioxidant.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Günümüzde Dünyada olan ölümler arasında kardiyovasküler hastalıklara (KVH) bağlı ölümler ilk sırada yer almaktadır. Özellikle sanayileşmiş ve gelişmiş ülkelerde KVH risk faktörlerine maruziyetin artmasına bağlı olarak KVH görülme sıklığı giderek artmaktadır.

“Küresel Kardiyovasküler Hastalık Yüğü Çalışması” na göre kardiyovasküler hastalıklar hem gelişmiş hem de gelişmekte olan ülkelerde artarken kardiyovasküler hastalıklardan ölümler gelişmiş ülkelerde azalma eğilimi göstermekte ve gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Bu artış dünya genelinde kadınlarda binde 78, erkeklerde 106 iken gelişmekte olan ülkelerde kadınlarda binde 107 ve erkeklerde binde 124’dür (1).

Kardiyovasküler hastalıkların artmasına bağlı olarak günümüzde kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi, teşhisi ve tedavisi ile ilgili çok önemli gelişmeler vardır. Teknolojideki gelişmelerle klinik çalışmalarında artmasıyla beraber KVH hastalığının tanısında birçok önemli parametreler keşfedilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklarda teşhis için kan ve kalp dokusunun yanı sıra perikardiyal sıvı (PS) kullanılabilir. Kardiyovasküler hastalıkların patofizyolojisinde kalp dokusuna en yakın yer olan perikardiyal sıvının incelenmesi önemli bilgiler vermektedir (2).

Perikard veya perikardiyum kapalı bir fibroseröz kese olup, dışta kollajen liflerinden oluşan fibröz tabaka ile iç kısımda mezotel hücrelerinden oluşan seröz membrandan meydana gelir. Dıştaki fibröz tabaka ve seröz membran pariyetal perikard olarak adlandırılmaktadır. Pariyetal perikardın seröz membranı katlanarak kalbin dış yüzünü örter. Seröz membranın epikardiyal yüzeyi örten bu kısmı visseral perikard olarak tanımlanmaktadır. İki perikard yaprağı arasında normalde mezotel hücreleri tarafından salgılanan 15-35 mL kadar sıvı bulunur. Bu sıvı, iki perikard yaprağı arasındaki sürtünmeyi minimize indirmektedir. Visseral perikardın normalde ve hastalık hallerinde perikardiyal sıvının kaynağı olduğuna inanılmaktadır. Sıvının protein içeriği plazmadan düşük albumin içeriği relatif olarak yüksektir. Perikard sıvısı içinde kayganlaştırıcı özelliği olan fosfolipidler ve elektrofizyolojik özellikleri olduğuna inanılan çok sayıda prostaglandinler bulunmaktadır (3).

Çeşitli kalp hastalıklarında bazı maddelerin PS konsantrasyonları pek çok patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasını sağlamaktadır. Örneğin Kalp yetersizliğinde atriyal natriüretik faktör ve brain natriüretik faktörün perikardiyal sıvıda yaklaşık 12 kat fazla bulunması bu faktörlerin kalp yetersizliğinde otokrin ya da parakrin bir faktör olarak

patofizyolojik bir rol oynadığını düşündürmektedir. Son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklarda etkisi sebebiyle IL 33 üzerinde ciddi çalışmalar yapılmaya başlanmıştır (4).

İnterlökin-33 (IL-1F11), güçlü biyolojik aktivitesi olan IL-1 α , IL-1 β , IL-18 ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) gibi sitokinleri içeren IL-1 ailesinin tanımlanan 11. üyesidir. IL-33 geni, ilk kez 2005 yılında IL-1 ailesi üyelerinin hesaplamalarından elde edilen bir veritabanı araştırması sonrası, Schmitz ve ark. tarafından tanımlanmıştır. IL-1 ailesi üyelerinin enfeksiyöz, inflamatuvar veya immünolojik olaylara karşı konak yanıtını düzenledikleri bilinmektedir. İnterlökin-33 mRNA mide, akciğer, SSS, kalp, sinovyum, tonsilla, deri ve tükürük bezleri gibi birçok dokuda tespit edilmiştir. Endotel hücreleri, düz kas hücreleri, kardiyomyositler, epitel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, adipositler, dendritik hücreler ve aktive makrofajlardan eksprese edilmektedir (5).

Yapılan bu çalışmamızın ana amacı; Plazma ve PS içine geçen IL 33'ün kardiyak cerrahi geçiren hastalardaki miktarının tespit edilmesi, plazma ile PS içindeki IL 33'ün karşılaştırılarak hastalığın patofizyolojisi anlaşılmasına katkı sağlanmasıdır. Bu amaçla açık kalp ameliyatı sırasında hastaların perikard sıvısının ve kanının kullanılması önemlidir.

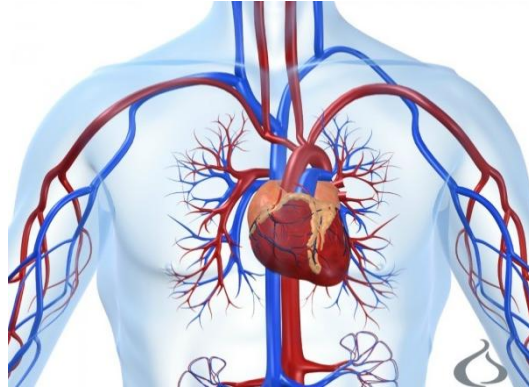
Daha önce hiçbir çalışma yapılmamış olan bu çalışmada IL 33'ün artış mekanizması bilinmemesi, perikardiyal sıvıda IL 33 çalışmasının olmaması ve IL 33/ST2 yolağıyla ilgili cevaplanmamış sorular bulunması bu çalışmanın önemini ortaya koymaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler Sistem Anatomisi

Kardiyovasküler sistem kanı vücuda pompalayan kalp ve kanın vücuda dağıldığı damarlardan oluşur. Kardiyovasküler sistemin merkezi olan kalp; düz kastan oluşmuştur. Kalp kasını oluşturan düz kas; çizgili kas yapısında olup, kalbe kendiliğinden kasılma özelliğine sahip kuvvetli bir pompa özelliği vermektedir (6). Temel görevi kanı tüm vücuda pompalamak olan kalbin; besinlerin, hormonlar ve enzimlerin vücudun gerekli bölgelerine taşınması, metabolizma faaliyetleri sonucunda oluşan artık ürünlerin de vücuttan uzaklaştırılması, vücut ısısının düzenlenmesi gibi önemli görevleri bulunmaktadır (Şekil 1). Göğüs boşluğunda mediastinum anteriora bulunan kalp akciğerlerle her iki taraftan sarılmıştır. Kalp önde sternum ve kostalarla, arkada özefagus, aorta descendens, ductus torasikus ve columna vertebralis, aşağıda diyafragma, üstte kalpten çıkan (aorta) ve kalbe giren büyükdamarlar (vena cava inferior, vena cava superior) ile komşuluk yapar. Kalp yatan bir kişide 5 -8, ayakta duran bir kişide 6 – 9 toraks omuru düzeyindedir. Erişkin bir kadında ortalama ağırlığı 230-280 gr olan kalp, erişkin bir erkek'te ise 280-340 g' dir (7). Atriyum ve ventriküllerden oluşmuş olan kalp sağ ve sol diye 2 bölüme ayrılmaktadır.

Şekil 1. Kardiyovasküler sistemin genel görünüşü



2.1.1. Kalbin Kısımları

Sağ Atriyum: Kalbin sağ tarafında bulunan sağ atriyal apendiks, sinus venosus ve sinoatriyal nod, koroner sinus açılımını, inter atriyal ileti yollarını içerir. Vena cavalardan gelen kan sağ atriyuma dökülmektedir. Sağ atriyumun ana görevi karbondioksitten zengin olan kanın sağ ventriküle transferidir. Kardiyovasküler hastalıklarda önemli yer tutan sağ

atriyum; atriyal aritmilerin kaynağını oluşturabilir, triküspid kapak darlığında ve yetmezliğinde normalinden daha fazla genişleyebilir, ayrıca konjenital defektlere ev sahipliği yapabilir (8).

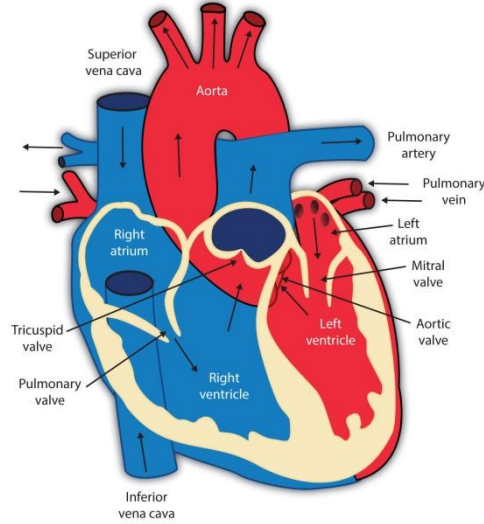
Sağ Ventrikül: Kalbin sağ tafının alt odacığını oluşturan sağ atriyum kalp apeksine kadar uzanarak kalbin ön yüzünün büyük büyük bir kısmını meydana getirmektedir. Sağ ventrikülün ana fonksiyonu sağ atriyumdan aldığı karbondioksitten zengin kanı pulmoner arter vasıtasıyla akciğerlere pompalamasıdır. Kardiyovasküler hastalıklarda önemli yere sahip olan sağ ventrikül pulmoner hipertansiyon ve darlıklarda hipertrofiye uğrayarak kardiyak kitleyi artırmakta, pulmoner artere gönderilen kanda yetersiz kalarak pompa yetmezliğine sebep olmakta, iskemik kalp hastalıklarında fonksiyon kaybına uğramakta ve ventriküler aritmilerin kaynağı olabilmektedir.

Pulmoner arter: Kalbin sağ tarafında sağ ventrikülün çıkış yolunda bulunan pulmoner arter; trakea ve özefagusun önünde, aortanın ise sol yanında yer almaktadır. Pulmoner arterin ana görevi sağ ventrikülden gelen karbondioksitten zengin olan kanın akciğerlere gönderilmesidir. Pulmoner arterde pulmoner kapak bulunmaktadır. Sağ ventrikülden aldığı kanı akciğerlere sağ ve sol ana branşlar vasıtasıyla dağıtır.

Sol Atriyum: Kalbin sol tarafında bulunan sol atriyum, kalpte pulmoner venlerin açılış bölgesini oluşturup akciğerlerden gelen oksijenlenmiş kana ev sahipliği yapmaktadır. Sağ atriyumda toplanan oksijenlenmiş kan daha sonrasında mitral kapak vasıtasıyla sol ventriküle akmaktadır. Atriyal fibrilasyonun oluşumunun en önemli kaynak bölgesini oluşturan sol atriyum özellikle mitral kapak hastalıklarında genişleyerek birçok semptomun oluşmasına neden olmaktadır.

Sol Ventrikül: Kalbin sol tarafının alt odacığını oluşturan sol ventrikül; sağ ventriküle göre kalbin posterolateral bölgesinde yer almaktadır. Sağ ventrikül ile birlikte kalbin apeksini oluşturan sol ventrikülün ana fonksiyonu; sol atriyumdan gelen oksijenlenmiş kanı aortaya pompalayarak kanın tüm vücuda dağıtır (Şekil 2).

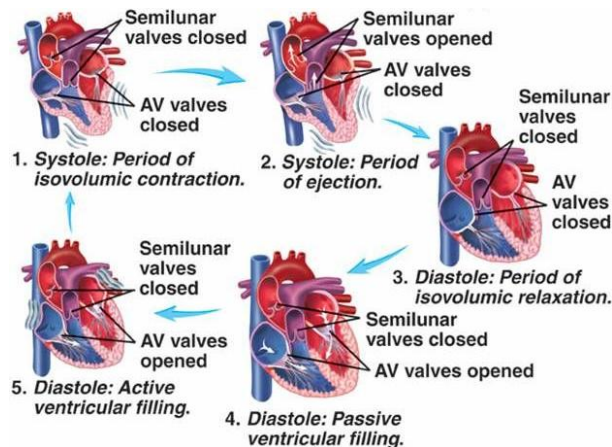
Şekil 2. Kalbin kısımları ve kanın akış yönü



Aorta: Vücudun en büyük damarı olan aort konum olarak son ventriküle bağlı olup sol ventrikülden pompalanan kanın tüm vücuda taşınmasını sağlayan ana arterdir. Trakea ve özefagusun önünde yer alan aort ön tarafta pulmoner arter ile komşudur. Yapısında aort kapağını barındıran aortun asendan, arkus ve desendan aort olmak üzere 3 kısmı vardır.

Kapaklar: Kalbin sağında- solunda atriyumlar ve ventriküller ile ventriküllere bağlı damarlar arasında kapaklar bulunur. Kalp kapakları kanın tek yönlü akmasını sağlayarak, bir bölgeden başka bölgeye kanın akışını ve geri kaçışını engeller (Şekil 3). Kalbin sistol ve diastol durumuna göre açılıp kapanan kapaklar bu şekilde kanı atriyum, ventrikül, pulmoner arter ve aortaya yönlendirir. Kapakların açılma ve kapanma işlevleri, kalpte bulunan basınç farkları ve kalpte bulunan bazı kaslar tarafından kontrol edilir. Kalpte triküspid kapak, pulmoner kapak, mitral kapak ve aort kapağı olmak üzere dört kapak bulunmaktadır.

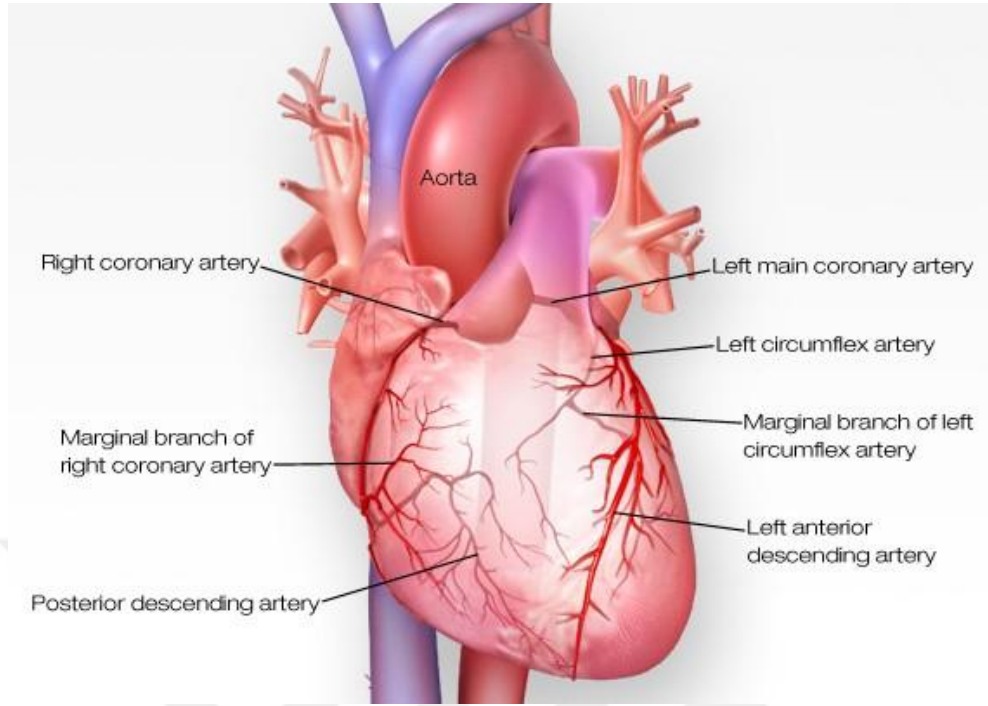
Şekil 3. Kalp kapaklarının çalışma prensibi



2.1.2. Kalp kası: Kalp kası, yalnızca kalpte bulunan özel dokudur. Hem düz hem de iskelet kası dokusuna benzer özelliklere sahip olan kalp kasının aynı zamanda hızlı-sürekli kasılmalar, hızlı iletme ve eşgüdümlü hareketle işlev görmesini sağlayan özelleşmiş özellikleri vardır. Hem güçlü hem de koordine kontraksiyonları mümkün kılan farklı kalp kası dokusu türleri vardır. Kardiyak kas, çizgilerle çevrilmiş diskler vasıtasıyla birbirine bağlanan şeritli kas lifleri ile karakterizedir ve membranlar elektrik sinyallerinin kolayca geçmesine izin vermek için uzmanlaşmıştır. Kalp kası hücrelerinde kontraktıl proteinlerin oluşması, lifler gerildiğinde daha güçlü kasılmalara izin verir ve böylece kalp pompasını daha verimli hale getirir. Kalbin duvarlarında bulunan bir çizgili kas türü olan kalp kası istemsiz olarak çalışmaktadır. İstemsiz olarak çalışan bu mekanizma kalbin iç uyarımı sayesinde gerçekleşmektedir. Sinoatriyal düğüm ve atrio-ventrikuler oluk iç uyarımı sağlayan önemli mekanizmalardır. Kalbin kasılma gücü ve atım hızı otonom sinir sistemi tarafından düzenlenmektedir. Sürekli olarak çalışan kalbin kas dokusu diğer dokulara oranla daha fazla enerjiye ve daha fazla oksijene ihtiyaç duymaktadır. Kalp kas hücrelerinde bulunan çekirdekler hücrenin ortasındadır. Kalp kası hücresi arasında interkale disk denilen diskler bulunmaktadır. Kalp kasının önemli özelliğinden birisi de fizyolojik olarak tetanosa (kramp) uğramamasıdır (9).

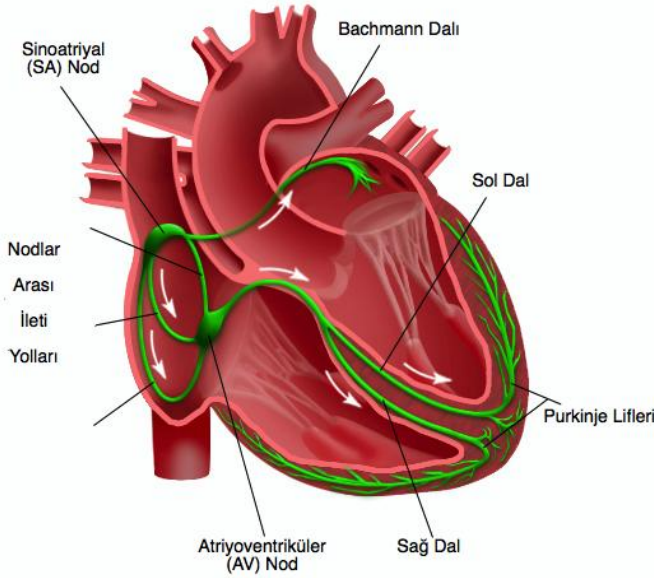
2.1.3. Kalbin Damarları-Koroner Damarlar: Vücudunuzdaki diğer organlar veya dokular gibi kalp kası, hayatta kalmak için oksijen açısından zengin kanlara ihtiyaç duyar. Kan koroner dolaşım olarak adlandırılan kendi vasküler sistemi ile kalbe sağlanır. Vücuda ana kan sağlayıcı olan aorta iki ana koroner kan damarına (sağ ve sol ana koroner arter) dallanır (Şekil 4). Bu koroner arterler, oksijen bakımından zengin kanı tüm kalp kasına besleyen küçük arterlere ayırılır. Sağ koroner arter (RCA) esas olarak kalbin sağ tarafına kan tedarik eder. Kalbin sağ tarafı daha küçüktür, çünkü kan sadece akciğerlere pompalanır. Sol ön inen artere (LAD) ve sirkumfleks (Cx) artere dallanan sol ana koroner arter (LMCA), kalbin sol tarafına kan tedarik eder. Kalbin sol tarafı daha büyüktür, çünkü kan, vücudun geri kalanına pompalanır.

Şekil 4. Koroner arter dağılımı



2.1.4. Kalbin İletimi: Merkezi ısıtma sisteminde bir güç kaynağına bağlı pompa, ısı kaynağı, boru ve radyatörlere ihtiyaç vardır. Pompanın çalışması için ayrıca elektriğe ihtiyacı vardır. İnsan kalbinin çalışması için bir güç kaynağına da benzer bir ihtiyacı vardır. Kalbin çalışması için ayrıca elektriğe ihtiyacı vardır. Neyse ki, elektrik ihtiyacı şebekeye bağlanmaya gerek yoktur. Kalp kendi elektriksel uyarılarını yaratıyor ve uyarıların aldığı rotayı özel bir iletim yoluyla kontrol edebiliyor. Bu yol 5 unsurdan oluşur: Sino-atriyal (SA) düğüm, Atriyo-ventriküler (AV) düğüm, his demeti, sağ ve sol his demet dalları ve Purkinje lifleri (Şekil 5). Kalpteki elektriksel uyarı sağ atriyum üzerinde bulunan ve kalbin doğal pili olarak bilinen (pacemaker) sinoatriyal düğümden (sinüs düğümü) başlar. Sinüs düğümünden çıkan uyarı sağ atriyum boyunca yayılarak atriyoventriküler düğümüne (AV düğümü) ulaşır. AV'ye ulaşan uyarı burada biraz yavaşlayarak His demetine ulaşır. His demetinden sonra uyarılar Purkinje liflerine yayılarak hızlanır. Purkinje lifleri miyokardın derinliklerine uyarıları götürerek elektriksel uyarıların kontraksiyona dönüşmesini sağlar. Kalbin iletim sistemi otonom sinir sisteminin sempatik ve parasempatik sinirlerin kontrolü altındadır (10).

Şekil 5. Kalbin ileti sistemi



2.2. Kalbin Katmanları

Kalp dıştan içe perikard, epikard, miyokard ve endokard olmak üzere üç farklı yapıdan meydana gelir.

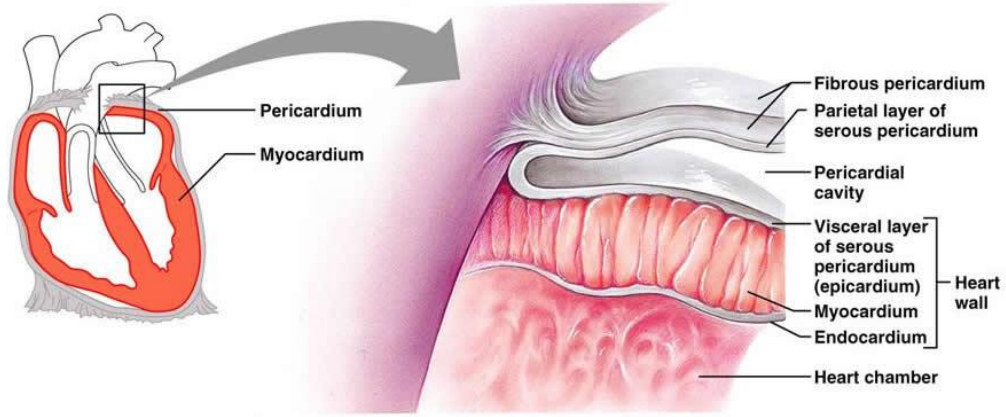
Perikard: Kalbin çevresini saran çift tabakalı, kese şeklindeki bir koruyucu yapıdır. Fibröz perikard denilen sert, fibröz bağ dokusundan meydana gelen dış tabaka ile seröz perikard denilen ince, basit skuamöz epitelden meydana gelen saydam bir iç tabakadan oluşur. Seröz perikard kendi içinde de paryetal ve visseral kısımlardan oluşur. Seröz perikardın iki tabakası da nemli, düz ve mezotel yapılıdır. Perikard boşluğu bu iki seröz tabakanın arasında bulunur ve yaklaşık olarak 15-50 ml perikard sıvısı içerir (Şekil 6).

Epikard: Dış tabaka olup, kalbi saran ince seröz membranın visseral yaprağından ibaret olan tek katlı mezotel hücre tabakasıdır. Bu tabaka kalbin kaygan dış yüzeyini oluşturur. Perikardın dış yüzeyinden boşluk ile ayrılmaktadır.

Miyokard: Kalbin orta tabakası olan bu yapı kardiyak kas hücrelerinden oluşur. Bu hücreler uzun, gergin ve dallanmış şekilli olup kasılmalara izin verecek yapıda bağlantılara sahiptirler.

Endokard: Kalbin iç tabakası olarak adlandırılmakta ve kalp kapakçıklarının tümünü saran tek sıralı yassı epitel dokudan oluşmaktadır. Bu kaygan yüzey kanın kalbin içinde en az sürtünme ile kolaylıkla hareket etmesine olanak sağlar (11).

Şekil 6. Kalbin tabakaları



İki atriyum ve iki ventrikülden oluşan kalbin, sağ atriyumuna vücudun farklı kısımlarından kalbe giren 3 ana ven açılır. Bunlar süperior vena cava, inferior vena cava ve koroner sinüstr. Sol atriyuma ise, aynı yapıda olan 4 adet pulmoner ven açılır. Sağ ventrikülden A. Pulmonalis, sol ventrikülden aort damarları çıkış yapmakta ve vücudun tüm dokularından dönen kan, sistemik dolaşımdan sağ atriyuma girmektedir. Sağ atriyumda bulunan önemli miktardaki kan, daha sonra sağ ventriküle geçer ve sağ ventrikülün kasılması ile beraber sağ ventriküldeki kan A. Pulmonalis yolu ile pulmoner akciğerlere aktarılır. Dört pulmoner ven aracılığıyla akciğerlerden dönen kan sol atriyuma ulaşır ve kan buradan da sol ventriküle geçer. Kanın aort yardımı ile vücudun bütün kısımlarına yayılması sol ventrikülün kasılması ile gerçekleştirilir (12).

2.2.1. Perikardın Anatomisi

Kalbin ve büyük damarların kök kısımlarının çevresini koni şeklinde saran bir yapıdır (Şekil 7). Perikardın visseral perikard ve pariyetal perikard olmak üzere iki katmanı vardır (13,14). Sternum ile 2.-6. kıkırdak kaburgalar arasında, 5.-8. torakal omurların ön kısmında orta mediastende bulunur. Sağda sternumun 1-1,5 cm kadar sağına uzanırken, solda ise 5. İnterkostal aralıkta orta hattın 7-9 cm soluna uzanmaktadır. Yan taraflar kıkırdak kaburgalar, plevra ve akciğerlerin ön kenarları ile çevrilidir.

Perikard aort kökünün yukarısında ortalama 6 cm üzerinde arkus aortaya, sinoatriyal nodun birkaç santimetre üzerinde vena kava süperior ile pulmoner venlere uzanarak bu damarların adventisyası ile birleşir. Vena kava inferiyora, süperior ve inferior pulmoner venlerin üzerinden geçerek ulaşır. Vena kava inferiyorun etrafında halka gibidir, fakat bu damarı sarmaz ve yine bu kısımda diyafragma yapışır. Sol atriyuma pulmoner venlerin

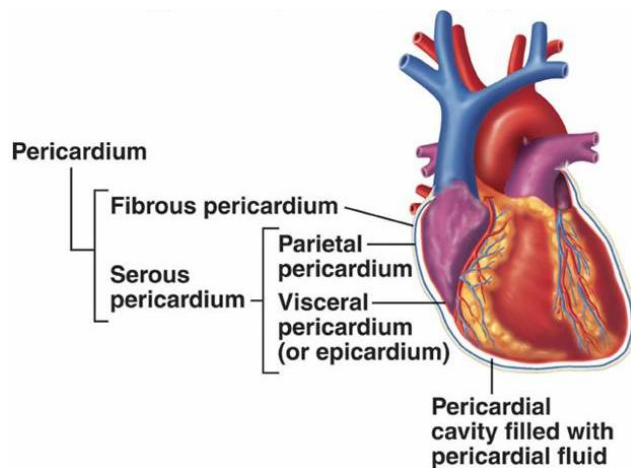
girdiği kısımda atriyoventriküler sulkusun üst tarafında yapışır. atriyum arka duvarı perikardın dışındadır.

Gevşek bir biçimde perikard mediasten içinde komşu dokulara ligamanlar yoluyla bağlanır. Taban bölümü diyafragmanın sentrum tendineum'una birleşmiştir. Önde göğüs kafesinin arka yüzüne ligamentum sternopericardiaca yoluyla bağlanır. Omurlara arka yüzünü bağlayan bağlara da ligamentum pericardacovertebrales denir. Bu bağlar solunum evresi ve vücudun postüründen bağımsız bir şekilde kalbin göğüs boşluğunda olabildiğince sabit kalmasını sağlar (15).

Visseral perikard kalbin epikard yüzeyine yapışık olup seröz bir membrandır (16). Visseral perikard büyük damarların çıktığı yerden geriye doğru kıvrılarak kesintiye uğramaksızın pariyetal perikardın iç yaprağını meydana getirmektedir (17-19). Kalbin yüzeyini örten bölümüne lamina visceralis veya epikardiyum denilirken, pariyetal perikardın iç yüzeyini örten kısmına da lamina parietalis adlandırılır. Perikardın dış tarafını meydana getiren pariyetal perikard fibröz bir dokudur. Bu doku visseral perikard ve pariyetal plevraya göre daha kalın bir zardır (20). Kalınlığı ortalama 0,8-2,5 mm olan pariyetal perikard, hem kollajen hem de elastin lifler içeren aselüler bir yapıdadır. Bu iki katman arasında perikard boşluğu bulunmaktadır (21,22).

Pariyetal perikard aşağıda diafragmanın santral tendonu ile kaynaşmaktadır. Yukarıda ise asendan aorta ve ana pulmoner arterlerin her yanını sarmış olup bu iki ana damarların arkasında, atriumlar, vena kava süperior ve üst pulmoner venlerin önünde olan ve transvers sinüs denilen bir boşluk meydana getirmektedir. Sol atrium ve dört pulmoner venin arkasında kalan ters U şeklindeki boşluğa ise oblik sinüs (Haller çıkmazı) denir (23, 24).

Şekil 7. Perikardın kısımları

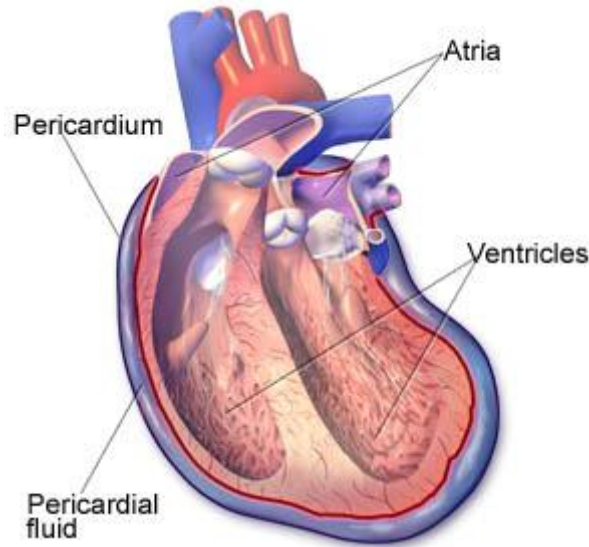


2.2.2. Perikardiyal Sıvı

Perikardiyal sıvı normalde 15-50 ml seröz sıvı olup, visseral perikard'dan salınıp pariyetal plevradan drene olmaktadır (Şekil 8). Bu sıvı kan plazmasının bir ultrafiltratıdır. Visseral perikardı meydana getiren mezotelyal hücrelerce yapılır, pariyetal ve visseral perikard tabakaları arasındaki perikardiyal kavitede toplanır (25,26). Bu sıvıdaki elektrolit içeriği plazmaya yakın, protein derişimi plazma protein derişiminden daha düşüktür. Ancak albümin, plazmada fazla miktarda bulunması ve transmembran geçişinin kolay olmasından dolayı perikardiyal sıvıda rölatif olarak fazladır (27,28). Visseral perikardın mezotel hücrelerinin yüzeyinde olan 1 mikron genişliğinde ve 3 mikron yüksekliğindeki mikroviller aracılığıyla perikard sıvısının miktarı ve iyon dengesi düzenlenir (13). Perikardiyal mayii, kalbin kasılmaları esnasında kayganlığı sağlayarak, perikard yapraklarının kolay hareketini sağlar. Sürtünmeyi en aza indirerek kalbin üzerindeki yerçekimi kuvvetlerinin eşit dağılmasını sağlayan perikardiyal mayii, ayrıca kalbin farklı boşluklarında transmural basıncının sabit kalmasını da sağlamaktadır (29,30).

Perikardın A. Mammaria interna'nın musculophrenic dalından beslenmesi sağlanır. Bronşiyal, özafagial ve üst frenik arterlerden de ince dallar alır. N. Vagus ve N. Phrenicus tarafından innervasyonu olur (31, 32).

Şekil 8. Perikard sıvısı



2.2.3. Perikardın Fonksiyonu ve Fizyolojisi

1. Perikardı bağlayan ligamanlar kalbin torsiyonunu ve yer değiştirmesini engelleyerek vücut pozisyonundaki değişiklikler esnasında aşırı hareket etmesini önler.
2. Perikard, kalbin etrafındaki yapılara yumuşak ve seröz bir kese ortamı sağlar. Kaygan perikardiyal mayii yardımıyla kalbin çalışması esnasında sürtünmeyi en aza indirir, içinde rahat hareket edebileceği bir ortam oluşturur.
3. Perikard miyokardın dayanaklılığını arttırarak kalbin üzerinde koruyucu bir rol oynamaktadır. Bazı çalışmalar, perikardı olmayan kalpte intrakardiyak basıncın 1 atmosfere çıkarılması ile miyokard rüptüre olurken; perikarı sağlam olan kalpte bu değerin 1.75 atmosfer olduğunu göstermiştir.
4. Perikard, sağ kalp boşlukları gibi ince duvarlı olan bölgeler için önemli olan aşırı dilatasyonu önler.
5. Hidrostatik basınçların dağılımını dengeler. Ventrikül sistolü esnasında intraperikardiyal basıncı düşürerek, atriumların kanla doluşu kolaylaştırır. Normal intraperikardiyal basınç +5 ile -5 cm H₂O arasında solunumla değişir.
6. Perikard mezotel hücrelerinden eikozanoidler ve prostoglandinler salgılanır. Böylece mezotel hücreleri miyosit yapısı, işlevi ve gen ekspresyonunu etkilemektedir.
7. Ventriküller arasındaki diyastolik coupling'i sağlayarak, ventriküllerin diyastolik doluş esnasında birbirleriyle etkileşmesine neden olmaktadır.
8. Akciğer, mediasten, özefagus, diafragma ve plevra gibi komşu organlardan enfeksiyonların kalbe yayılmasına karşı mekanik bir bariyer meydana getirir.
9. Oldukça iyi innerve olan perikard ayrıca mekanoreseptör, kemoreseptör ile frenik afferent sinirleri de taşımaktadır. Perikard veya epikardın veya her ikisinin irritasyonundan kaynaklandığı düşünölen reflekslerin oluşumunda ve perikarda ağrı uyarıların taşınmasında rol almaktadır (30-32).

2.3. Kardiyovasköler Hastalıklar ve Kardiyak Cerrahi

2.3.1. Dünyada Kardiyovasköler Hastalıkların Önemi

Günümüz dünyasında sanayileşme, lüks ve rahat yaşam, eğitim ve gelir düzeyinde yükselmeler olmasına rağmen beslenme alışkanlıkları ve hastalıklar açısından aynı şeyler

söylenememektedir. Hayat için her türlü imkanın gelişmesiyle bulaşıcı hastalıkların kontrolü sağlanabilirken, bulaşıcı olmayan ama hayat için ciddi anlamda tehlikeli olan kronik hastalıkların görülme sıklığında yukarı yönlü katlanan artışlar vardır. Hayat şartları ve imkanlarla yaşam süresi artmasına rağmen kronik hastalıklardan dolayı yaşam kalitesi düşük olmaktadır. Dünyamızda her yıl yaşamını kaybeden insanların yaklaşık % 60'ı kronik hastalıklardan ölmektedir. Ülkemizde 2000 yılında yapılan hesaplamalara göre bir yılda gerçekleşen 430.459 ölümün 305.467'si kronik hastalıklardan kaynaklanmıştır (33). Bu ölüm oranı kronik hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin tüm ölümlerin yaklaşık %71 olduğunu göstermektedir.

Bulaşıcı olmayan hastalıklarda hastalığın çok önemli bir kısmını kronik hastalıklar sınıfındaki kalp ve damar hastalıkları (kardiyovasküler hastalıklar) oluşturmaktadır (33). 20. Yüzyılın başlarından itibaren tüm dünyada belirgin şekilde artan kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkların önemli kısmını oluşturan (34, 35) koroner arter hastalıkları Türkiye ve diğer Dünya ülkelerinde orta ve ileri yaştaki bireylerde ciddi sorunlar oluşturmakta ve her yıl tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır (35, 36). 2010 yılında Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yayınlanan rapora göre kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde gerçekleşen morbidite ve mortalite de birinci sırada yer almaktadır (35, 37, 38). 65 yaş ve üstü kişilerde dünya genelinde yapılan başka bir araştırmaya göre bu kişilerde kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı %27 olup, bu oran ile tüm dünya genelinde gerçekleşen ölümlerin %48'inden sorumludur. Dünya genelinde yılda 17 milyon, Avrupa Birliği'nde ise yıllık 2 milyon insan yaşamını kardiyovasküler hastalıklara bağlı nedenlerden dolayı kaybetmektedir. Dünya üzerinde gerçekleşen tüm ölümlerin yaklaşık %30'unu kalp damar hastalıklarına bağlı ölümler oluşturmaktadır.

2008 verileri ve 2012 de yapılan araştırmalara göre ülkemizde kalp damar hastalıklarına bağlı ölümler 200 bin civarlarında olmakla beraber önümüzdeki birkaç yıl içerisinde bu sayının 400 bin dolayına yükseleceği tahmin edilmektedir (33-35).

Dünyamızda ilerlemiş ülkelerde azalma eğilimi gösteren kardiyovasküler hastalıklar maalesef gelişme safhasındaki ülkelerde artmaktadır. İlerlemiş ülkelerin bazılarında ise gerek var olan nüfusun yaşlanması gerekse insanların yaşam süresinin uzaması ile kardiyovasküler hastalıkların sayısında artış izlenmektedir. Bu durum kardiyovasküler hastalıkların giderek tüm toplum üzerinde ciddi bir yükün olması anlamına gelmektedir (35). Türkiye'de 1990

yılında başlayan ve kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığını konu alan ilişkin yapılmış en kapsamlı çalışma olan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı) araştırmasında ülkemizin bu alandaki tablosu çıkarılmıştır. Türk Kardiyoloji Derneği tarafından gerçekleştirilen TEKHARF çalışmasında çarpıcı sonuçlara ulaşılmıştır. Buna göre ülkemizde 65 yaş ve üzeri şahıslarda kardiyovasküler hastalıkların görülme oranı %28 iken, aynı çalışmadaki 10 yıllık izlem verilerine göre koroner arter hastalığından kaynaklı mortalite oranı erkeklerde binde 5,1, kadınlarda ise binde 3,3 olarak tespit edilmiştir. Avrupa ülkeleri ile Türkiye karşılaştırıldığında maalesef bu oranlar açısından ülkemiz en ön sırada yer almaktadır (39, 40).

Ülkemizde gerçekleştirilen aynı çalışmada 1990-2008 yılları arasındaki zaman diliminin araştırılmasıyla elde edilen verilere göre, 45-74 yaş arasındaki erkeklerde koroner kalp hastalığından kaynaklanan ölümler binde 7.64, kadınlarda ise 3.84 olarak çıkmıştır. Yine elde edilen bu oranlarla ülkemiz Avrupa'da en yüksek mortalite oranına sahip ülkeler arasına girmiştir (41). Ülkemizde ve dünya genelinde yüksek bir prevalansa sahip olan koroner kalp hastalıkları insanların çok önemli bir kesimini tehdit etmekte, etkilerinden dolayı da bu hastalığı yaşayan bireylerde olumsuz ve kalitesiz yaşam sürdürmektedir (36). Dünya genelinde bu kadar çok insanı etkileyen Kardiyovasküler hastalıkların ortaya çıkmasında çok çeşitli etmenler bulunmaktadır. Bu etmenler “düzeltilebilir risk faktörleri” ve “değiştirilemez etkenler” olarak ikiye ayrılabilir. Düzeltilebilir risk faktörleri içerisinde yaşam tarzı, sigara ve diğer tütün ürünleri, sağlıklı olmayan beslenme, kan basıncı ve kan şekeri yüksekliği, sedanter yaşam, obezite ve kan lipid düzeyinin yüksekliği bulunmaktadır. Değiştirilemez etkenler içerisinde ise yaş, cinsiyet, genetik etmenler, inflamatuvar faktörler, etnik etkenler ile homosistein, trombotik faktörler gibi yeni risk faktörler sayılabilmektedir (36, 38, 42). Kardiyovasküler hastalıklar yelpazesine; kalbin ve kan damarlarının tüm hastalıklarını içeren koroner arter hastalıkları, serebrovasküler hastalıklar, hipertansif hastalıklar, periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalıkları, konjenital kalp hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati ve aritmiler gibi hastalıklar girmektedir. Ülkemizde 2013-2014 yıllarında ölüm olaylarının tablosu tablo 1 de gösterilmektedir.

Tablo 1. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014.

	2013 ^(*)		2014	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Toplam	360.873	100,0	375.291	100,0
Dolaşım sistemi hastalıkları	143.084	39,6	151.696	40,4
İyi huylu ve kötü huylu tümörler (malign ve benign neoplazmlar)	76.534	21,2	77.587	20,7
Solunum sistemi hastalıkları	35.364	9,8	40.258	10,7
Endokrin (iç salgı bezi), beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar	20.095	5,6	19.288	5,1
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler	20.409	5,7	16.018	4,3
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	14.708	4,1	16.517	4,4
Diğer (enfeksiyon ve parazit hastalıkları, mental ve davranışsal bozukluklar, kas-iskelet sistemi ve bağ dokusunun hastalıkları vb.)	50.679	14,0	53.927	14,4

Oluşan kardiyovasküler hastalıkların bir kısmı; konjenital kalp hastalıklarına girerken bir kısmı ise edinsel kalp hastalıkları grubuna girmektedir. Çeşitli sebeplerden kaynaklanan kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde ilaç veya medikal tedavi cevap vermediğinde en son çare olarak cerrahi yöntemler kullanılmaktadır. İlaç veya medikal tedaviler daha çok tedaviye cevap veren, ilaç ve egzersiz programları, diyet uygulamaları ile kontrol altına alınabilen hastalara başarıyla uygulanmaktadır. Ancak ilaçla tedavi edilemeyen atriyel septal defekt (ASD), ventriküler septal defekt (VSD), kapak anomalileri, koroner kalp hastalıklarının endikasyonlu ve tıbbi tedaviye cevap vermeyen durumlarda cerrahi tedaviye başvurulmaktadır. Yapılan bu tedavilerin hepsinin ortak amacı hastalığın olumsuz etkilerini ortadan kaldırarak hasta olan kişilere kaliteli bir yaşam sağlayabilmek, onların yaşam süresini uzatabilmektir (36). Ülkemizde 2013-2014 yıllarında dolaşım sistemi hastalıklarından ölümlerin alt gruplara göre dağılımı tablo 2’de gösterilmektedir.

Tablo 2. Dolaşım sistemi hastalıklarından ölümlerin alt gruplara göre dağılımı, 2013-2014.

	2013 ^(*)		2014	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Dolaşım sistemi hastalıkları	143.084	100,0	151.696	100,0
İskemik kalp hastalığı	55.753	39,0	60.040	39,6
Serebro-vasküler hastalık	35.977	25,1	37.403	24,7
Diğer kalp hastalığı	25.293	17,7	28.445	18,8
Hipertansif hastalıklar	18.337	12,8	17.572	11,6
Diğer	7.724	5,4	8.236	5,4

2.3.2. Kalp Cerrahisi

2.3.2.1. Kalp Cerrahisinin Tanımı

İlaç veya medikal tedavinin sonuç vermediği hastalarda cerrahi girişim yapılmaktadır. Cerrahi girişim hastanın fizyolojik fonksiyonlarını değiştirebilecek “kontrollü travma” olarak kabul edilmektedir (43). Kardiyovasküler cerrahisi, pompa görevi üstlenen kalp ile bu pompaya bağlı damarlarda doğumsal veya daha sonradan bir sebepten dolayı oluşan yapısal ve işlevsel problemlerin veya bozuklukların giderilmesi/düzeltilmesi amacıyla uygulanan cerrahi girişimleri kapsamaktadır. Kardiyovasküler cerrahi içerisine koroner damarlarda oluşan tıkanmaların giderilerek kalbin kas tabaksının yeniden damarlanması, çeşitli sebeplerden oluşan kalp kapak problemlerinin onarım ya da değiştirilmesi, aort ve büyük damarlardaki problemlerin onarımı, atrium ve ventriküllerde olan defektlerin kapatılması, kalp tümörlerinin çıkarılması, acil durum oluşturan kalp travmalarına müdahale ile kalp nakli gibi durumlar girmektedir (44).

2.3.2.2. Kalp Cerrahisinin Tarihçesi

Geçmiş dönemlerde insanlar için kalp yaşamın ve duyguların merkezi kabul edilip, kutsal olarak değerlendirmeler sebebiyle her zaman korkulan ve bu sebeplerden dolayı özellikle cerrahisinden kaçınılan bir organ olarak kabul edilmiştir (45). 1896 yılında kesici alet ile kalbinden yaralanan bir asker Dr Ludwig Rehn tarafından ameliyat edilmiştir. Dr Ludwig Rehn bu askeri sol torakotomi yolu ile girişim yaparak ameliyat etmiş ve kesici aletin sağ ventrikülde yapmış olduğu 1,5cm’lik yırtığı üç dikiş atarak onarmayı başarmış ve bundan olayı kalbe ilk başarılı süturu koyan kişi olarak kabul edilmiştir. Daha sonra 1923 yılında muazzam bir gelişme olmuştur. Dr. Eliott Cuttler 12 yaşındaki bir kız çocuğuna kendi geliştirdiği valvulatom isimli özel bir bıçak ile mitral kapak ameliyatı yapmayı başarmıştır. Dr. Eliott Cuttler tarafından gerçekleştirilen bu ameliyat ilk kalp cerrahisi girişiminin öncülerinden olmuştur (36, 45, 46).

20 yüzyılda kardiyovasküler cerrahide devrim gerçekleşmiştir. Bu yüzyılda gerçekleşen gelişmeler modern kalp cerrahisini başlatmıştır. İnsanın kalp ve damarlarının dışından yapay ortamda kanın dolaşmasını sağlayan Ekstrakorporeal Sirkülasyonun (vücut dışı dolaşım) kliniğe girmesi ile kardiyovasküler cerrahide yeni bir sayfa açılmıştır. Bu teknikte hastanın damar sistemine bağlanan kanül ve hatlar vasıtasıyla kan damar dışından çıkarak hatlar içinde dolaşmakta ve tekrar geri dönmektedir. Bu sistemde kalp ve akciğer

devre dışı kalp yerine pompa ve oksijenatör kullanılmaktadır. Bu sistemin genel adı Extracorporeal circulation-ECC/kardiyopulmoner bypass-KPB olarak isimlendirilmiştir. Kullanılan bu sistemin gelişmesinde çok önemli iki buluşun yeri yadsınmaz derecededir. Vücut dışı dolaşımın kullanılmasını sağlayan iki ayrı buluştan birincisi kalp kateterizasyon tekniğinin keşfi, ikincisi ise kanın pıhtılaşmasını engelleyen heparinin keşfidir. Kalp kateterizasyon tekniğinin keşfi 1929'da Frossman tarafından, heparinin keşfi ise 1915'de bir tıp öğrencisi olan Jay McLean tarafından olmuştur. Kardiyovasküler cerrahi bu iki buluş sayesinde gelişerek imkansız gibi görülen bir çok ameliyatın başarı ile yapılmasını sağlamıştır. Açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesini kolaylaştıran başka önemli bir buluş ise kalbi durduran kardiyopleji solüsyonu olup bu konudaki çalışmalar 1950'lerde başlamıştır (36, 46).

Dünyada vücut dışı dolaşım yöntemini kullanarak ilk başarılı açık kalp cerrahisi 1953 yılında John H. Gibbon tarafından gerçekleştirilmiştir. Yaklaşık 22 yıl süren uzun ve zorlu bir araştırmanın ürünü olan ekstrakorporal dolaşım kardiyovasküler cerrahide yeni bir devir açmıştır. Daha sonrasında 1955 yılında Mayo Klinik'ten John Kirklin, John H. Gibbon tarafından üretilen pompa üzerinde çalışmalar yaparak yeni bir cihaz oluşturmuştur. John Kirklin tarafından tasarımı ve üretimi yapılan yeni kalp akciğer makinesine "Mayo-Gibbon-IBM" adı verilmiştir. Kalp-Akciğer makinası sayesinde hastalar üzerinde başarılı birçok açık kalp ameliyatı yapılmıştır (36, 46-48). İlk yapılan ameliyatlarda her ne kadar başarısız olsa da daha sonrasında çok ciddi başarılar elde edilmiştir.

Kardiyovasküler cerrahide koroner arterlere müdahale edilen koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı ise ilk Dr. Sabiston tarafından 1962 yılında yapılmıştır. Yapılan bu ameliyattan sonra hasta üçüncü günde hayatını kaybetmiştir (36). 1967 yılında Dr. Sones, Dr. Favaloro ve arkadaşları tarafından kardiyak anjiyografi sayesinde koroner ateroskleroz tespit edilen hastalara koroner arter bypass cerrahisi yapılmıştır (47, 49). Dünyadaki gelişmelerden biraz uzak olsa da ülkemizde kardiyovasküler cerrahisinin ilk adımları 1953 ve 1954 yıllarında atılmıştır. O yıllarda yapılan girişimler kapalı mitral komissürotomi ile başlamış ve bu başlangıcın öncülüğü Dr. Nihat Dorken ve Dr. Fahri Arel, Dr. Orhan Mumin ve Dr. Hilmi Akın tarafından yapılmıştır. Ülkemizde vücut dışı dolaşım yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen ilk açık kalp ameliyatı Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde 1960 yılında Dr. Mehmet Tekdoğan tarafından gerçekleştirilmiştir (47,48). Daha sonraki zamanlarda ise açık kalp cerrahisi ameliyatları seri halde Dr. Aydın Aytaç tarafından 1962 yılında yapılmıştır. Ülkemizde ilk defa yapay kapak replasmanı 1963 yılında Dr. Siyami Ersek ve arkadaşları

tarafından gerçekleştirilmiş olup, aynı ekip seri halde açık kalp ameliyatlarını yapmışlardır (47,48)

Türkiye’de ilk kez 1974 yılında koroner arter bypass greft ameliyatı ise Dr. Aytaç tarafından bir kadın hastaya yapılmıştır. Koroner arter bypass ameliyatlarının seri halde yapılması ise Dr. Beyazıt ve arkadaşları tarafından Yüksek İhtisas Hastanesi’nde olmuştur (36). Teknoloji, Tıp, Farmakoloji ve cerrahi tekniklerdeki ilerlemeler sayesinde ve buna ek olarak başarılı cerrah ve spesifik hemşirelik bakımı ile 1980’den sonra kardiyovasküler cerrahi dünya üzerinde birçok merkezde gerçekleştirilmeye başlanmış, günümüzde ise bir mikro cerrahi uygulamasına dönüşmüştür (45,49).

2.3.2.3. Kalp Cerrahisinin Türleri

Kardiyovasküler cerrahinin uygulanması yapılış yöntemine göre çeşitlere ayrılmaktadır. Kapak ameliyatları, doğumsal lezyon ve anomalilerin tamiri, koroner damar greftleri, aort anevrizmaları gibi birçok cerrahiye kapsayan kalp damar cerrahisi; kapalı kalp cerrahisi ve açık kalp cerrahisi olmak üzere iki şekilde uygulanmaktadır (36).

Kapalı Kalp Ameliyatı

Kapalı kalp ameliyatında vücut dışı dolaşım ve bu dolaşımı sağlayan kalp akciğer makinesi kullanmadan, kalp ve akciğer çalışırken kalp ve ilişkili damarlara cerrahi girişimde bulunmaktadır (43).

Açık Kalp Ameliyatı

Açık Kalp Ameliyatında ise sternum açılarak kalbin pompalama fonksiyonu akciğerin ise solunum fonksiyonu ameliyat süresince geçici olarak vücut dışında pompa ve oksijenatör tarafından geçici olarak sağlanmakta bu sırada ise cerrahi prosedür gerçekleştirilmektedir. Yapılan bu işlemin genel adı Kardiyopulmoner Bypass veya Ekstrakorporal Sirkülasyon olmaktadır. Açık kalp ameliyatlarında kalp kardiyopleji tarafından geçici olarak arrestte sokulmakta bu sırada ise cerrahi işlem yapılmaktadır. Durdurulmuş kalbe yapılan cerrahi sırasında miyokardın hasar görmemesi adına miyokardi koruma stratejileri uygulanmaktadır (36, 43).

Kardiyovasküler cerrahide yaşanan gelişmeler sayesinde özellikle konjenital kalp hastalıklarının çok büyük bir kısmında başarı sağlanmaktadır. Kullanılan kardiyopulmoner bypass ile birlikte hastanın soğutulmasını sağlayan hipotermi ve miyokardın korunmasını

sağlayan myokardiyal stratejiler, ayrıca ek olarak diğer tekniklerin kullanılması, cerrahiye yatkınlık ve anesteziye ilerlemeler ile yoğun bakımdaki iyileşmeler sayesinde başarı giderek artmaktadır. Bu başarının artmasında ayrıca hemşirelik bakımı, hasta izlemi, hasta ve aile eğitiminde olan iyi yönlü gelişmeler kardiyovasküler cerrahinin başarılı olmasına ciddi anlamda katkı yapmaktadır (36).

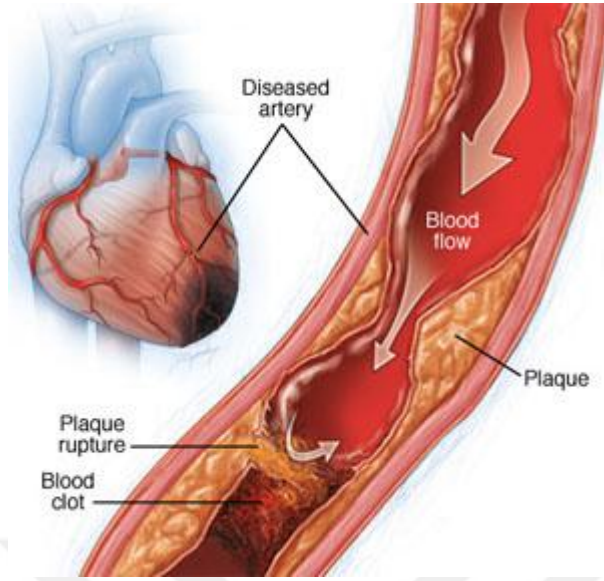
2.3.2.4. Kardiyovasküler Cerrahi Gerektiren Hastalıklar

Koroner Arter Hastalıkları:

Kendi içinde dolaşan ve pompalanan kandan faydalanmayan kalbin beslenmesi ancak koroner arterler tarafından olmaktadır. Bu damarlarda meydana gelen ve kalbin beslenmesinde problem oluşturan ilerleyici hastalık olan koroner arter hastalıkları tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklar içinde morbidite ve mortalitenin en büyük nedenini oluşturmaktadır. Koroner Kalp Hastalığının diğer farklı isimlendirmeleri ise İskemik Kalp Hastalığı ve Aterosklerotik Kalp Hastalığı şeklindedir. Koroner daralmaların en büyük sebepleri arasında ateroskleroz olup, bu durum kalbin ihtiyacı olan kan dolaşımının bozulmasına, yetersiz kalmasına ve sonuçta iskemi oluşmasına neden olmaktadır. İskemi oluştuğunda bir sonraki safhasında kararlı ve kararsız angina pectoris, miyokard infarktüsün ve ani ölüm olabilmektedir. (49-51). Hastalık sırasında gözlenen klinik sendromlar, kalpteki özellikle miyokard dokusundaki yeterli oksijen gereksinin azalması veya tamamen kesilmesi olup bu şekilde miyokardın perfüzyonun bozulmasıdır (50).

Koroner arter hastalığında birçok faktörler bulunmaktadır. Bu risk faktörleri içerisinde obezite, hipertansiyon, beslenme, kalıtım, çevre, yaş, cinsiyet, diyabet, aile öyküsü, sigara kullanımı, stres, hareketsiz yaşam, yüksek homosistein seviyeleri, lipid panelleri gibi birçok etmen sayılabilmektedir (43, 49). Örneğin aşağıda şekil 9 da plaktan dolayı oluşan koroner arter hastalığı gösterilmektedir.

Şekil 9. Koroner arter hastalığı



Kapak Hastalıkları:

Kalp içerisinde kanın akış yönünün oluşmasına katkı sağlayan kalp kapakları kanın akış yönünde açılmaktadır. Sağlıklı ve normal kalp kapakları bu yönde çalışarak akışın düzgün olmasını sağlamaktadır. Kalp kapakları olan mitral ve triküspit kapaklar atriyoventriküler kapak sınıfında olup sistol ve diyastol durumuna göre açılıp kapanırlar. Sistol sırasında kanın ventriküllerden atriuma çıkmasını engelleyen bu kapaklar diyastol sırasında açılarak kanın atriumlardan ventriküllere doğru akmasını sağlarlar. Diğer iki kapak olan akciğer ve aort kapağı ise kanın akciğere ve tüm vücuda dağılmasını sağlarlar. Sistol sırasında açık olan bu iki kapak diyastol sırasında kapanarak görevini icra ederler (51).

Kalpte bir veya daha fazla kapağın doğumsal veya sonradan edinsel olarak şekil ve görev anomalilerine kapak hastalıkları denilmektedir (52). Kalpte oluşan kapak hastalıkları, çeşitli hemodinamik fonksiyon bozukluğu sonucu oluşmaktadır. Kalp kapak hastalığı oluşan bir hasta ilk önce ilaçla tedavi edilir (53). Oluşan kalp kapak hastalıkları oluşumunda en önemli nedenler arasında romatizmal hastalıklar, bazı sendromlar (marfan), infektif olan endokarditler, yapısında oluşan kalsifikasyonlar, çeşitli sebeplerle oluşan travma ve bağ doku hastalıklar bulunmaktadır (51, 52). Kapaklarda oluşabilen en büyük problemler arasında darlık (stenoz) ve yetmezlik (regürjitasyon) bulunmaktadır (54). Darlık oluşan kapakta kanın ileriye yeterli olarak gidemez ve bu şekilde kanın akışı engellenmiş olur. Kapak yetmezliğinde ise kapak tam kapanmamakta olup kanın bir kısmı tekrar geriye kaçmaktadır (51).

Mitral Kapak Stenozu: Mitral kapağının dar olması anlamında kullanılmaktadır. Normal erişkin bir insanda mitral kapağın toplam alanı 4-6 cm²'dir. Mitral stenoz olduğunda diyastol sırasında kan sol atriyumdan sol ventriküle tamamen akmaz. Mitral stenozun oluşmasının nedenleri arasında birçok sebep bulunsa da en çok romatizmal ateş, artriyal miksoma, mitral halkada kalsiyum birikimi ve trombus sebebiyle böyle bir durum olmaktadır. Mitral stenoz durumunda cerrahi olarak kommissürotomi ve kapak değişimi yapılmaktadır (51,52).

Mitral Kapak Yetmezliği: Mitral kapağı oluşturan yaprakçıkların tam kapanamaması sonucu, sistolde sol ventrikülden sol atriya kanın geri kaçması olayıdır. Mitral kapak yetmezliğine aort kapağı hastalıkları, romatizmal kalp hastalıkları, miyokard enfarktüsünden sonra papiller kas rüptürü, mitral kapak prolapsusu, enfektif endokardit ve konjenital anomaliler (annülüsde dilatasyon) neden olabilmektedir. Mitral kapak yetmezliğinde cerrahi tedavi olarak mitral kapak değişimi ya da valvuloplasti yapılmaktadır (50,52).

Aort kapak stenozu: Kalpten çıkan en büyük damar olan aort kapak yaprakçıklarının çeşitli sebeplerden dolayı normal alanından daha daralmasıyla oluşan hastalıktır. Aortada darlık olduğunda sol ventrikülün pompaladığı kan aortaya ve dolayısıyla tüm vücuda rahat gönderilemez. Aort stenozunun ani kardiyak ölüm, anjina, senkop ve kalp yetmezliği gibi birçok belirtisi bulunmaktadır. Aort stenozunda cerrahi tedavi olarak aort kapak ameliyatı gerçekleştirilmektedir. (50-52).

Aort kapak yetmezliği: Sol ventrikülden aortaya pompalanan kanın bir kısmının geri gelerek sol ventriküle akması olayıdır. Aort kapak yetmezliğine aort kökü dilatasyonu, aort kapağı rüptürü, asenden aort anevrizması, romatoid artrit, kapak yaprakçıklarının anomalileri (kalsifik dejenerasyon, endokardit), romatizmal ateş, Marfan sendromu, sifiliz ve sistemik hipertansiyon neden olabilmektedir. Aort kapak yetmezliği cerrahi olarak tedavi edilebilmektir ve aort kapak değişimi yapılabilir (50-52).

Triküspit Darlığı: Sağ atriya gelen venöz kan sağ ventriküle geçerken triküspit kapaktan geçmektedir. Triküspit kapakta darlık olduğunda kanın geçişi rahat olmamaktadır. Triküspit kapak darlığı, diğer kapak hastalıkları olan aort, mitral kapağa göre daha az görülmektedir. Triküspit kapak darlığının oluşmasında konjenital anormallikler, tümör, romatizmal kalp hastalıkları, enfektif endokardit ve künt travmalar önemli yer kaplamaktadır. Triküspit kapak darlığının cerrahi tedavisinde kommissürotomi, valvuloplasti ya da kapak değişimi uygulanmaktadır (50-52).

Triküspit kapak yetmezliği: Sağ atriyum ile sağ ventrikül arasında bulunan triküspit kapakta yetmezlik durumu olduğunda sağ ventrikülün kanı pompalaması sonucunda kanın bir kısmı sağ ventrikülden sağ atriyuma geri dönmektedir. Triküspit kapak yetmezliğinin oluşmasında mitral darlık, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül dilatasyonu, travma, karsinoma, Marfan sendromu, konjenital anomaliler, bakteriyel endokardit, ve sağ ventriküle yerleştirilen piller önemli bir yer kaplamaktadır. Triküspit kapak yetmezliğinin cerrahi olarak tedavisinde annüloplasti, valvuloplasti veya triküspit kapak değişimi yapılmaktadır (50-52).

Konjenital Kalp Hastalıkları:

Gebelik sürecinde oluşan ve doğumla birlikte kendisini gösteren kalp ve damarlardaki defektlere bağlı olarak gelişmiş kalp hastalıklarının genel adıdır. hastalıklardır. Canlı doğumların yaklaşık % 1'inde doğumsal kalp hastalıkları görölür. Siyanotik ve asiyanotik olarak ikiye ayrılan konjenital kalp hastalıklarının önemli olanları arasında;

1. Fallot Tetralojisi
2. Büyük Arterlerin Transpozisyonu
3. Atriyal Septal Defekt (ASD)
4. Hipoplastik Sol Kalp Sendromu
5. Ventriküler Septal Defekt (VSD)
6. Aort Koartasyonu bulunmaktadır.

Konjenital kalp hastalıklarında cinsiyete göre fazla görülen hastalıklar tablo 3'te, siyanotik ve asiyanotik kalp hastalıklarının sınıflandırılması ise tablo 4'te gösterilmektedir.

Tablo 3. Konjenital kalp hastalıklarının doğumsal cinsiyet hakimiyeti

Erkek	Kız
Çift çıkışlı sağ ventrikül	Atriyal septal defekt
Hipoplastik sol kalp sendromu	Atriyoventriküler septal defekt
Büyük damar transpozisyonu	Patent duktus arteriyozus
Aort stenozu	
Pulmoner atrezi	
Triküspid atrezisi	
Aort koarktasyonu	

Tablo 4. Konjenital Kalp Hastalıklarının Sınıflandırılması

Asiyantotik Konjenital Kalp Hastalıkları	Siyanotik Konjenital Kalp Hastalıkları
Sol-Sağ Şanlı Ventriküler septal defekt Atriyal septal defekt Patent duktus arteriyozus	Pulmoner Kan Akımı Azalmış Fallot tetralojisi Pulmoner atrezi Triküspid atrezisi Pulmoner stenoz ve ventrikül septum defekti ile birlikte olan büyük arter transpozisyonu
Obstrüktif Lezyonlar Aort stenozu Aort koarktasyonu Pulmoner stenoz	Pulmoner Kan Akımı Artmış Büyük arter transpozisyonu Trunkus arteriyozus Tek ventrikül Total pulmoner venöz dönüş anomalisi

Kalpte oluşan tümörleri:

Primer ve sekonder olarak sınıflandırılan kalp tümörlerinin benign ve malign olanları vardır ve nadir görülürler. Kalbin benign tümörleri; miksomalar, fibroma, rhabdomyoma olup malign tümörleri ise anjiosarkom ve rhabdomyosarkomdur. Malign tümörlerin eksizyonu oldukça zor olup prognoz kötüdür (45,54).

Perikarditler:

Perikard yapraklarında ve perikard boşluğunda oluşan inflamatuvar değişikliklerdir. Akut ve kronik perikardit olarak sınıflanabilir. Enfeksiyona, metabolik patolojilere, tümörlere, kalp ameliyatlarına, travmaya, radyoterapiye, bazı immün hastalıklara, romatizmal hastalıklara bağlı olarak gelişebilir (43).

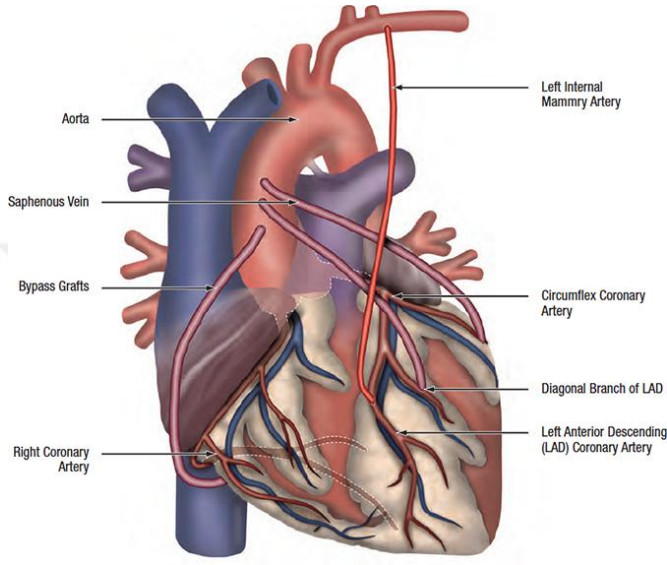
2.3.2.5. Kardiyovasküler Hastalıkların Cerrahi Tedavi Yöntemleri

Koroner Arter Bypass Grefti (KABG):

1950'li yıllarda başlayan Koroner Arter Bypass Grefti cerrahisi, çeşitli sebeplerden dolayı tıkanmış olan koroner arterin tıkalı olan bölgesinde greft ile bypass yapılarak daha önceden yeterli olarak kan dolaşımının olmadığı miyokard dokusunun tekrar kanlandırılmasıdır. Yapılan bu işlem için hastanın uygun damarlarından arter veya ven çıkarılmakta ayrıca protez greft kullanılmaktadır. Hastadan çıkarılmış olan uygun damar greftin bir ucu çıkan aortaya, diğer ucu ise koroner arterin tıkanmış olan bölgesinin distal kısmına anastomoz yapılarak o bölgedeki tıkanma veya darlık aşılır. (54 - 56).

Hastanın bacağından alınan safen ven grefti, kullanılan en yaygın grefttir. Safen venin dışında bypass için kullanılan damarlar arasında left internal mamarian arter (LIMA), right internal mamarian arter (RIMA), internal torasik arter (ITA), radial arter ve inferior epigastric arter bulunmaktadır (54-56). Bu damarlar kullanılarak şekil 10’da gösterildiği gibi anastomoz yapılabilmektedir.

Şekil 10. Koroner Arter Bypass Grefti



Geleneksel KABG; açık kalp ameliyatı tekniği ile median sternotomi insizyonu, kardiyopulmoner bypass, kardiyoplejik arrest, miyokardın korunması, greftin hazırlanması ve anastomoz işlemleri uygulanarak yapılmaktadır. KABG’in en büyük avantajı, hastanın ameliyattan sonraki yaşam süresi ve yaşam kalitesi, ilaç tedavisine oranla daha uzundur (50, 54, 56).

Kalbin Kapak Hastalıklarında Cerrahi Tedavi:

Kapak hastalıklarının tedavisi, kalp yetmezliğinin belirtilerini kontrol altına almak için farmakolojik tedavi ile hastalığın durumuna ve derecesine göre median sternotomi insizyonu ya da minimal invaziv insizyon ile kapağın değiştirilmesi ya da onarımı şeklinde olur (50, 52). Üç tip kapak onarımı vardır:

Annüloplasti: Kapak yetmezliklerinde genişlemiş annülüsün ya da kapak halkasının cerrahi olarak onarımıdır.

Valvuloplasti: Yırtılan kapak yaprakçıklarının dikilerek onarılmasıdır.

Komissürotomi (Valvotomi): Dar olan kapağın genişletilmesidir. Açık ve kapalı komissürotomi yapılabilir.

Kapak değiştirilmesi (Replasmanı): Kapak onarımı, cerrahi tedavi olarak yeterli olmadığı durumlarda kapak replasmanı uygulanabilir. Protez replasman için mekanik ya da biyolojik kapaklar kullanılabilir. Mekanik kapaklar; metal alaşımlar, pirolitik karbon, Dacron ve Teflon'dan yapılırlar ve sert kapatma mekanizmasına sahiptir. Bu nedenle tromboembolizasyon oranını azaltmak için antikoagülasyon gerektirir. Biyolojik kapaklar ise hayvan veya insan kalp dokusundan yapılır ve esnek kapatma mekanizmasına sahiptir. Düşük trombojenikliği nedeniyle biyolojik kapaklar, antikoagülasyon tedavisine karşı hastayı özgür bırakırlar (51-54).

Konjenital Kalp Hastalıklarında Cerrahi Tedavi:

Yetişkinlerde görülen konjenital kalp hastalıklarının en sık görüleni ASD'dir. 8mm'den küçük birçok ASD kendiliğinden kapanmaktadır. Kapanmayan hastalardaki en önemli semptom soldan sağa şant olmasıdır. Kronik soldan sağa şant, sağ ventrikül yetmezliğine, triküspit kapak yetmezliğine, atrial aritmilere, paradoksikal embolizasyona ve serebral apselere neden olabilir. İlerleyici pulmoner hipertansiyon ve hipoksi gelişebilir. Cerrahi tedavi, genellikle bu belirtiler görülmeden yapılmalıdır. Kardiyopulmoner bypass altında yama ile ya da perkütanöz olarak kapatıcı araçlarla kapatılabilir (45).

VSD, tüm kalp hastalıkları içinde %25-30 oranda görülen konjenital kalp hastalığıdır. VSD çapı 0.5 cm²'den küçük ise Küçük VSD, 0.5-1 cm² arası ise Orta VSD ve 1 cm²'den büyük ise Büyük VSD olarak tanımlanır. Küçük VSD'lerin %30-50'si ilk bir yıl içinde olmak üzere toplam %75-80'i kendiliğinden kapanır. Orta/büyük VSD'ler ise seyrek olarak kapanabilirler. Bununla birlikte küçülebilir ve klinik olarak önemsizleşebilirler. Küçük defektlerde aort kapak prolapsusu ve aort yetersizliği gibi özel durumlar dışında ameliyat endikasyonu yoktur. Orta ve büyük defektlerde ise açık kalp ameliyatı ile VSD primer sütür veya yama ile kapatılır (57).

Kalp Transplantasyonu: İlk kalp transplantasyonu 1905 yılında Chicago Üniversitesi'nde Alexis Carrel ve Charles Guthrie tarafından köpekten köpeğe yapılmış, ancak antikoagülan kullanılmadığı için kalp kapakçıkları içerisinde trombüs oluşup kalp durmuştur. 1964'de şempanzeden insana kalp nakli yapılmıştır. 1967 yılında Güney Afrika Capetawn'da Christian Barnard ve ekibince insandan insana ilk başarılı kalp nakli

gerçekleştirilmiştir. Hasta ameliyat sonrası onsekizinci günde, immünsüpresyona bağlı pnömoni nedeniyle kaybedilmiştir (43, 58). Kalp transplantasyonu, son dönem kalp yetmezliğinde diğer tedavi yöntemleri başarısız olduğunda son tedavi olarak düşünülür. Kalp transplantasyonunun en önemli sınırlayıcı faktörü, artan alıcı sayısına karşın donör bulunamamasıdır. Transplantasyonun amacı yaşam süresini ve kalitesini arttırmaktır (45, 54).

2.4. Kardiyopulmoner Bypass: Prensipler ve Uygulama

Total vücut perfüzyonu; kan akışını, ekstravasküler basınçları, intravasküler basınçları ve dolaşımdaki kan hacmini kontrol etme gibi hemodinamik parametreleri kapsar. Bu parametreler birbiriyle ilişkili olup halen tam olarak anlaşılammış durumlar olduğundan total vücut perfüzyonunu sağlayan, yöneten veya yorumlayan kişilere zor bir mücadele sunmaktadır (59). Her ne kadar uzun bir dönemdir kullanılıyor olsa da KPB halen birçok zorluğu bünyesinde barındırmaktadır. Zira temel olarak hastanın fizyolojik reaksiyonlarıyla ilişkili halen tam olarak anlaşılammayan birçok durum bulunmakta ve KPB sistemlerinin doğru yönetim yöntemleri hakkında tam bir netlik bulunmamaktadır. Bu klinik modalite her gün dünya çapında binlerce kez uygulanmaktadır. Günümüzde KPB'yi güvenli bir şekilde yürütmek için temel prensipler ve uygulamalar 50 yılı aşkın bir süredir deneysel olarak belirlenmeye ve rafine edilmeye çalışılmaktadır. Günümüze kadar bu konuda çok sayıda yayınlanmış literatür veya makale bulunmaktadır.

Profesyoneller tarafından bir çalışma ve uygulama alanı olarak icra edilen perfüzyon, son 50 yılı aşkın süredir ortaya çıkan bir alandır. 1950 ve 60'lı yıllarda hekimler ve fizyologlar hayvan araştırma laboratuvarında teknolojiyi de kullanarak KPB ile birçok deney gerçekleştirmişlerdir. O çağda kullanılan ekipmanların çoğu deney yapan kurum ve kişiler tarafından icat edilmiştir. O dönemde tek kullanımlık cihazlar çok bilinmemekte olduğundan KPB devre elemanı olarak daha çok parlatılmış paslanmaz çelik, cam, endüstriyel sınıf plastik ve kauçuk borular kullanılmıştır.

Galletti ve Brecher'in klasik metninde (60) belirtildiği üzere, "Kardiyopulmoner baypas, homeostaz mekanizmalarına öylesine müthiş bir saldırıdır ki; bu saldırı karşısında birkaç önemli parametrenin izlenmesi, yaşanabilir koşulların korunması için gereklidir." Temel fizyolojik işlevlerin ve KPB cihazı ile devre elemanlarının performansını izlemenin yanı sıra güvenli perfüzyon için; uygun teçhizatın seçimi, sistemin kurulması, prime yapılması (astarlanması), kontrol listelerinin tamamlanması, fazla perfüzyonun atılması, sistemik antikoagülasyonun başlatılması ve tersine çevrilmesi gereklidir.

KPB'nin yürütülmesi için ekip olarak birlikte çalışması gereken farklı disiplinlerden ve geçmişlerden gelen personele ihtiyaç vardır (61). Bu disiplinler içinde cerrahi, anesteziyoloji, perfüzyon ve hemşire bulunmakta olup; bunların arasında KPB sırasında bireysel olarak önem sıralaması yapmak doğru değildir. Herhangi bir ekip üyesinin faaliyetleri diğer ekip üyelerinin performansını etkileyebildiğinden dolayı, ekip içinde etkili bir iletişim başarılı sonuç için önemlidir. KPB ekibi aslında bir orkestranın üyelerine benzemektedir. Orkestra bir bütün olarak güzeldir. Orkestra içinde farklı bir ses veya ritm olduğu zaman kulak zevki bozulabileceği gibi KPB ekibi içinde farklı ve aykırı bir üye KPB sürecine zarar verebilir. Bu takım üyelerinin pratikte sağlık mesleği açısından farklı veya eşit olmayan eğitimleri olsa da KPB sırasında hepsi bir orkestranın birbirini tamamlayan ekip üyeleridir (62).

2.4.1. KPB Devreleri

Genel bakış ve ekipman seçimi

Perfüzyon devresini monte etmeden önce hastaya önerilen cerrahi prosedür ve hastanın geçmişiyle ilgili bilgiler hasta dosyasından alınır. Cerrahi ve hasta ihtiyaçlarına uygun olan ekipman seçilir. Devre, ticari kaynaklardan elde edilen tekrar kullanılabilir ekipman ve tek kullanımlık bileşenlerden oluşur. Çoğu yetişkin kardiyak cerrahi prosedür için devre standart hale getirilir, ancak pediatrik vakalar, çocuklar veya torasik aort cerrahisi gibi nadiren veya özel olarak uygulanan prosedürler için, devre genellikle hastanın boyutuna veya prosedüre özgü cerrahi ihtiyaçlara uyacak şekilde değiştirilir.

KPB için kullanılan disposable tek kullanımlık bileşenlerin steril olması ve ayrı ayrı paketlenmesi gerekmektedir. Paslanmaz çelik konektörler veya aspiratör uçları gibi tekrar kullanılabilir cihazlarında kullanıldıktan sonra uygun şekilde steril edilip paketlenmesi gerekmektedir. CPB konsolu veya ısı değiştirici gibi tekrar kullanılabilir ekipmanların her vakadan sonra temizlenmesi ve düzenli olarak planlanan koruyucu bakım ile iyi bir çalışma düzeninde tutulması çok önemlidir (63). Bu işlemlerin yanında hastane biyomedikal personeli veya ekipman üreticisi temsilcilerinin de cihazın bakım ve kalibrasyonlarını kontrol etme gibi önemli görevleri vardır. Bu şekilde cihazda olabilecek problemlerin önüne geçilmiş olunacak ve önleyici bakım işlemleri yapılmış olacaktır (64).

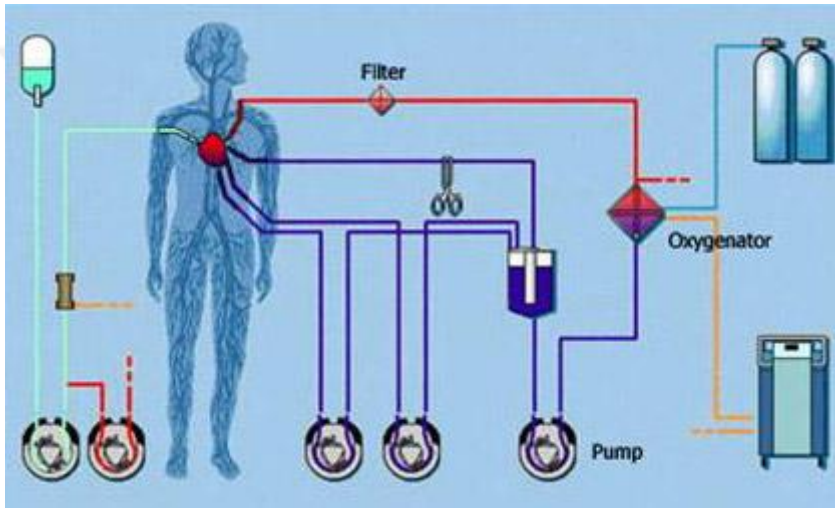
KPB Sistemi Bileşenleri:

1. Hatlar-Tubing Set
2. Rezervuar

3. Pompa
4. Isı Değiştirici
5. Oksijenatör
6. Devre Elemanları (Aspirasyon Elemanları, Filtreler, Tüp Set-Konnektör, Kardiyopleji Elemanları, Kanüller)

KPB sistemi bu bileşenlerin biraraya gelmesi ile temsili olarak aşağıdaki şekil 11’de olduğu gibi vücut dışı dolaşımı sağlamaktadır.

Şekil 11. Kardiyopulmoner bypass dolaşım diyagramı



2.4.2. Sistemin kurulması

Genellikle hasta hemşire ve anestezi personeli tarafından ameliyat için hazırlanırken, perfüzyonist ise steril ambalajın bütünlüğünü kontrol ettikten sonra KPB devresini kurar. Bazı hastanelerde, acil olarak KPB'ye ihtiyaç duyulması durumunda hali hazırda priming yapılmamış olan bir KPB devresi her zaman kullanıma açık tutulur. Bu amaçla hazırlanmış olan devrelerde, kanla temas eden yüzeylerin sterilitesini korumak için sistem üzerinde açık port kalmayacak şekilde kapaklarla (cap) kapalı tutulması ve güvenli bir yerde barındırılması önemlidir. Ayrıca bu şekilde önceden monte edilmiş devreler, kullanım süresi geçmeden düzenli olarak planlanan prosedürler için kullanılabilir (65).

Devre montajının tam dizilimi perfüzyonistler arasında değişse de zaman zaman acil devre montajını kolaylaştırmak ve tutarlı bir şekilde yapılmasını sağlamak için bir kurulum şemasının olması gereklidir. Bileşenler rutin olarak tüp set, oksijenatörü (integral venöz ve /

veya kardiyotomi rezervuarı olan veya olmayan, ısı değiştirici yuvası olan), arteryal filtre, santrifüj pompa kafası, kardiyopleji dağıtım seti, hemokonsantratör vb elemanları içerir. Seçilen bileşenler, en yaygın olarak kuruma özğü özelleştirilmiş tüp set takımında tedarik edilen ön kesimli steril tüplerle birleştirilir. Tüp set veya cihaz üreticisi daha hızlı bir montaj ve rahatlık için bazı bileşenleri önceden bağlantılı hale getirebilir. Montaj sırasında kesilmesi gereken tüpler için, kanla temas eden yüzeylerin muhtemel kirlenmesini önlemek için hortumun betadine batırıldıktan veya diğer antiseptik bir solüsyonla silinmesinden sonra steril makaslar veya bir neşter bıçağı kullanılmalıdır.

Bağlanan cihazlar CPB konsoluna monte edildikten sonra, ısı eşanjörü ve kardiyopleji nakil sistemindeki su kaynağının açılması ve yeterli akışı sağladığını doğrulamak için test edilmesi gerekir. Bu bileşenler daha sonra, kanla temas eden bölümlere su kaçaqları ve bütünlüğü açısından gözlemlenir. Kurulan sistem içindeki oda havasının çıkarılması için filtrelenmiş % 100 karbon dioksit ile kısa süreli olarak yıkanabilir. Bu teknik orijinal olarak arteryal filtrenin prime edilmesi için kullanılıyorsa da oksijenatörlerin ve tüp setlerin prime edilmesinden öncede avantajlıdır. Çünkü karbon dioksit oda havasındaki azottan yaklaşık 30 kat daha fazla çözünür olmasından dolayı sistem içerisinde azottan kaynaklanan embolinin önüne geçilmiş olunur. Oda havasının en verimli şekilde sistemden elemine edilip karbondioksit akışının düzgün sağlanması açısından tüp setlere takılacak olan klemlerin CPB sistemi içinde kanla temas eden bileşenler arasında akımı sağlayacak bir şekilde yerleştirilmesi gerekir.

2.4.3. Devrelerin prime edilmesi

Perfüzyon sistemi kurukduktan sonra CPB devresine (genellikle kardiyotomi veya venöz rezervuar yoluyla) dengeli elektrolit çözeltisi ve katkı maddeleri (kan ürünleri hariç) eklenir. Sistem içerisine eklenen prime solüsyon ön bypass (pre bypass) filtresinden (0,2 ila 5 m gözenek boyutu) geçirilir. Ön bypass filtresi; cerrahi alana yerleştirilen steril hortumun bir parçası olup arteriyel ve venöz hatlar arasında sıklıkla bir bağlantı noktası olarak konumlandırılmaktadır. Ön-bypass filtresi, çoğunlukla, kanüle girmeden hemen önce arteryal ve venöz hatları ayırır. Ön bypass filtresinin amacı, cihazların veya tüp setlerin imalatı veya montajından kaynaklanabilecek olası küçük kalıntıları temizlemektir (66).

Uygun bir devridaim (resirkülasyon) döneminden sonra yakalanan debris, parçacık veya emboli gibi yabancı enkazın devreye tekrar girmesini önlemek amacıyla pre bypass filtresi sistemden çıkarılır. Düşük hematokrit başlangıçlı hastalar veya bazı pediyatrik hastalar

için CPB hazırlama solüsyonunda banka kanları veya kan ürünleri kullanılabilir. Banka kanı ve kan ürünleri ilavesi ön-bypass filtresinin çıkarılmasından sonra yapılmalıdır. Kan ve kan ürünleri sisteme eklendikten sonra bu kanın sistem içinde daha önceden eklenmiş kristalloid solüsyon ve diğer ilaçlar gibi katkı maddesi ile yeterli miktarda karıştırılmasını sağlamak için sistem tekrar resirküle edilmeli-dolaştırılmalıdır. Bu karışımdan sonra sistem içerisindeki solüsyon artık prime solüsyon yerine perfüzet ismini alır. Yani kan ve kan ürünleri ile karışmamış olan sıvı prime solüsyon olarak isimlendirilirken, sistem içerisine kan ve kan ürünleri alınıp homojen bir solüsyon oluşturulursa buna perfüzet ismi verilir.

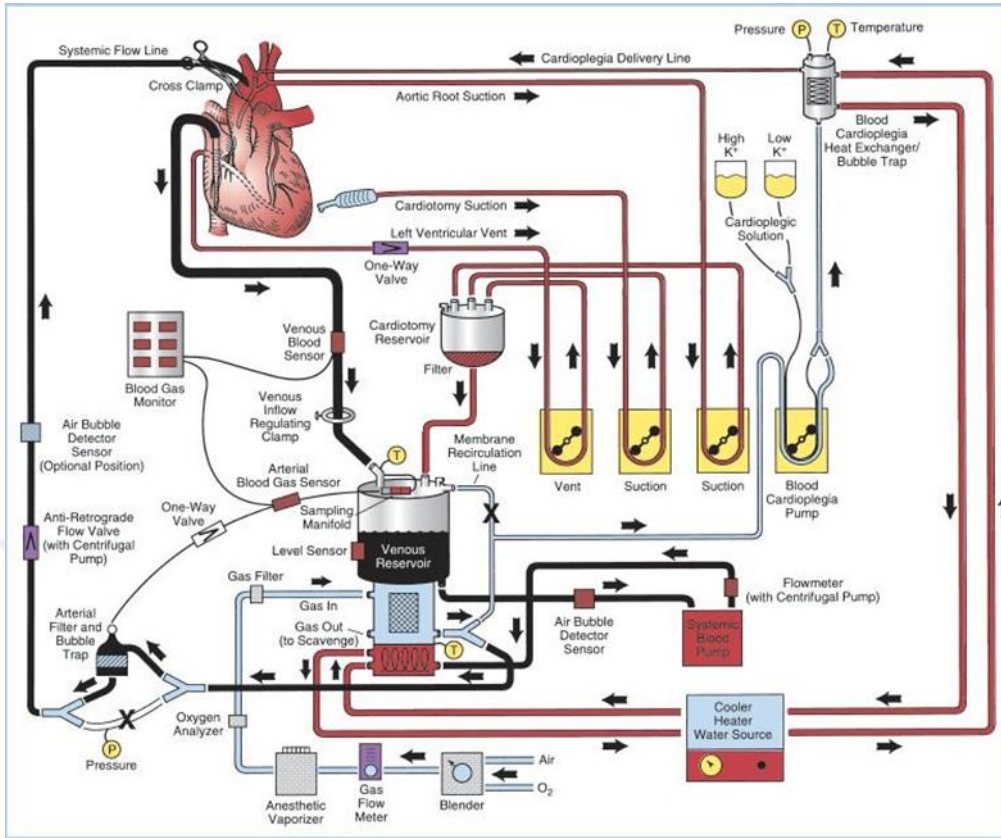
Perfüzetin tekrar dolaşımı, CPB sırasında beklenen akış ve basınçlarda devrenin bu solüsyona alışmasına izin vererek devrenin bütünlüğünü sağlar. Bu şekilde yapılan resirkülasyon aynı zamanda perfüzetin pH, PCO₂, PO₂ ve elektrolit kompozisyonunun ayarlanmasına izin verir.

2.4.4.Pompaların konumlandırılması ve hatların düzenlenmesi

Cerrah CPB'ye başlamaya hazır olduğunda, kalp-akciğer makine konsolu ameliyat masasının yakınına yerleştirilir. Bazı cerrahlar pompanın kendilerinin karşısına yerleştirilmesini, daha çok masaya paralel ve hastanın sol tarafında yer almasını tercih ederken, diğerleri pompayı hastanın sağ tarafında doğrudan primer cerrahın arkasına yerleştirmeyi tercih ederler. Odadaki diğer ekipmana veya kurumsal tercihlere bağlı olarak, pompa hastaya belli bir açıyla veya masanın dibinde yerleştirilebilir. Seçilen konum ne olursa olsun pompa bypass başlatılmadan önce gerekli kristalloid prime hacmini ve dengelenen hemodilüsyonu azaltmak için kanülasyon yerlerine yakın ve hat uzunluklarını en aza indirmek için mümkün olan en yakın yere yerleştirilmelidir.

Steril pompa hatları çoğunlukla perfüzyonistinin olduğu bölgeden steril cerrahi sahaya verilmektedir. Bunun için perfüzyonist steril bir elbise ve eldiven giymeli ve steril hatları ameliyat alanındaki personele iletmelidir. Cihazın konsol konumu ve hat düzenlemesi aynı zamanda kolay hat tanımlama ve görselleştirmeye izin vermelidir. Ayrıca hatların düzeni cerrahi personelin çalışmasına, hareket etmesine ve steriliteye engel olmamalı ve CPB hatlarının kink yapmasına-kıvrılmayacak şekilde konumlanmasına dikkat edilmelidir. Gerekli olması halinde CPB bileşeninin değiştirilmesi veya elle çalıştırılabilmesi için oksijenatör, venöz rezervuar ve sistemik kan pompası arasında yeterli uzunlukta hat uzunluğu sağlanmalıdır. Şekil 12'de vücut dışı dolaşım sırasında kullanılan hatların ve diğer bileşenlerin kanın sirkülasyonu sağlamadaki yönü gösterilmektedir.

Şekil 12. Vücut dışı dolaşım diagramı.



2.4.5. Kardiyopulmoner öncesi kontrol

Perfüzyon başlamadan önce primer perfüzyonist kanülasyondan öncesinde sistemin doğru kurulumunu ve fonksiyonu doğrulamak için pre bypass kontrol listesini tarayarak yapılan her adımı check eder (67). Kontrol listesi biçimleri ezberlenmiş, yazılı ve otomatik türleri içerir. Yazılı tip en yaygındır ve bir listeden sırayla kontrol edilen öğelerden oluşur. Yazılı tipte, bir dizi görev gerçekleştirildiğinde kontrol panel ögesindeki kutucuğa onaylandı işareti konulur. Yazılı yöntemde kontrol daha kolay olup görevin tamamlanma şansı yüksektir.

Genel kontrol listeleri, American Society of Extra-Corporeal Technology'nin (AmSECT) (68) tarafından yayınlanmış olsa da, pratikte kontrol listeleri en çok belirli hastane veya cerrah protokolleri için özelleştirilmiştir.

Bir kontrol listesinin bölümleri aşağıdaki ilgili maddeleri içermelidir:

1. Hasta ve uygulanacak prosedür;
2. CPB bileşenlerin sterilitesi;

3. Uygun pompa montajı ve işlevi;
4. Elektrik bağlantılarının yeterliliği;
5. Oksijenatörün ventilasyon gazı arzının yeterliliği;
6. CPB hatlarının düzenlenmesi ve bütünlüğü;
7. Kardiyoplejik çözeltinin bileşimi;
8. Alarmların test edilmesi ve devreye girmesi;
9. Monitör ve problemlerin kalibrasyonu ve doğru yerleştirilmesi;
10. Isı değiştiricinin su miktarı ve kontrolü;
11. Antikoagülasyonun doğrulanması;
12. Yedek sarf malzemelerinin ve ekipmanların mevcudiyeti.

2.4.6. KPB'nin başlangıcı

Hastanın perfüzyon devresine bağlantısı

Sistemik heparin verilmesinden ve hastanın antikoagüle edildiğinden emin olduktan sonra hastayla bağlantı yapılmadan önce prime solüsyonun veya perfüzyonun bir defa daha CPB devresinde sirküle olması sağlanır. Sistem içinde sirkülasyon sağlanırken perfüzyonist ve cerrah hatlara dokunulur ve herhangi bir görünür kabarcık veya aksi durum bulunmadığını doğrulamak için devreyi muayene eder. Kontrol sırasında bir problem yok ise devirdaim-pompa durdurulur. Daha sonra perfüzyonist CPB devresinde sistem bağlantı yerleri ile arteriyel ve venöz hatlar sıkıştırarak onları sabitler. Cerrah ise cerrahi sahadaki steril alana verilmiş olan CPB devresinin arteriyel / venöz devridaim halkasını böler. Arteriyel hat ile arteriyel kanül bağlantısı sırasında perfüzyonist pompayı çok az çalıştırarak arteriyel hattın sıvı akışına izin verir. Arteriyel hattın sıvı geçerken cerrah hava kalmayacak şekilde arteriyel kanüle bağlantı yaparak hava kabarcığı kontrolü yapar. Bu sırada pompa durdurulur. Arteriyel kanül ile arteriyel hat bağlantısı olduğu anda arteriyel kanül üzerindeki klemp kaldırılır. Bu sırada hastanın aortasından arteriyel hata doğru retrograd kan akımı (hastanın kanıyla geriye doğru kan akımı) olur. Kanüldeki geri akım durulduktan sonra, CPB arteriyel akım hattı ve arteriyel kanül arasında hava-konnektördeki lüerden çıkarılır. Perfüzyonistin yavaşça perfüzyon ilerletmesi, sistemli akış pompasını aktive ederek havasız bir bağlantıyı kolaylaştırır; Alternatif olarak, cerrah steril bir enjektör yardımıyla arter hattı ile kanülü birleştiren

konnektöre sıvı ekleyebilir. İkinci teknik kullanılıyorsa, hatların ters çevrilmesi riskini ortadan kaldırmak için arteriyel akış hattı tanımlanmalı ve venöz drenaj hattından ayırt edilmelidir.

2.4.7. Akışkan dengesi ve devre besleme hacmi

Hastanın sıvı dengesinin takip edilebilmesi için ameliyathaneye gelme zamanından itibaren verilen IV sıvılar, tahmini kan kaybı ve idrar çıkışının kontrol edilip kaydedilmesi gerekir. Hastanın tahmini kan hacmi ve hematokritini bilmek, CPB başladıktan sonra tahmini bir hematokrit hesaplamasına izin verir. Bu durum perfüzyonist ve anestezi uzmanına CPB için gerekli sıvı veya kan-kan ürünleri gereksinimlerini gösterecektir.

Prime solüsyon hacmini ve CPB başlangıcında ortaya çıkan hemodilüansı azaltmak için, retrograd otolog priming denilen bir teknik bulunmaktadır (69). Bu teknikte arteriyel hat ve arteriyel kanül bağlandıktan sonra ancak bypass'a başlamadan önce prime sıvısı, arteriyel filtredeki veya arteriyel örnekleme manifoldundaki bir stopcock vasıtasıyla arteriyel kanın kristaloid prime solüsyonunun yerini almasına izin verilir. Bu prosedür hastanın hemodinamiklerini dikkatle izlenerek hızlı bir şekilde başarılabilir. Bu şekilde yer değiştiren prime solüsyonu hacmi 200 ila 600 mL'dir.

Prime hacmini azaltmak için bir başka yöntem ise CPB'e tam başlamadan önce vakum yardımcı venöz drenaj sistemi kullanılarak hastanın kanı venöz hattından ilerleyip venöz rezervuara dökülürken arteriyel hat veya fitreden bir miktar prime solüsyonun başka bir torbaya alınmasını sağlamaktır. Yani hastadan sisteme kan alınırken yaklaşık aynı hacimdeki prime solüsyon öne doru hareket edecek ve arter hattından hastaya gidecektir. İşte bu hareket eden prime solüsyon tam hastaya gitmeden önce başka steril bir torbaya alınır ve bu şekilde hastaya gönderilmemiş olur. Bu yöntem yaklaşık 400 ila 500 mL prime solüsyonun sistemden alınmasını sağlayacaktır.

CPB başlamadan önce hastadan kan alınarak CPB sonrası hastaya tekrar verilmesi için vakum yardımcı venöz drenaj sistemi kullanılmaktadır. CPB'a tam başlamadan önce venöz hattın rezervuara takılan ucu rezervuardan ayrılır ve bu uç steril venöz kan torbasına takılır. Daha sonra venöz hattaki klemp kaldırılır ve vacuum venöz drenaj pompası yavaşça çalıştırılarak steril torbaya hastanın venöz kanı alınır. Bu işlemin oda ısısında ve hava almayacak şekilde yapılması gerekir. Venöz torbaya kan alınırken pompa yardımıyla aynı miktarda sıvı hastaya gönderilir. Bu teknik kullanıldığında, klemp tam kaldırılmadan venöz hat üzerinde tutulur. İşlem bittiğinde venöz hat tekrar klempenir ve venöz hattın ucu tekrar

venöz rezervuara takılır. Bu yaklaşım 400 ila 600 mL kanın daha sonradan hastaya kullanılmasını sağlar.

Vakum yardımcı venöz drenaj tekniğinde venöz drenaj yer çekimi veya sifon etkisine bağlı olmayıp, bunun yerine vakuma bağlı negatif basıncın venöz damara uygulanarak hastanın boşalması sağlanmaktadır. Sistemdeki veya devredeki prime solüsyonu azaltma tekniklerinin öngörülen sonucu, CPB sırasında daha yüksek bir hematokrit ve baypas sonrasında homolog kan verilmesi olasılığının azalmasıdır. Minimal şekilde CPB priming hacimleri kullanıldığında CPB'den sonra görülen hiperdinamik yanıtın azalması bildirilmiştir. Bu tekniklerin hepsi hastanın hemotokritine ve kan hacminde bağlıdır. Çünkü hastanın hemotokriti veya kan volümü düşük olduğunda bu teknikleri kullanmak hastaya zarar verebilir. Prime solüsyonun azaltılması veya hastadan kan alınması total perfuzatın azalmasına neden olacak ve venöz rezervuarda düşük bir seviyesi olarak ortaya çıkacaktır. Bu durum hedefe ulaşmakta başarısız ve olumsuz sonuçların olmasına neden olabilecektir.

2.4.8. Ekstrakorporal kan akışı oluşturma

Cerrahın talimatı üzerine, CPB, arteryel hat üzerindeki klemp / kelempler çıkarılarak ve sistemik pompa hız kontrolü etkinleştirilerek başlatılır. CPB sırasında santrifüj pompa kullanılıyorsa; arteryel hat üzerindeki klemp sökülmeden önce geriye (retrograd) akıştan kaçınmak için pompa hız kontrolü yeterli devir sayılarına yükseltilmelidir. Santrifugal pompada bu gibi geriye akış, genellikle aortik kanülasyon alanından (24) arteryel akış hattına hava girişi ile ilişkilidir.

Venöz hat klempini kaldırılmadan önce CPB'de sistemik pompa akışına başlama mantığı; bir pompanın arızalanması ihtimaline karşı hastanın CPB devresine aşırı şekilde boşalmasını önlemektir. Rezervuardaki perfüzyon hacmi azaldığında, venöz hat klempini kademeli olarak kaldırılarak hastanın boşalması ve pompa akımı kontrol edilir. Hastanın boşalmasında ve pompada problem yok ise kademeli olarak pompa hızı artırılarak perfüzyon başlatılır. Parsiyel veya total bypassa geçmek için cerrahın direktiflerine bağlıdır. Tam CPB akışı çoğu durumda 30 saniye içinde oluşturulabilir. Sistemik akım genellikle hasta vücut yüzey alanına (m^2 cinsinden) veya ağırlığa (kg cinsinden) endekslenir. Normotermik veya soğutma durumunda, genel kabul gören endeksler 2.2 ila 2.4 L / dak / m^2 veya 50 ila 65 mL / kg'dır. Pediatrik hastalarda veya yeniden ısınmanın sağlandığı yetişkin hastalarda sıklıkla daha yüksek endeksler kullanılır. Hasta hipotermik olduğunda, bu endeksler oksijen tüketiminin azalması nedeniyle hipotermi derecesine göre orantılı olarak azaltılabilir.

2.4.9. Vent ve Suction hatlarının yerleştirilmesi ve kullanılması

Vent ve Suction hatlarının yerleştirilmesi ve kullanılması perfüzyon devrelerinde önemli bir husustur. Tüm ventleri ve suctionları kullanımdan önce emme etkisini doğrulamak için ucunun ameliyat sahasında bir tuzlu su veya kan havuzuna kısaca batırarak test edilmesi gerekir. Bunu yaparken hemolizise neden olabilecek aşırı negatif basınçlardan kaçınmak önemlidir. Bu durum vent hattındaki tek yönlü negatif basınç tahliye valfi kullanılarak başarılabilir. Operasyon alanındaki personel ve perfüzyonist bu tür valflerin doğru yerleştirilmesi için akış yönünü doğrulamalıdır. Basıncı rahatlatmak için bazen küçük bir iğne bu hatlara yerleştirilir; İğnenin bu hatların uygun yerine yerleştirilmesi son derece önemlidir.

İdeal olarak, ameliyat masasındaki personel tarafından Vent ve Suction hattında iğne ile delikler açılırken perfüzyonist haberdar edilmeli ve cerraha kullanım için ihtiyaç duyulduğunda bunu bildirmelidir. CPB rezervuarına geri dönüş kanının önemli bir kısmı vent ve suction hattı aracılığıyla olduğundan bu hatların kesilmesi ve / veya uzaklaştırılması da perfüzyoniste bildirilmelidir. Çünkü bu hatların kaldırılması CPB rezervuar perfuzat seviyesinde ani bir azalmaya neden olabilir.

2.4.10.KPB sırasında izleme (Monitörizasyon)

2.4.11. Fizyolojik değişkenler

CPB devresi ve hastanın dolaşımı baypas sırasında birbirinin devamı olduğundan, yeterli perfüzyon ve organ yaşayabilirliğini korumak için perfüzyon devre elemanlarının performansı ve hasta sürekli izlenmeli ve buna göre yönetilmelidir. Kirklin ve Barratt-Boyes tarafından (70) hasta yanıtı dikkate alınarak ekstrakorporal dolaşım altındaki hastanın fizyolojik değişkenleri ile sistem değişkenleri arasındaki farklar belirlenmiştir. Sistem değişkenleri arasında: toplam sistemik kan akışı; giriş basınç dalgalanmaları; sistemik venöz basınç; Hematokrit ve prime sıvısının bileşimi; Arteryal kan oksijen, karbon dioksit ve azot seviyeleri, perfüzatın ve hastanın sıcaklığı gibi parametreler. Hastanın dış kontrol tarafından belirlenen fizyolojik değişkenleri arasında ise; sistemik vasküler direnç; toplam vücut oksijen tüketimi; Karışık venöz kan oksijen seviyeleri; Laktik asidemi ve pH; bölgesel ve organ kan akımı ve organ fonksiyonu bulunmaktadır.

KPB sırasında fizyolojik fonksiyonun izlenmesi prensip olarak CPB'siz benzer büyüklükteki cerrahi işlemler için normal intraoperatif izleme uygulamalarından pek farklı değildir. CPB, toplam operasyon aralığının sadece bir bölümünü kapladığı için, CPB

gerektiren cerrahi prosedürler için hastaların yönetimi, tüm anestezi prosedürleriyle ilişkili rutin gözlemlere ek olarak hastanın durumuna uygun fizyolojik izlemeleri içermelidir. Örneğin, sol ventrikül anevrizmotomisi ile ikinci aortokoroner baypas ameliyatı geçiren bir hastanın CPB öncesi ve sonrası seyri, pediatrik hastalarda atriyal septal defektin kapatılmasından daha komplektir. Buna göre, fizyolojik izleme yapılırken asıl yoğunluğun, hastanın durumuna, usul gereksinimlerine ve beklenen sorunlara dayalı olması gerekir.

Pratik açıdan, perfüzyonist ve anestezi, hasta kan basıncılarını (merkezi venöz basınç (CVP), pulmoner arter basıncı, sol atriyal basınç vb) ve miyokard dahil tüm sıcaklıkları, elektrokardiyogramı ve eğer kullanılıyorsa elektroensefalografiyi (EEG) izlemelidir (EKG). Hem perfüzyonist hemde anestezi tarafından beklenmedik bir durum gözlemlendiği zaman gerekli uyarıların yapılması gerekmektedir. Örneğin, yavaş fakat düzenli geniş QRS dalga biçimi ile ortaya çıkan kardiyak elektriksel aktivitenin gelişimi, miyokardın yeniden ısınmaya başladığını, yetersiz kardiyopleji olduğunu ve başka bir kardiyoplejik infüzyona ihtiyaç olduğunu gösterebilir. CPB sırasında idrar çıkışı, yeterli perfüzyonun göreceli bir göstergesi olarak baypas sırasında periyodik olarak izlenmelidir. Kan pıhtılaşma durumu ise CPB boyunca izlenir. ACT koagülasyon testi önceki test sonuçlarına, hasta sıcaklığına veya geçen süreye bağlı olarak periyodik olarak tekrarlanır. Hastanın nöromüsküler blokajı veya anestezi derinliği daha az spesifik bir değerlendirme yapılmalıdır. Mix SvO₂ düşüklüğü veya hasta hareketi ek anestezi ilaçları gerektiğini gösterebilir.

2.4.12. Devre değişkenleri

Perfüzyonist tarafından sürekli olarak izlenmesi gereken devre parametreleri arasında kalibre edilmiş roller pompa veya santrifugal pompanın sağlamış olduğu sistemik kan akışının elektronik flowmetre ile ölçülmesidir. CPB devresindeki Venöz kan drenajı, rezervuardaki perfüzyat hacmi izlenerek dolaylı olarak değerlendirilir. Perfüzyonist bu kan hacminin artıp artmadığını (venöz veya diğer kan dolaşımının sistemik kan akışını artırdığını gösterir), azalıp azalmadığını (ters bir durum olduğunu gösterir) veya nispeten stabil olup olmadığını bilmelidir. Tehlikeli olarak düşük bir hacim durumu oluşmadan önce, sistemik kan akışındaki uygun değişikliklerin zamanında yapılabilmesi için, rezervuar hacminin yükselme veya düşme oranının farkına varılması gerekir. Normalde venöz rezervuar hacminin en az sistemik kan akımının (L/dk) % 25'ine eşit olması gerekir (71). Cihaz üreticileri tarafından tavsiye edilen havanın hastaya gitmesini önlemek ve güvenli çalışma hacmi için minimum kan seviyeleri ile ilgili uyarılar dikkate alınmalıdır.

Perfüzyonistin CPB sırasında sadece CPB devre fonksiyonu ve monitörize edilen hasta parametrelerini izlemesi yetmez. Aynı zamanda cerrahi alan ve anesteziadaki faaliyet ve personel hareketlerini de izlemesi gerekmektedir. Bu durum hem cerrahinin hangi aşamada olduğunu ortaya çıkartır hemde CPB işlevleri ve monitörizasyonun operasyon odasındaki diğer personelin faaliyetleri sürekli olarak işbirliği içerisinde değerlendirilmesinde yararlıdır. CPB yönetimi sırasında ortamdaki havadan uzaklaşmalar hasta yönetiminde kesintilere ve hatalara neden olabilir. Bu bağlamda, perfüzyonistin CPB'nin kullanıldığı her durumda "meraklı ve şüpheli" bir tavır takınması önerilir.

Perfüzyonist, değişen hasta sıcaklığı ve kan gazı sonuçlarına göre oksijenatöre gaz akışını ve kompozisyonunu ayarlar. Bu gaz akışı, ayarlanabilir üst ve alt alarm ayarlarına sahip olan bir hat içi akış ölçer ve oksijen monitörü tarafından izlenir. Eğer kullanılıyorsa inhalasyon anesteziyelerinin oksijenatöre gidiş ve çıkış miktarı kontrol edilmeli, bu durum oksijenatöre giden diğer gazları etkilememeli ve emboli oluşturmamalıdır (72). Sistemik arter hattı üzerindeki basınç transdüserleri gibi bileşenlerin hat kinklerine ve arteriyel kanüldeki malpozisyona sebep olmamalıdır. Bazı CPB konsollarında, önceden belirlenmiş bir hat basıncı aşıldığında pompaları durduran sistemler bulunmaktadır. Oksijenatör girişindeki (premembrane) ve çıkışındaki (postmembrane) kan basıncının ölçümü ile oksijenatördeki basınç düşüşü hesaplanır. Basınç düşüşünün belli bir seviyede olması gerekir. Bu basınç göstergesi bize oksijenatörün etkinliği-yetmezliği konusunda bilgi verebilmektedir.

Hastanın soğutma ve ısıtma oranlarını kontrol etmek, perfüzyonistin arteriyel kan, venöz kan, oksijenatör ve kardiyoplej verme sistemi için su kaynakları da dâhil olmak üzere çeşitli sıcaklıkların izlemesini gerektirir. Hipoterminin indüksiyonu ve tersine çevrilmesi aşamasında sıcaklık değişimlerine dikkat etmek gerekir. Soğuma ve ısınma esnasında perfuzat ile hasta sıcaklığı arasında ortalama 8 ila 12 ° C gradyanın sürdürülmesi gerekir. Ayrıca ısı değiştirici ile su arasındaki sıcaklık farkında ortalama 8 ila 12 ° C arasında olması gerekir. Bahsi geçen bu sıcaklık farklarının hepsi sistem içindeki serbest gazın dışarı çıkma ihtimalini ortadan kaldırmak ve emboli oluşumunu önlemek içindir. Hasta ısının perfüzyon sistemleri dışında en azından iki yere takılan ısı probuyla takip edilmesi gerekir. Bir prob hatası veya malpozisyonundan dolayı bu durum şarttır. Örneğin hastaya takılı olan özefagual ısı ile rektum ısı farkının 5 C yi geçmemesi gerekir. Oksijenatörün ısı eşanjörü ve kardiyopleji verme sistemine su akışının yeterliliğinin periyodik olarak değerlendirmek için su akışının dinlenmesi ve su sıcaklığının takip edilmesi gerekir. Serebral hiperterminin önüne geçmek

için hasta ve kan sıcaklıkları takibinin dikkatli yapılması gerekir (72). Bunun için perfüzyon ısısının 38 ° C'yi aşmaması gerekir.

Suction ve vent pompası hızının aşırı pompa hızı olmaksızın yeterli kan ve / veya hava çıkartılmasını sağlamak için ayarlanması gerekir. Bu pompaların gereğinden fazla hızda çalıştırılması kanın hemolizine ve hatların kollapse olmasına neden olacaktır. Hatlar kollapse olduğunda tıkanma olacak bu durum ise hatların ses çıkarmasına sebebiyet verecektir. Vent için roller pompa kullanıldığında roller pompanın hızının hava embolisi oluşumuna ve kan çektiği bölgeyi (örneğin sol ventrikül veya pulmoner arter) aşırı vakumlayıp oraya zarar vermemelidir.

2.4.13. Kardiyovasküler İzleme

2.4.14. Sistemik kan akımı ve perfüzyon basıncı

KPB sırasında kardiyovasküler stabilitenin korunmasında kalp akciğer makinesinin birçok etkisi vardır. Bu makine kan dolaşımı, sistemik vasküler direnç ve venöz komplians (uyum) gibi hasta faktörleri üzerinde belirgin bir etki bırakmaktadır. Kan akımı kontrolünün kolaylığını sağlayan CPB sistemi ve vasküler düz kas tonusunun manipüle edilmesini sağlayan farmakolojik ajanlara rağmen sistemik kan akış hızı veya perfüzyon basıncı için tekdüze kabul gören bir standart yoktur. KPB sırasında optimum akış hızı ve perfüzyon basıncı ile ilgili cevaplar; spesifik vasküler yataklarda oksijen tüketimi, kan akımı dağılımı ve öz otoregülasyon kabiliyetine ilişkin bir anlayışa dayanmalıdır. Neyse ki, bu alanların bazılarında yaklaşık 60 yıllık olan klinik CPB öyküsü üzerinde makul bir bilgi birikimi gelişmiştir. Ama maalesef bu bilgi birikiminde halen büyük boşluklar var. Örneğin klinik olarak, hipotermik KPB sırasında bölgesel akışın dağılımı ve bölgesel vasküler otoregülasyon kabiliyeti tam olarak anlaşılammıştır.

2.4.15. Etkili akış

CPB sırasında etkili kan akışı, oksijenatörden gelen ve aslında doku perfüzyonuyla sonuçlanan kan akışıdır. Cerrahi alandan aspirasyon yapılan arteriyel kanın miktarı aslında total CPB akışından etkili bir akış kaybıdır. Bu bağlamda, kılcal yataklar etrafındaki arteriyel kan dolaşımına ait fizyolojik ve anatomik şantların tümü, etkili perfüzyonu düşürür. Örneğin, normalde kanın "sağdan sola" geçişinin "fizyolojik" ana bileşeni olan bronş kan akımı (kardiyak çıkışın% 2 ila% 4'ü) bazı konjenital lezyonlarda önemli derecede artabilir. Bu lezyonlar azalmış pulmoner arter kan akışı ve artmış pulmoner kollateral kan akışı ile

ilişkilidir. Kronik obstrüktif akciğer hastalığına yakalanan erişkinlerde bronşiyal kan akışı da önemli derecede artabilir. CPB sırasında toplam 4 ila 5 L / dakika akış hızında bu fizyolojik şant normalde 250 ila 500 mL / dk olabilmektedir. Bu miktar sistemik perfüzyondan kaybolmakta ve bronşiyal ile pulmoner kolateral akıştaki patolojik artışlar kaybolan miktarı önemli ölçüde artırabilmektedir. Sistemden kaçışlar oldukça etkili akış miktarı düşmektedir.

Etkili akış kaybının diğer bir yaygın kaynağı ise sol atriyal, sol ventriküler veya aort kökü ventidir. Bu ventil hatlarından oksijenatöre kan geri döndüğünde etkili sistemik perfüzyon kaybedilir. Bu tür ventlere olan gereksinim büyük oranda fizyolojik ve anatomik şantların varlığından kaynaklanmaktadır. Artmış bir interstisyel sıvı kan ile doku arasındaki gaz difüzyonuna engel olmakta ve kapiler damarlardan hücrelere oksijen geçişini zor yapmaktadır. Bu durum etkili bir perfüzyon kaybına neden olmaktadır. Örneği verilen bu durumların hepsi etkili kan akışının belirlenmesinin tamamen açık olmayıp zaman zaman toplam CPB sistemik outputtan daha düşük olabildiğini göstermektedir.

2.4.16. Perfüzyon basıncı ve vasküler direnç

CPB sırasında perfüzyon (arteriyel) basınç gibi bazı konular CPB'nin yönetiminde bazı tartışmalara konu olmaya devam etmektedir. Genel olarak yeterli perfüzyonu sağlamak anlamında CPB sırasında kan dolaşımı perfüzyon basıncına daha ağır basar. Perfüzyon kan dolaşımının kan basıncına göre daha ağır basmasının nedeni özellikle hemodilüsyonda perfüzyonun yeterliliğine rehberlik etmesidir. Ancak bu tartışmayı destekleyen veriler eksiktir. Prospektif randomize bir çalışmada 80 ila 100 mm Hg'de (ortalama perfüzyon basıncı 70 mm Hg,) 1.9-2.3 L / dakika akış endeksleri kullanılarak yapılan perfüzyonda kombine kardiyak ve nörolojik komplikasyon insidansını 50-60 mmHg'de 1.9-2.3 L/dakika akış endeksleri muhafaza edilen hastalarla karşılaştırıldığında, daha düşük çıkmıştır (74). Yani bu sonuca göre aynı akışta yüksek basınç olan durumda daha iyi perfüzyon sağlanmıştır. Perfüzyon basıncı, kan akımı ve genel arteriyel empedans etkileşimi ile belirlenir. Bu durumda empedans esas olarak gerçek sürtünme direnci ile ilgilidir. CPB'nin non pulsatil olması elastans, atalet ve yansıma bileşenlerini büyük oranda yok eder. Pulsatil akış sırasında aortik giriş empedansını etkilenmesine rağmen non pulsatilde düz akım olduğundan empedans oluşumu minimum düzeyde kalmaktadır. Sürtünme direnci öncelikle vazomotor tonusun (arteryal sistemin kesit alanı) ve kan viskozitesinin bir fonksiyonudur. Viskozite sıcaklığa ve hemodilüsyon derecesine bağlı olup bunlara göre değişmektedir.

CPB sırasında perfüzyon basıncıyla ilgili daha karmaşık bir fenomen, zamanla görülen artan vasküler dirençtir. Kristalloid prime solüsyonların üçüncü alan dengelemesi ve CPB sırasında sık görülen diürezin hemokonsantral etkisi nedeniyle, aşırı kristalloid sıvılar vasküler sistemden çıktığında viskozitede ilk düşüş düzeltilir. Hatta orta derecede hipotermiyle birlikte viskozitede fiziksel artış olur. Viskozite değişiklikleri ile CPB başlangıcında vasküler dirençte sarp düşüş yaşanırken zamanla geçtikçe CPB sırasında vasküler dirençte artış olmaktadır. Hatta CPB sırasında sıcaklık ve kan kompozisyonu (viskozite) sabit tutulsa bile, vasküler rezistans zamanla artar (75).

CPB sırasında plazma katekolamin düzeyinde önemli bir artış olmaktadır (76). Bu katekolamin salınımı, CPB'nin ortaya çıkardığı önemli bir stres tepkisinin tek bir belirtisidir. Stres yanıtı sonucunda dolaşımdaki katekolaminler ve diğer vazoaaktif araçların ilave vazomotor etkileri CPB sırasında ve sonrasında artmış vasküler direnç oluşturmaktadır. Bu yanıtta sempatik sinir aktivasyonu da önemli bir rol oynayabilir.

2.4.17. Sıcaklık izleme

Sıcaklık kontrolü (manipülasyon) ve CPB arasındaki integral ilişkisi nedeniyle sıcaklık ölçümü, CPB sırasında ana (çekirdek-core) fizyolojik bir monitördür. CPB sırasında sıcaklık ölçümü için kullanılabilen birçok yöntem ve teknoloji mevcuttur. Bu teknoloji ve yöntemlerde sorun nasıl ölçmek değil; doğruluk veya uyarlanabilirlik için klinik ihtiyacı karşılamaktır. Klinik kullanım için, nazofaringeal, özofageal, trakeal, karışık (mix) venöz kan, arteriyel kan, mesane idrarını, rektal, timpanik membran ve hatta ayak başparmağını bile ölçülebilmektedir. Birçok kardiyak cerrahi ünite, bunlardan iki veya daha fazlasının ölçümü yapılmaktadır. Ancak çekirdek (ana) sıcaklığı kavramı üzerinde çok düşünmek lazım. Çekirdek sıcaklığı bulabilmek için yukarıda sayılan bölgelerdeki ısınma ve soğuma sırasındaki sıcaklıklardan birçoğu beraber alınarak ortalama değer ile bir sonuca ulaşılmaktadır. Tek bir vücut bölgesinin sıcaklığı tüm vücudun gerçek sıcaklığından uzak kalır. Bu konudaki problem; özellikle soğutma veya ısıtma sırasında sıcaklığın lokal bölgeye özgü olması ve bölgeden bölgeye olan değişkenliğinin önemli olmasıdır.

Soğutma sırasında sıcaklık ölçümü yapılmasının sebebi, potansiyel hipoperfüzyona karşı en savunmasız olduğuna inanılan organların aslında istenen derecedeki hipotermiden yararlanmasını sağlamaktır. Bu bağlamda beyin genellikle hedef olup beyin sıcaklığının ölçümünde en çok nazofaringeal (havayolu değil), timpanik membran veya özofagus (trakea bifurkasyonunun altında) sıcaklığı kullanılır. Çünkü beyin sıcaklığının genel olarak kabul

gören en iyi tahminleri bu bölgelerin sıcaklığından yapılmaktadır. Timpanik membran sıcaklığı kontrolü, proba ilişkili timpan membran yaralanması nedeniyle daha az tercih edilir. Ekstrakorporal devrede karma ven sıcaklığı (mixed venous temperature) doğrudan vücut sıcaklığında makul bir gösterge olup SvO₂ ölçümü ile aynı önemde ve aynı anlamı vermektedir.

Isınma sırasında sıcaklık ölçümü için önemli hususlar serbest gaz kabarcıklarının ve kan hasarının önlenmesidir. Kandaki (veya herhangi bir sıvıdaki) gaz çözünürlüğü ile sıcaklık arasındaki ters ilişki nedeniyle, bir sıvı ısıtıldığında çözülmüş gazlar çözüldükten dışarı doğru çıkma eğilimi gösterir. Eğer bu olay klinik olarak gerçekleşirse, gaz embolizasyonunun sonuçları (hatta mikroemboliler bile) önemli problemler oluşturabilir. Genel olarak, ısı eşanjörü ile venöz kan arasındaki sıcaklık gradyanının 10 ° C'den fazla olmaması, mikro kabarcık oluşumunu engelleyecektir. Isı eşanjörleri oldukça verimli olmasına rağmen, ısı eşanjörü içerisinde üretilen bir sıcaklık gradienti vardır. Şöyle düşünmek gerekir eğer ısı eşanjörünün sıcaklığı çok fazla olursa oraya değen kan hücreleri için bu durum yakıcı olur. O yüzden ısı eşanjörünün yüzeyine imalat sırasında ayrı bir tabakanın yapıştırılması ile kana verilen ısı tahribatı azaltılır. Isı eşanjörünün yüzeyine yakın olan kanın ısısı hemen değişirken ısı eşanjörü yüzeyinden uzak olan kanın ısısı daha zor değişir. Yani kan ile su sıcaklığı tamamen dengelenmez. Kan hasarı (hücre elemanları ve protein denatürasyonu) 42 ° C den daha yüksek bir sıcaklıkta artar, bu sıcaklık ısı değiştiricinin üst sınırı oluşturmaktadır. Isı eşanjörü ile kan sıcaklığı arasında genelde 4 C derece fark olmaktadır. Örneğin ısı eşanjörünün sıcaklığı 42 C derece ise kan sıcaklığı ancak 38 C derece olmaktadır. Yani ısı eşanjörünün kana verdiği sıcaklık yaklaşık 4 ° C daha düşük olmaktadır.

2.4.18. İdrar hacmi ve böbrek fonksiyonu

Böbrek fonksiyonu üzerine CPB'nin etkisinin ayrıntılı olarak ele alınmalıdır. Çoğu kardiyak cerrahi ekip normal böbrek fonksiyonlarının bir göstergesi olarak CPB sırasında hastaların idrar flowunu yakından takip etmektedir. CPB sırasında canlı bir idrar akışı hastada sıvı birikimi açısından rahatlatıcı bir durum olup CPB sırasında sıvı yönetimini kolaylaştırır. Ancak mevcut klinik verilere bakıldığında CPB sırasında idrar akışı ile postoperatif renal fonksiyon arasında yakın bir ilişkiyi desteklenmez. Abel ve ark. (77) tarafından çok geniş katılımlı bir araştırmada ameliyat sonrası böbrek yetmezliği için prediktif faktörler incelenmiştir. Bu araştırmada Postoperatif böbrek yetmezliğinin anlamlı iki nedeni olarak iki ana faktör ortaya çıkmıştır: 1. bypass zamanı ve 2. daha önce var olan böbrek yetmezliği.

Bypassdaki idrar hacmi de dahil olmak üzere diğer faktörler postoperatif böbrek yetmezliği ile anlamlı olarak ilişkili bulunmamıştır.

KPB sırasında hastanın sıvı tedavisinde diüretik medikasyonlar olan ozmotik ajanların (örn., Mannitol) veya loop diüretik ilaçların (furosemid ve congeners gibi) verilmesinin yeri konusunda farklı tartışmalar bulunmaktadır. Bu konuda çeşitli hususlar bulunmaktadır ve kontrol edilecek durumlar vardır. Birincisi, kateter açıklığının sağlanmasıdır. Bu basit görünebilir, ancak klinik deneyim, mesanenin dikkat çekici derecede uyumlu olduğunu ve farmakolojik diürezin nadiren tıkanmış kateterin üstesinden gelmek için yeterli bir basınca ulaştığını gösterir. Genel olarak, 0,5 ila 1,0 mL / kg / saatlik bir fizyolojik idrar hacmi, herhangi bir tedavi gerektirmez. Oligual veya anurik hastalarda duruma göre diüretik tedavi kullanılabilir veya kullanılmayabilir. Yine, mevcut klinik veriler CPB sırasında idrar hacmi ile postoperatif böbrek fonksiyon bozukluğu arasında net bir ilişkinin olmadığı yönündedir. Bununla birlikte Hiperkalemi sırasında normal idrar akışı, oligüri, hemoglobinemide veya aşırı volüm yüklenmesi diürez için endikasyonlardır. Teorik olarak hiperkalemi durumunda; loop diüretikler en büyük potasyum kaybını sağlayacaktır. Hemoglobüri durumunda, büyük miktarda alkalik idrar istendiğinden; bu nedenle hem halka hem de ozmotik diüretikler (veya her ikisi) faydalı olabilir.

2.5.Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Ekipman Monitörizasyonu

2.5.1. Oksijenatör işlevi

Tartışmalı olarak, CPB kurulumunda kullanılan en önemli ekipman ögesi oksijenatördür. Günümüzde kullanılan oksijenatörler, sıkı kalite kontrolüne tabi tutulan tek kullanımlık disposable ürünler halinde üretilmektedir. Sıkı kalite kontrolüne rağmen oksijenatörde nadiren de olsa bazı sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Oksijenatörün en önemli fonksiyonu gaz hattıyla gelen gaz ventilasyonundan sonra kanın oksijenasyonudur. Bu nedenle, oksijenatör işlevinin en iyi monitörü kanın oksijenasyonudur. Kan gazı analizi için birçok mevcut enstrümantasyon bulunmaktadır. Kan gazı analizinde in-line CPB sensörler, kateter bazlı sistemler ve ek olarak laboratuvar deney araçları bulunmaktadır. Önemli olan, oksijenasyonun yeterliliğinin CPB süresince hızlı ve güvenilir bir şekilde belirlenmesidir. Kan gazlarının belirlenmesinde sensör, kateter ve laboratuvar analizine ek olarak klinik gözlemler çok önemlidir. Örneğin, siyanotik bir cerrahi alan hızla fark edilmelidir. Yeterli başlangıç oksijenatör fonksiyonu oluşturduktan sonra, CPB boyunca düzenli aralıklarla kan gazları ölçülmelidir. Hatta oksijenatör gaz akışında, kompozisyonda veya CPB sistemik kan akışında

değişiklikler yapıldığında bile kan gazlarını tekrar değerlendirmek gerekir. Ayrıca; daha önce de söylendiği gibi SvO₂ değeri perfüzyon yeterliliğini ölçmede kılavuz değeri olup, bu amaçla kullanılan CPB venöz kan oksimetresi günümüzde perfüzyonistler tarafından kullanılan en yararlı bir monitördür.

CPB sırasında diğer önemli bir parametre ise arteriyel kan gazı PO₂'dir. Bunun için PO₂ değerinin normal sınırlarının çok iyi bilinmesi gerekir. Yapılan çalışmalara göre örneğin hiperoksemi (arteriyel PO₂ 185 mmHg'dan daha büyük olarak tanımlanmaktadır) normotermik ve hipotermik CPB sırasında zararlı olabilmektedir (78). In-line kan gazı sensörlerinin mevcut durumu, doğruluk ve güvenilirlik ile kullanım kolaylığı sağlamaktadır. Yapılan araştırmalara göre arteriyel PO₂ değerinin 140- 180 mm Hg aralığında olması gerekir. Genelde bu değerler normoksemik kabul edilmektedir. CPB sırasında bu aralıktaki kan gazı değerlerini muhafaza etmek, özellikle aortik kros klemp kaldırıldığında ve hipotermimin tersine çevrilmesi sırasında, CPB sırasında bir güvenlik marjı sağlayacaktır. Çünkü bu gibi durumlarda hastanın oksijen ihtiyacı artmaktadır.

2.5.2. Kardiyoplejinin verilmesi

Kardiyoplejik solüsyon verilmesi aşamasında mutlaka flow (akış), basınç ve sıcaklık izlenmelidir. Kardiyoplejinin antegrad verilmesi sırasında kardiyopleji verme sistemi ve kanüldeki basınç düşüşüne bağlı olarak; aort kökü basıncının takip edilmesi gerekir. Aort kökü basıncı ise; kardiyoplejinin akış oranı ayarlanarak uygun seviyelere getirilebilir ve regüle edilebilir. Kardiyopleji hangi yöntemle verilirse verilsin aşırı yüksek basınçlardan kaynaklanan doku hasarını önlemek ve uygun kanül yerleşimini sağlamak için, kardiyoplejik solüsyon doğrudan koroner ostiuma gönderildiğinde veya koroner sinusa retrograd uygulandığında basıncı izlemek özellikle önemlidir. Bazı kardiyopleji kanülleri ikinci bir basınç izleme hattı veya lümen yoluyla infüzyon basıncının doğrudan ölçümünü sağlayabilmektedir. Aort infüzyon basıncı doğrudan ölçülmezse; aort kök basıncı, kardiyopleji hat basıncından kardiyopleji verme sisteminin basınç düşüşünün çıkarılmasıyla tahmin edilebilir. Basınçların ölçülmesine ek olarak kardiyopleji solüsyonu ve miyokardın sıcaklıklarının takip edilmesi önemlidir. Çünkü kardiyoplejik çözeltinin ve miyokardın sıcaklıklarının izlenmesi makul olarak yeterli kardiyopleji ve reinfüzyon için rehber aralıklar sağlayabilmektedir.

2.5.3. Devre alarmları

CPB devresinde düşük rezervuar hacmi veya yüksek sistemik hat basıncı gibi potansiyel olarak tehlikeli durumları uyarmak için gerekli alarmlar bulunmalıdır. Arterial hattın üzerine yerleştirilen bir hava kabarcığı dedektörü sayesinde, eğer hava sensöre yakın hattın içine girerse alarm öter ve sistemik roller pompa otomatik olarak kapanır. Devre içinde hava kabarcığı dedektör konumu değişebilmekle beraber en hızlı hava tespiti için, sensör rezervuar ve sistemik pompa arasında yer almalıdır. Bazı üreticiler ve perfüzyonistler arteriyel hat filtresi de dahil olmak üzere arteriyel akış hattındaki tüm cihazların ardına sensör yerleştirme taraftarıdır. Bu konfigürasyon, tüm CPB bileşenlerinden sonra yanlışlıkla bu hata girilebilecek kabarcıkları tespit etme avantajına sahiptir, ancak CPB'yi yeniden başlatmadan önce arteriyel hat filtresindeki tüm havayı çıkarma zor olabildiğinden dezavantajdır. Düşük seviyeli rezervuar alarmları uzun bir kullanım öyküsüne sahiptir ve CPB rezervuar hacmi çok düşükse, rezervuar hacimlerinin düşük olduğunu bildirmek veya sistemik kan akış pompasını kapatmak için kullanılabilir. Bununla birlikte alarmin kullanılması ve oluşan uyarı, hiçbir zaman rezervuar seviyesini izleyen perfüzyonistin yerini tutmaz.

2.6. Post-KPB Etkinlikleri

CPB'nin tamamen bitmesine yakın Perfüzyonist, cerrah veya anestezi uzmanının talimatları doğrultusunda arteriyel kanül yoluyla rezidüel perfüzyatın transfüzyona hazırlanmalıdır. Rezidüel perfüzyatın transfüzyonundan önce, cerrahın kalp boşluklarında ve kanüllerde herhangi bir hava kabarcığının olup olmadığını kontrol etmesi gerekir. Genellikle arteriyel kanülasyon bölgesi aortanın en üst konumu olup yüzdürme etkileri nedeniyle artık havanın toplandığı bölgedir.

Fibrin yapıştırıcı veya pıhtılaşma uyaran ilaçların kullanıldığı ameliyat alanında vent veya aspirasyon sistemlerinin kullanılmaması gerekir. Bu gibi maddelerin bulunduğu kanın emilmesi kardiyotomi rezervuarında, venöz rezervuarda veya oksijenatörde durgunluk ile pıhtılaşmaya neden olabilir. Benzer şekilde, benzer sorunlardan kaçınmak için protamin uygulamasının etkili olduğu gözlemlendiği takdirde, pompa aspirasyonları kapatılmalıdır. Protamin dozunun dörtte biri verildiğinde anestezi tarafından uyarı yapılması gerekir.

Arteriyel kanül çıkarıldıktan sonra, CPB devresindeki artık perfüzyat steril intravenöz bir torbaya aktarılarak kurtarılabilir. Artık perfüzyat içeren torba, hastanın adı, hastane tanımlama numarası ve toplanma zamanı ve tarihe göre etiketlenmelidir. Artık perfüzyat en sık

post-baypas döneminde uygulanır. Alternatif olarak, kan iyileştirmek için bir hücre kurtarma cihazı kullanılarak transfüzyon öncesi yıkama yapılabilir. Artık perfuzatı toplamadan önce hemokonsantratör kullanılarak perfüzattan fazla sıvı da uzaklaştırılabilir. Kurtarılan perfüzatta bulunan heparine karşı koymak için yıkanmamış kalıntı perfüzatın herhangi bir transfüzyonundan sonra ek protamin sülfat verilmesi önemlidir.

Protamin sülfatın verilmesi sırasında, bazı hastalarda geçici olarak hemodinamik bozulma görülebilir. Bu sırada Perfüzyonist hasta hemodinamiklerini gözlemlemeli ve CPB devresini acilen yeniden başlatacak şekilde, işlevsel olarak kullanılabilir bir durumda muhafaza etmelidir. Hastanın CPB'ye tekrar alınması gerekiyorsa protamin durdurulmalı ve hastayı tam olarak antikoagüle etmek için baypas tekrar başlatılmadan önce tam yüklü heparin dozu (300-400 ünite / kg) verilmelidir. Bazen heparinin tekrar kullanılmasıyla heparin protamin kompleksi nötralize edilir ve daha önce gözlenen hemodinamiklerde kötüleşmeler olur (74). Rezidüel perfüzatın sistemden çıkarılması veya işlenmesi, hastanın yeterli hemodinamiği sürdüreceğinden emin olunduktan sonra yapılmalıdır.

2.7. İnterlökin-33 (IL 33)

İnterlökin-33 (IL-1F11) güçlü biyolojik aktivitesi olan IL-1 ailesinin tanımlanan 11. üyesidir. IL-33 geni, ilk kez 2005 yılında IL-1 ailesi üyelerinin hesaplamalarından elde edilen bir veritabanı araştırması sonrası, Schmitz ve ark. (80) tarafından tanımlanmıştır. IL-1 ailesi üyelerinin enfeksiyöz, inflamatuvar veya immünolojik olaylara karşı konak yanıtını düzenledikleri bilinmektedir (81). İnterlökin-33, ST2 ve IL-1R aksesuar protein (IL-1RAP)'tan oluşan bir heterodimerik reseptör kompleksine bağlanır ve IL-1RAP'ın TIR alanı üzerinden sinyale neden olarak kalbi koruyucu etki oluşturur. İnterlökin-33, transkripsiyonel özellikleri olan bir hücre içi nükleer faktör ve proinflamatuvar sitokin şeklinde hareket eden iki fonksiyonlu bir proteindir. IL-33'ün, Th2 hücreleri için hem in vivo hem de in vitro olarak kemoatraktan olması, Th2 hücrelerin mobilizasyonunda önemli rolü olduğunu düşündürmektedir. IL-33, naturel killer (NK) ve T hücrelerinin bir alt grubu olan invaryant NK (NKT) hücreleri tarafından üretilen IL-4 ve Th2 tipi sitokinlerin üretimini artırmaktadır (82). Aynı zamanda, IL-33 özellikle IL-1, IL-6, IL-13 ve TNF gibi pro-inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin, mast hücreleri üzerine indükleyici etkisini güçlendirmektedir.

Farelerde, IL-33'ün sistemik uygulanması güçlü bir Th2 yanıtı uyarmıştır (80). Farelerde splenomegali, eozinofili ve Th2 ilişkili sitokinler, total IgE ve IgA düzeylerinde artışın eşlik ettiği, bağırsaklarda ve akciğerlerde ciddi patolojik değişiklikler saptanmıştır.

Ayrıca, sistemik IgE ve IL-33'ün birlikte uygulanmasının, farelerde anaflaksiye yol açtığı bildirilmiştir (83). IL-33, IL-5 tarafından uyarılan okside-LDL antikor üretimini artırarak, ateroskleroz gelişimini azaltmaktadır (84). Ek olarak, fibroblast-kardiyomiyosit etkileşimini artırarak, IL-33'ün kalp yetmezliğinde de yararlı rolü olduğu bildirilmiştir (85). Başka bir çalışmada (86), IL-33'ün Th2 yanıtlarının indüksiyonu yoluyla barsakların nematodlardan temizlenmesine yardımcı olduğu gösterilmiştir. Endotel hücrelerinde IL-33 nükleer ekspresyonunun, tümör dokusunda ve iyileşmeyen yaralarda azaldığı saptanmıştır. Anjiogenik veya inflamatuvar uyarımlarla IL-33 ekspresyonunun azalması, IL-33'ün endotel hücre aktivasyonunda ve anjiyogenezde olası rolünü işaret ediyor olabilir (87). IL-33, karaciğer fibrozunda rol oynayabilir. Farelerde ve insanlarda fibrotik karaciğer dokusunda, IL-33 mRNA ekspresyonunda artış saptanmış ve bunun da proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak hepatik stellat hücrelerde arttığı bildirilmiştir (88). IL-33 mRNA, insan adipositlerinde üretilmekte ve TNF α tarafından üretimi artmaktadır. TNF- α düzeyinin obezitede yüksek düzeyde olması, IL-33'ün olası rolünü düşündürmektedir (89). Farelerde yapılan başka bir çalışmada (90); IL-33 ile IL-5, IL-10 ve IL-13 üretiminin uyarıldığı ve adipogenik gen ekspresyonunun azaldığı gösterilmiştir. Obez diyabetik farelere rekombinant IL-33 verilmesi ile açlık glukoz düzeyinde ve şişmanlıkta azalma, glukoz ve insülin toleransında iyileşme izlenmiştir (90).

Astım, romatolojik ve inflamatuvar hastalıkları tetikleemesinin yanında ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, obezite, Tip II diyabet ve kardiyak remodeling gibi durumlarda koruyucu etkiye sahip olan (91, 92) IL 33 ile ilgili bilgiler tarafımızca incelenmiş ve yapılan literatür taramasında şu ana kadar perikardiyal sıvıda IL 33 düzeylerinin araştırılmadığı saptanmıştır. Belirli bir tanı ya da tedavi seçeneği ile ilgili kanıtların gücü eldeki verilere bağlıdır.

Hücrel stres sırasında IL 33 serbestlenmesi ile IL 33; ST2 ye bağlanarak etki göstermektedir. ST2 kalpte doğal bağışıklığın sonucu olarak kalbi aşırı basınç yükü ve gerilmeye karşı koruyan bir yapı olup, iki önemli izoforma (ST2L -membrana bağlı, sST2-çözünür halde) sahiptir (93). Ratlarla yapılan başka bir çalışmada ise ventriküllerin basınçla yüklenmesi modellerinde IL 33 ile tedavi hipertrofiyi önlemiştir. Hipoksi durumunda ise IL 33 kardiyomiyositleri apoptozdan kurtarmıştır. İskemi reperfüzyon MI'da IL 33 tedavisi infarkt boyutunu azaltmış, ventriküler dilatasyon düzeltilmiş, kaspaz 3 baskılanmış ve apoptoz inhibitörleri artmıştır (93). IL 33 bu tür olumlu etkileri ST2L aracılığıyla

yapabilmektedir. IL 33 ile ilgili veriler Şu anda yetersizdir. Bundan dolayı IL 33'ün kardiyak hastalıklarda iliŐkisini yakından takip etmek amacıyla perikardiyal sıvı seŐilmiŐtir.



3. MATERYAL METOD

Bu çalışmada açık kalp ameliyatı geçiren hastaların kalbini ve aortanın kökünü saran perikard dokusunun iki tabakası olan seröz tabaka ile fibröz tabaka arasındaki perikardiyal boşluktan alınan perikardiyal sıvı kullanılmıştır. Cerrahiye alınan hastalara önce sternotomi denilen sternumun ayrılması işlemi yapıldı. Sternumun ayrılmasından sonra hastalardan steril enjektör ile perikardiyal sıvı alındı. Steril enjektöre alınan perikardiyal sıvı steril jelsiz tüpe aktarıldı. Steril tüp içerisine alınan perikardiyal sıvı daha sonra sonra buz dolu bir kabın içerisine konularak laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvara ulaştıktan sonra perikard sıvısı steril ependorf tüplere alınıp -80 °C de derin dondurucuda saklandı. Çalışma gününe kadar -80 derecede saklanan perikardiyal sıvı daha sonra çalışma sırasında oda ısısında çözündürüldü.

3.1. Çalışma yapılan hastalar (Hasta popülasyonu) ve Prosedürler

Bu çalışma için Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi ile Şanlıurfa Kamu Hastaneler Birliğine bağlı Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi kalp damar cerrahisi ameliyathanelerinde açık kalp ameliyatı olan 40 hasta dâhil edilmiştir. Hastaların çok büyük bir kısmı koroner arter hastalığından dolayı açık kalp ameliyatına alınan hastalardır. Bu hastalardan ameliyat sırasında normalde adi aspiratörle aspire edilen perikardiyal sıvı alınarak yukarıda anlatıldığı gibi laboratuvara ulaştırılmış, -80 derecede saklanmış ve çalışma günü ise oda ısısında çözündürülerek test prensiplerine göre IL 33 ve oksidatif stresle ilişkili parametreler çalışılmıştır.

3.2. Perikardiyal sıvının eldesi

İlgili hastanelerin kalp damar cerrahisi ameliyathanelerinde kardiyak cerrahi geçiren hastalara rutin olarak kardiyopulmoner bypass prosedürleri uygulanmıştır. Kalbe ulaşmak için öncelikle hastalara median sternotomi yapılmıştır. Sternotomiden sonra perikard sıvısına ulaşmak için perikardiyum açılmış ve daha sonra steril bir enjektör yardımıyla perikardiyal sıvı aspire edilmiştir. Aspire edilen perikardiyal sıvı daha sonra antikoagülsüz steril tüplere alınarak buz dolu kabın içerisinde muhafaza edilmiştir. Soğuk ortamda biyokimya laboratuvarına taşınan perikardiyal sıvı 4000 rpm'de santrifüj edilmiştir. Santrifügasyon aşamasından sonra süpernatant kısım steril ependorf tüpe alınarak -80 de saklanmıştır.

3.3. Çalışma için laboratuvarında kullanılan araç ve gereçler

Bu projedeki perikardiyal parametreler Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmıştır. Bu amaçla testlerin

alışılması için ilgili laboratuvarın imkanlarından faydalanmış ve bunun için rutin olarak kullanılan cihazlardan istifade edilmiştir.

Biyokimya Laboratuvarında çalışmada kullanılmak üzere var olan cihaz ve donanımlar aşağıda sıralanmıştır.

1. Otoanalizör
2. Santrifüj (Hettich Universal 30 RF)
3. Benmari
4. Çeşitli cam malzemeler
5. Çalışma kabini
6. Mikrosantrifüj
7. Derin Dondurucu (New Brunswick Scientifi, Model C54285)
8. ± 4 Soğutuculu Dolap (Uğur)
9. Çeşitli ölçülerde otomatik pipetler
10. Manuel pipetler
11. Jelsiz reaksiyon tüpleri
12. Microplate okuyucu
13. Spor
14. Ependorf tüp
15. Pipet uçları
16. 37 C inkübatör
17. Deiyonize ve distile su cihazı
18. Absorban kağıdı

3.4. Perikardiyal Sivida IL 33'ün Eliza İle Miktarinin Tespiti

Human IL 33'ün (interlökin 33) perikardiyal sıvıda tespiti için ticari kit olan Human IL-33 (Interleukin 33) (Elabscience, www.elabscience.com) ELİZA Kit kullanılmıştır. Bu

kitin kullanım kılavuzunun katalog numarası E-EL-H2402'dir. Kullanılan bu eliza kiti serum, plazma ve diğer biyolojik sıvılarda ölçüm yapmak için uygun olup eliza ile minimum belirlenebilen dozu 9.38 pg/mL'dir. Bu kit ile belirlenen doz aralığı ise 15.63-100 pg/mL'dir. Kullanılan bu kit ile natural ve rekombinant IL 33 belirlenebilmektedir.

Ticari olarak satın alınan bu kitin düzgün çalışması için kitin içerisinde çıkan kullanım kılavuzunda yer alan talimatlara uygun şekilde kit çalışma gününe kadar muhafaza edilmiştir. Satın alınan kitin içerisinde;

1. Micro eliza plate
2. Referance standart
3. Referans standart/sample diluent
4. Concentrated biotinylated detection Ab
5. Biotinylated detection Ab diluent
6. Concentrated HRP conjugate
7. HRP conjugate diluent
8. Concentrated wash buffer (25X)
9. Substrate reagent
10. Stop solution ve
11. Plate sealer bulunmaktadır.

3.5. Testin çalışma prensibi

Çalışma için satın alınan bu eliza kiti sandwich-eliza metoduna göre çalışmaktadır. Kitin içeriğindeki micro eliza plate'nin yüzeyi IL 33'e spesifik antikorlar ile kaplanmıştır. Standart ve örnekler uygun micro eliza platelerine konularak spesifik antikorlar ile kombine edilir. Daha sonra IL 33 için spesifik biotinlenmiş antikorlar ve Avidin Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı micro plate kuyucuklara eklenerek inkübasyona bırakılır. Yıkama işlemi yapılarak serbest bileşenler uzaklaştırılır. İnkübasyondan sonra sadece IL 33 içeren kuyucuklarda mavi renk oluşur. Daha sonra enzim-substrat reaksiyonu sonlandırmak için kuyucuklara sülfirik asit solüsyonu eklenir. Sülfirik asit mavi rengi sarıya dönüştürür. Daha sonra optik dansite ölçümü için 450 nm dalga boyunda spektrofotometre kullanılır.

Optik dansite oranı IL 33'ün konsantrasyonuna göre çıkmaktadır. Testin son adımında standart eğri kullanılarak IL 33'ün miktar tayini yapılır.

3.6. ELİZA kitinin çalışması için örneklerin toplanmasında ve saklanmasında dikkat edilen hususlar:

Çalışmanın düzgün yapılabilmesi ve sağlıklı ölçüm alınabilmesi açısından test kılavuzunda yer alan bilgiler dikkatli bir şekilde okunarak yapılması gereken prosedürler itina ile yerine getirilmiştir. Bu amaçla kılavuzda yazıldığı gibi tüm adımlar titizlikle takip edilmiştir.

3.7. Perikardiyal sıvı örneklerin çalışılması

Testin çalışma öncesinde 40 hastaya ait olan perikardiyal sıvılar –80 C den çıkarılarak oda ısısında çözünmesi beklenmiştir. Daha sonra tüm numuneler 1000 g de + 4 derecede 20 dk santrifüj edilmiştir. Santrifüj sonunda ependorf tüp üzerindeki süpernatant kısım başka bir ependorf tüpe aktarılarak çalışma başlatılmıştır.

3.8. Çalışma için gerekli önemli malzemeler

1. Microplate reader
2. Pipet
3. Ependorf tüp
4. Pipet ucu
5. 37 C inkübatör
6. Deiyonize veya distile su
7. Absorbent paper
8. Loadin slot for wash buffer

3.9. Çalışma öncesinde ELİZA kitinin hazırlanışı

Çalışmadan hemen önce kitin içerisindeki bütün malzemeler oda ısısına alındı. 30 mL konsantre wash buffer solüsyonu 750 mL distile suda çözdürüldü. Hazırlanan solüsyon + 4 derecede bekletildi. Solüsyon içerisindeki kristal yapıların çözünmesi için 40 C benmari kullanıldı. Çözünme homojenize olduktan sonra benmariden çıkarılan solüsyon oda ısısına alındı.

Kit içerisindeki standart solüsyonu kullanılmadan 15 dk önce hazırlandı. 10000 g de 1 dk santrifüj edildi. Üzerine 1 mL referans standart & sample diluent eklendi. Homojen olması için 10 dk alt üst edildi. Bu şekilde elde edilmiş olan bu solüsyon bizim için stok solüsyonu olup 50 pg/mL konsantrasyonuna sahiptir. Bu solüsyondan dilüsyon yapmak amacıyla 500 µl alınarak içerisinde 0.5 mL referance standart /sample diluent olan başka bir tüpe alındı. Böylece 2. Tüpte konsantrasyon 50 pg/mL'den 25 pg/mL'ye düşer. Aynı işlem bir önceki tüpten 500 µl alınarak içerisinde 0.5 mL referance standart /sample diluent olan başka bir tüpe aktarılarak devam eder. 8. Tüpe kadar işleme devam edildiğinde her seferinde konsantrasyon yarıya düşer. Böylece 1. Tüpte 50 pg/mL olan konsantrasyon miktarı son tüp olan 8. Tüpte yaklaşık 0 pg/mL olur.

Biotinylated Detection Ab hazırlanışında ise Biotinylated Detection Ab diluent kullanıldı. Sulandırma işleminden sonra santrifüj edilerek oda ısısında bekletildi. Aynı şekilde Concentrated HRP conjugate ise kendi diluenti ile sulandırılarak oda ısısında bekletildi. Aşağıda şekilde çalışmada kullanılan Human IL 33 kiti gösterilmektedir (Şekil 13).

Şekil 13. Human IL 33 kiti



Kit içeriğindeki Substrate reagent ise ışığa ve kontaminasyona karşı hassas olduğu için kullanılacağı zamana yakın bir sürede açıldı. Testin çalışma prosedüründe yıkama için plate'nin her bir kuyucuğuna 350 µl wash buffer manuel olarak eklenerek 1-2 dk bekletildi sonrasında ise aspire edilerek kurutma kağıdı ile kurulandı.

3.10. Test kılavuzuna göre IL 33'ün ELİZA çalışma prosedürü

1. Micro platenin kuyucuğuna denk gelecek şekilde 100 µl örnek ve 100 µl standart veya blank alınarak uygun olan bölmelere eklendi. Üzeri plate sealer ile kapatıldı. Daha sonra 37 C de 90 dk inkübasyona bırakıldı.
2. Plate'nin kuyucuklarından sıvılar aspire edilerek her birine 100 µl Biotinylated detection Ab eklendi. Üzeri plate sealer ile kapatıldı. 37 C'de 60 dk bekletildi.
3. Kuyucuklardan Biotinylated detection Ab aspire edilerek 3 sefer 350 µl wash buffer manuel olarak eklenerek 1-2 dk bekletildi sonrasında ise tekrar aspire edildi.
4. Her bir kuyucuğa 100 µl HRP konjugat eklenerek üzeri plate sealer ile kapatıldı ve 37 C'de 30 dk inkübasyona bırakıldı.
5. Daha sonra her bir kuyucuk aspire edilerek 5 sefer 350 µl wash buffer manuel olarak yıkama yapılarak 1-2 dk bekletildi sonrasında ise tekrar aspire edildi.
6. Kuyucuklara 90 µl substrate reagent eklenerek üzeri plate sealer ile kapatıldı ve 37 C'de 15 dk inkübasyona bırakıldı. Bu aşamada ışıktan korunmak amacıyla karanlık ortamda bekletilir. Reaksiyon rengine göre süre 30 dk'ya kadar çıkartılabilir.
7. Kuyucuklar aspire edilerek her birisine 50 µl stop solüsyonu eklendi. Renk hemen sarıya döndü. Sonrasında 450 nm'de spektrofotometrik okuma yapıldı.
8. Okumanın doğruluğunu teyit etmek için 2 sefer okuma yapıldı. Örnek ve standart sonuçlarına göre standart eğri oluşturularak optik dansite değerleri hesaplandı ve istatistikler buna göre yapıldı.

3.11. Toplam Oksidan Status (TOS) Düzeyi Ölçümü

Serum TOS düzeyleri, Erel tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ölçüm metodu kullanılarak belirlenmiştir. Bu yöntemde, numunede bulunan oksidanlar demirli iyon-oxidanisinin kompleksini demirli iyona okside eder. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bol miktarda bulunan gliserol molekülleri ile artırılır. Demir iyonu, asitli bir ortamda ksilenol portakal ile renkli bir kompleks yapar. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerinin toplam miktarı ile ilgilidir. Deney, hidrojen peroksit ile kalibre edilmiş ve sonuçlar litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden ifade edilmiştir. Sonuçlar µmol H₂O₂ Equivalent/ L olarak ifade edildi (94).

3.12. Toplam Antioksidan Status (TAS) Düzeyi Ölçümü

Serum TAC seviyeleri, Erel tarafından geliştirilen yeni bir otomatik ölçüm metodu kullanılarak belirlenmiştir. Bu yöntemde, en güçlü radikal olan hidroksil radikali Fenton reaksiyonu ile üretilir. Klasik Fenton reaksiyonunda, hidroksil radikali demirli iyon çözeltisi ve hidrojen peroksit çözeltisinin karıştırılmasıyla üretilir. Erel'in (2004) en son geliştirdiği deneyde aynı reaksiyon kullanılır. Deneyde, Reaktif 1'de bulunan demirli iyon çözeltisi Reaktif 2'de bulunan hidrojen peroksit ile karıştırılır. Hidroksil radikali tarafından üretilen kahverengi renkli dianisidinil radikal katyonu gibi ardışık üretilen radikaller de aynı zamanda güçlü radikallerdir. Bu deneyde, üretilen hidroksil radikali tarafından başlatılan güçlü serbest radikal reaksiyonlarına karşı numunenin anti oksidatif etkisi ölçülür. Test, % 3'ten daha düşük mükemmel hassaslık değerlerine sahiptir. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edilmiştir (95).

3.13. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) Ölçümü

Oksidatif Stresin göstergesi olarak kabul edilen Oksidatif Stres İndeksinde (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilmektedir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir. Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi (96, 97).

TOS, $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv. / L.

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS}}{\text{TAS}} \times 100$$

TAS, $\mu\text{mol trolox Equiv. / L}$.

3.14. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 17 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi One-Way ANOVA testi ile karşılaştırılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p < 0.05$ ten küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda hastaların yaş, koroner damar sayısı, IL 33, TAS, TOS ve OSİ arasında minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma sonuçları elde edilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. Yaş, koroner damar sayısı, IL 33, TAS, TOS ve OSİ arasında minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma sonuç tablosu.

	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
Yaş	38,00	76,00	60,0455	8,75311
koronerdamar_sayısı	2,00	4,00	3,0455	,78542
Plazma_TAS	1,54	2,27	1,7605	,15680
Plazma_TOS	8,60	32,00	12,5423	4,69990
Plazma_OSİ	,51	1,76	,7151	,26003
Plazma_IL33	21,00	52,31	32,3164	11,98232
Perikard_TAS	,90	1,68	1,3073	,18846
Perikard_TOS	5,70	19,00	14,4377	2,57942
Perikard_OSİ	,38	1,67	1,1125	,23345
Perikard_IL33	26,01	79,20	51,4418	18,34525

Hastaların perikard sıvısındaki IL 33'ün en düşük değeri 26,01 pq/mL, en yüksek değeri 79,20 pq/mL, ortalama ise 51,44 pq/mL çıkmıştır. Plazma IL 33 değerlerine bakıldığında ise en düşük değeri 21 pq/mL, en yüksek değeri 52,31 pq/mL, ortalama ise 32,31 pq/mL çıkmıştır.

Perikard OSİ ortalama değeri 1.11, minimum değeri 0.38, maksimum değeri ise 1.67 arbitrary units çıkmıştır.

Plazma OSİ ortalama değeri 0.71, minimum değeri 0.51, maksimum değeri ise 1.76 arbitrary units çıkmıştır.

Plazma IL 33 ile Perikard IL33 karşılaştırıldığında; pq/mL olarak plazma IL 33'ün min-max-ortalama değerleri perikardın min-max-ortalama değerlerine göre daha düşük çıkmıştır. Yani perikard IL 33 değeri genel itibari ile plazma IL 33 değerine göre daha yüksek seviyededir. Bu durum bize kana göre kalp dokusundan perikardiyal boşluğa daha IL 33

salındığını göstermektedir.

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda hastaların Perikard ile Plazmasında IL 33, TAS, TOS ve OSİ arasında korelasyon tablosu aşağıda çıkarılmıştır (Tablo 6).

Tablo 6. Perikard ile Plazma IL 33, TAS, TOS ve OSİ arasında korelasyon tablosu.

	Plazma TAS	Plazma TOS	Plazma OSİ	Plazma IL33	Perikard TAS	Perikard TOS	PerikardO Sİ	Perikard IL33
Plazma TAS	r p	1 ,089 ,695	-,119 ,597	-,085 ,706	,228 ,308	,124 ,583	-,088 ,698	,313 ,156
Plazma TOS	r p	,089 ,695	1 ,978** ,000	-,091 ,688	,214 ,340	,321 ,145	,158 ,483	,255 ,252
Plazma OSİ	r p	-,119 ,597	,978** ,000	1 ,079 ,725	,173 ,440	,302 ,173	,180 ,424	,192 ,392
Plazma IL33	r p	-,085 ,706	-,091 ,688	1 ,079 ,725	,069 ,761	-,013 ,953	-,248 ,266	-,340 ,121
Perikard TAS	r p	,228 ,308	,214 ,340	,173 ,440	1 ,761	,042 ,854	-,509* ,016	-,132 ,558
Perikard TOS	r p	,124 ,583	,321 ,145	,302 ,173	-,013 ,953	1 ,854	,722** ,000	,210 ,349
Perikard OSİ	r p	-,088 ,698	,158 ,483	,180 ,424	-,248 ,266	-,509* ,016	,722** ,000	1 ,364 ,096
Perikard IL33	r p	,313 ,156	,255 ,252	,192 ,392	-,340 ,121	-,132 ,558	,210 ,349	1 ,364 ,096

**Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

*Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

Perikard IL 33 ile Plazma IL 33 korelasyonuna bakıldığında her ne kadar negatif bir korelasyon var ise de ($r=-.340$ bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.121$, $p>0.05$)).

Perikard IL 33 ile perikard OSİ arasındaki korelasyon incelendiğinde ise ikisi arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen ($r=0.364$) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.96$, $p>0.05$).

Perikard IL 33 ile perikard TAS arasındaki korelasyon incelendiğinde ise negatif bir korelasyon var ise de ($r=-0.312$) bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.558$, $p>0.05$).

Plazma IL 33 ile plazma TAS arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ($r=-0.085$) aralarında anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.706$, $p>0.05$).

Plazma IL 33 ile plazma OSİ arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ($r=-0.079$) aralarında anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.725$, $p>0.05$).

Plazma OSİ ile plazma TOS arasında ise pozitif bir korelasyon olup ($r= 0.978$), aralarında anlamlı bir ilişki saptanmıştır($p=0.00$, $p<0.01$).

Perikard OSİ ile perikard TAS arasında negatif bir korelasyon olup ($r= -0.509$) bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.016$, $p<0.01$).

Perikard OSİ ile perikard TOS arasında ise pozitif bir korelasyon olup ($r= 0.722$), aralarında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.00$, $p<0.01$).

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesi sonucunda ameliyat sırasında bypass yapılan koroner damar sayısı ile plazma ve perikard IL 33 arasındaki ilişki aşağıdaki tabloda gösterilmiştir (Tablo 7).

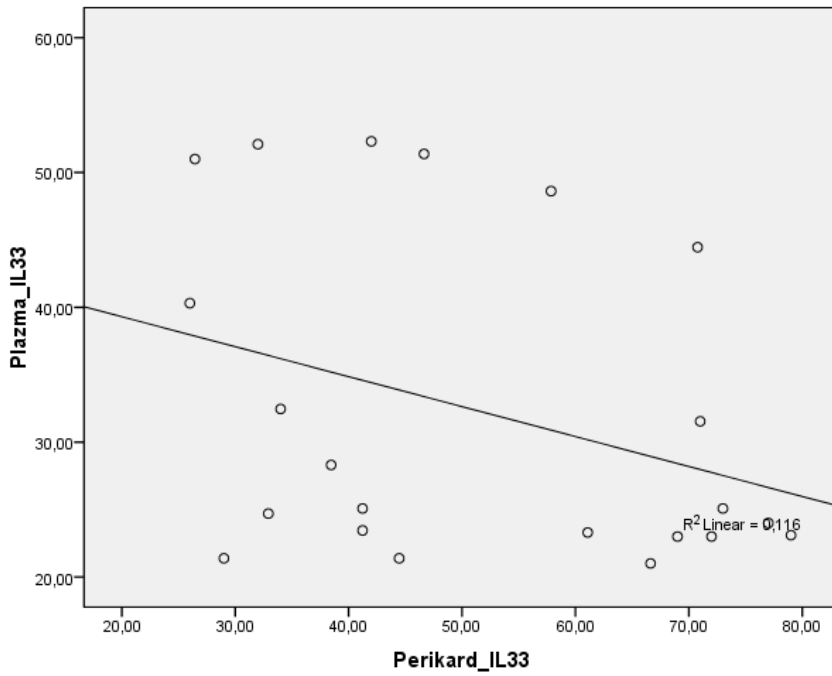
Tablo 7. Bypass yapılan koroner damar sayısı ile plazma ve perikard IL 33 arasındaki ilişki

		koronerdamar_sayısı	Plazma_IL33	Perikard_IL33
koronerdamar_sayısı	r	1	,309	-,013
	p		,173	,956
Plazma_IL33	r	,309	1	-,386
	p	,173		,084
Perikard_IL33	r	-,013	-,386	1
	p	,956	,084	

Yapılan koroner bypass damar sayısı ile plazma IL 33 (pg/mL) seviyesi karşılaştırıldığında; koroner damar bypass sayısı ile plazma IL 33 (pg/mL) seviyesi arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=0.309$, $p=0,956 >0.05$)

Yapılan koroner bypass damar sayısı ile perikardiyal IL 33 (pg/mL) seviyesi karşılaştırıldığında; koroner damar bypass sayısı ile perikardiyal IL 33 (pg/mL) seviyesi arasında negatif bir korelasyon çıkmış, fakat bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r= -0.013$, $p=0.84 >0.05$).

Grafik 1. Perikard IL 33 ile plazma IL 33 düzeyi arasındaki korelasyon



5. TARTIŞMA SONUÇ

Dünyamızda her yıl yaşamını kaybeden insanların yaklaşık % 60'ı kronik hastalıklardan ölmektedir. Ülkemizde 2000 yılında yapılan hesaplamalara göre bir yılda gerçekleşen 430.459 ölümün 305.467'si kronik hastalıklardan kaynaklanmıştır. Bu ölüm oranı kronik hastalıklardan kaynaklanan ölümlerin tüm ölümlerin yaklaşık %71 olduğunu göstermektedir.

Bulaşıcı olmayan hastalıklarda hastalığın çok önemli bir kısmını kronik hastalıklar sınıfındaki kalp ve damar hastalıkları (kardiyovasküler hastalıklar) oluşturmaktadır. 20. Yüzyılın başlarından itibaren tüm dünyada belirgin şekilde artan kardiyovasküler hastalıklar ve kardiyovasküler hastalıkların önemli kısmını oluşturan koroner arter hastalıkları Türkiye ve diğer Dünya ülkelerinde orta ve ileri yaştaki bireylerde ciddi sorunlar oluşturmakta ve her yıl tüm ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır.

2010 yılında Centers for Disease Control and Prevention (CDC) tarafından yayınlanan rapora göre kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş, gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelere gerçekleşen morbidite ve mortalite de birinci sırada yer almaktadır. 65 yaş ve üstü kişilerde dünya genelinde yapılan başka bir araştırmaya göre bu kişilerde kardiyovasküler hastalıkların görülme sıklığı %27 olup, bu oran ile tüm dünya genelinde gerçekleşen ölümlerin %48'inden sorumludur. Dünya genelinde yılda 17 milyon, Avrupa Birliği'nde ise yıllık 2 milyon insan yaşamını kardiyovasküler hastalıklara bağlı nedenlerden dolayı kaybetmektedir. Dünya üzerinde gerçekleşen tüm ölümlerin yaklaşık %30'unu kalp damar hastalıklarına bağlı ölümler oluşturmaktadır.

Kalp damar hastalıkları tanı ve tedavide son yıllarda sağlanan gelişmelere rağmen halen ülkemizde ve tüm dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Bir doku veya organ hakkında en önemli bilgiyi ilgili doku ve organdan alınan doku parçası veya sıvı vermektedir. Kalp hastalıklarının patolojisinde teşhis için kan ve kalp dokusunun yanı sıra perikardiyal sıvı (PS) kullanılabilir. Perikardiyal sıvı (PS) kullanılabilmektedir.

Perikard, kalbi ve kalple ilgili damarların köklerini saran koni şeklinde fibroseröz bir torbadır. İki tabakalı bir yapıya sahip olan perikard'ta dış tabakaya "fibröz perikard", iç tabakaya ise "seröz perikard" adı verilir. Seröz perikard, birbiri ile devamlı iki yaprakтан oluşur. Fibröz perikarda komşu olanına pariyetal yaprak, miyokardı örtenine visseral yaprak (epicardium) denir. Pariyetal ile visseral yaprak arasında bulunan boşluğa perikard boşluğu denir ve miktarı 10-50 mililitre arasında değişen seröz sıvı içerir. Perikard boşluğu, kalbe giren ve çıkan damarların olduğu bölgelerde klinik bakımdan önemli boşluklara (sinus) ve

çıkmazlara (recessus) sahiptir.

Perikardiumun fonksiyonu; kalbi diğer torasik yapılardan ayırmak ve böylece enfeksiyonların yayılmasını ve yapışıklıkları önlemek, kalp ve çevre organlar arasındaki sürtünmeyi azaltmak, kalbi anatomik pozisyonunda tutmak ve kalbin hareketlerini kolaylaştırmaktır. Perikard sıvısı dinamik değişiklikler gösteren bir sıvı olup kalp dokusundaki bütün hücrelerden salınana içerikleri barındırma potansiyeline sahiptir.

Perikardiyal sıvı hem küçük moleküllere hem de bazı büyük moleküllere de geçirgen olduğundan dolayı serum ile serbest sıvı-elektrolit değişiminin olduğu dinamik bir denge halindedir ve bu sebeple perikardiyal sıvıya plazma ultrafiltratı denilmektedir.

Alınan PS'nin analizi ile çeşitli perikardiyal ve kardiyovasküler hastalıkların birçok patofizyolojik mekanizması çözümlenmektedir. Bazen normalden düşük veya yüksek konsantrasyonlarda çıkan birçok madde pek çok patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Yapılan bu çalışmada; kalp dokusuna en yakın olan PS içinde; çeşitli immün hücrelerde potansiyel etkileri tespit edilmiş, inflamatuvar ve enfeksiyon hastalıklarda etkin fakat ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, obezite, tip II diyabet ve kardiyak remodeling gibi durumlarda koruyucu etkiye sahip olan IL 33'ün açık kalp cerrahisine alınan hastaların perikardiyal sıvısındaki ve kan plazmasındaki seviyesi ölçülmüştür. IL 33 ilk kez 1999 yılında köpeklerin vazospastik serebral arterlerinde subkranoid kanamadan sonra klonlanmış, endotelial venüllerde upregüle olarak bulunmuş, orjinal olarak DVS27 gen proteini ve NF-HEV (nükleer faktör from high endotelial venüles) olarak tanımlanmıştır.

İnterlökin-33, transkripsiyonel özellikleri olan bir hücre içi nükleer faktör ve proinflamatuvar sitokin şeklinde hareket eden iki fonksiyonlu bir protein olup kalbi koruyucu etkiye sahiptir. IL 33, ST2 ve IL-1R aksesuar protein (IL-1RAP)'tan oluşan bir heterodimerik reseptör kompleksine bağlanır ve IL-1RAP'ın TIR alanı üzerinden sinyale neden olur. IL-33, çeşitli immün hücrelere etki ederek geniş bir yelpazede hastalıkları etkileme potansiyeline sahiptir. IL 33 doku hasarı, nekroz ve stres sırasında veya sonrasında salgılanıp immün sistemi harekete geçiren alarm molekül olarak kabul edilmektedir. Çeşitli hücre tiplerinde stres durumlarında üretilen IL 33; Th2 ile bazı otoimmün hastalıkları tetikler ve birçok patolojik sürece katılır. Hastalık oluşumundaki etkisinin yanında IL 33; ateroskleroz gibi kardiyovasküler hastalıklar, obezite, Tip II diyabet ve kardiyak remodeling gibi durumlarda koruyucu etkiye sahiptir. Patolojik veya koruyucu olan IL 33'ün biyolojisi ile ilgili belli başlı önemli sorular bulunmaktadır. Şu ana kadar yapılan birçok çalışmada IL 33 seviyeleri genel

anlamda dolaşımında araştırılmıştır. Yapılan literatür taramasında şu ana kadar PS içinde IL 33 araştırmasına rastlanmamış olup, ilk kez üniversitemiz tarafından gerçekleştirilen ve kalp hastalıklarıyla IL 33 arasındaki ilişkinin aydınlanmasına bir ışık tarafımızca yakılarak olaya katkı sunulmuştur.

Ensaf A. Azazi ve ark. tarafından (Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis (2014) 63, 279–284) astım hastalarında yapılan çalışmada kontrol grubunda ELİZA ile IL 33 seviyesi ortalama değeri 174 ± 41.2 ng/ml bulunmuştur. Hasta grubunda ise Grup 1 de 960 ± 336 ng/ml Grup 2 de ise 732.2 ± 68.3 ng/ml bulunmuştur.

Sei Won Kim ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (International Journal of COPD 2017:12 395–402) KOAH hastalarında ise ELİZA IL-33 seviyesi 11.9 pg/mL (min: 7.9–max:30.6) çıkmıştır.

Holly Mansell ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada böbrek nakli bekleyen hastalarda multiplexed fluorescent bead-based immunoassay ile IL33 seviyesi kontrol grubunda 19.53 pg/mL (min:0.14–max:150.91), hasta grubunda ise 32.37 pg/mL (min: 0.14–max: 337.65) çıkmış ve bu çalışmada yüksek çıkan IL 33 seviyesi kardiyovasküler hastalıklarla ilişkili bulunmuştur.

Açık kalp ameliyatı olan hastalarda perikard ve plazma IL 33 ile TAS, TOS ve OSİ arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılan bu araştırmamızda Plazma IL33 ortalama olarak 32,31 pq/mL, Perikardiyal IL 33 ise 51,44 pq/mL ölçülmüştür.

Perikard IL 33 ile plazma IL 33 korelasyonuna bakıldığında her ne kadar negatif bir korelasyon var ise de ($r=-0.340$ bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.121$, $p>0.05$). Plazma OSİ ile plazma TOS arasında ise pozitif bir korelasyon olup ($r=0.978$), aralarında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.00$, $p<0.01$). Perikard OSİ ile perikard TAS arasında negatif bir korelasyon olup ($r= -0.509$) bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur ($p=0.016$, $p<0.01$). Perikard OSİ ile perikard TOS arasında ise pozitif bir korelasyon olup ($r= 0.722$), aralarında anlamlı bir ilişki saptanmıştır ($p=0.00$, $p<0.01$).

Yapılan koroner bypass damar sayısı ile plazma IL 33 (pq/mL) seviyesi karşılaştırıldığında; koroner damar bypass sayısı ile plazma IL 33 (pq/mL) seviyesi arasında pozitif bir korelasyon olmasına rağmen anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($r=0.309$, $p=0,956 >0.05$)

Yapılan koroner bypass damar sayısı ile perikardiyal IL 33 (pq/mL) seviyesi karşılaştırıldığında; koroner damar bypass sayısı ile perikardiyal IL 33 (pq/mL) seviyesi arasında negatif bir korelasyon çıkmış, fakat bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki

bulunmamıştır ($r = -0.013$, $p = 0.84 > 0.05$).

Araştırmadan elde edilen sonuçlar doğrultusunda;

Plazma IL 33 ile Perikard IL33 karşılaştırıldığında; pg/mL olarak plazma IL 33'ün min-max-ortalama değerleri perikardın min-max-ortalama değerlerine göre daha düşük çıkmıştır. Yani perikard IL 33 değeri genel itibari ile plazma IL 33 değerine göre daha yüksek seviyededir. Bu durum bize kana göre kalp dokusundan perikardiyal boşluğa daha IL 33 salındığını göstermektedir.

Yaptığımız çalışmanın ilk olması münasebetiyle çalışmamızda bir standart metodolojinin olmaması, yeterli sayıda olguya ulaşılamaması, alınan perikardiyal sıvının hassas olup çevre koşullarından olumsuz etkilenmesi ve kontrol grubunun olmaması dezavantajlar oluşturmuştur.

Bu nedenle perikardiyal sıvıda araştırılacak parametrelerle ilgili, daha büyük örneklem grubu ile yapılacak araştırmaların planlanması, daha geniş serili, çok merkezli, prospektif, kontrollü ve standart bir metodolojinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Hurst's The Heart, A History of The Heart, The Burden Of Increasing Worldwide Cardiovascular Disease, Valentine Fusler, R. Mayne Alexander, Mc Graw-Hill Medical, 2004
2. Spodick DH. Threshold of pericardial constraint: The pericardial reserve volume and auxiliary pericardial functions. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:296-9.
3. Waltenberger J. Modulation of growth factor action: implication for the treatment of cardiovascular diseases. *Circulation* 1997;96: 4083– 94.
4. Liew FY. IL-33: a Janus cytokine. *Ann Rheum Dis* 2012;71(2):i101–4.
5. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One* 2008;3:e3331.
6. Gray H (1995) *Gray's anatomy: anatomy descriptive and surgical*. Barnes and Noble, New York
7. Solak H, Koroner Arter Cerrahisi, Gökçe ofset, Konya, 1995.
8. Anderson RH, Razavi R, Taylor AM (2004) Cardiac anatomy revisited. *Journal of Anatomy* 205:159–177
9. Seeley RR, Stephens TD, Tate P. *Cardiovascular System: The Heart In Anatomy and Physiology*. 4th ed. WCB McGraw-Hill, Boston 1998: 601-40.
10. Soysal Z, Eke SM, Çağdır AS. İç Muayene; Adli Otopsi. *Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınları*. İstanbul 1999:209-356.
11. Yıldırım M. *Resimli İnsan Anatomisi*. Nobel Tıp Kitapevi, 2002; 48.
12. Moore KL. *The Heart In Clinically Oriented Anatomy*. 3rd ed. Williams and Wilkins, Baltimore, Hong Kong, London, Munich, 1992: 87-107.
13. Arıncı K, Elhan A. *Anatomi*. 5. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi; 2001; 12-13.
14. Dere F. *Anatomi Atlası ve Ders Kitabı*. 5. Baskı. Adana: Nobel Tıp Kitabevi; 1999; 806-7.
15. Spodick DH. *Physiology of the normal pericardium: Functions of the pericardium*. Spodick DH. *The pericardium. A Comprehensive Textbook*. New York Decker 1997; 15-16.
16. Allen H.D., Driscoll D.J., Shaddy R.E., Feltes T. *Moss and Adams' Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents* 2012; Vol 2 part VIII; 1290-1299.
17. Gabella G (sect ed): *The Pericardium*. In Gray H, Williams PL, Bannister; H(eds):

- Gray's Anatomy: The Anatomical Basis of Medicine and Surgery. New York, Churehill Livingstone, 1995, pp 1471-1472.
18. Roberts JR, Kaiser LR. Pericardial Procedures. In Kaiser LR, Kron II, Spray TL. Mastery of Cardiotrohacic Surgery, Philadelphia: Lippincott-Raven 1998;221-229.
 19. Lorell BH. Functions of the Normal Pericardium. In Goldman and Braunwald E. Primary Cardiology. 1 st ed. New York Saunders 1998; 427-446.
 20. Ege T, Us MH, Cikirikcioglu M, Arar C, Duran E. Analysis of C-reactive protein and biochemical parameters in pericardial fluid. Yonsei Med J 2006; 47: 372-6.
 21. Oyama J, Shimokawa H, Morita S, Yasui H, Takeshita A. Elevated interleukin-1 beta in pericardial fluid of patients with ischemic heart disease. Coron Artery Dis 2001; 12: 567-71.
 22. Kabbani SS, Le Winter M. Pericardial disease. Crawford MH, Di Marco JP.(eds). Cardiology. London, Mosby International 2001; p5-15: 8.
 23. Troughton RW, Asher CR, Klein AL. Pericarditis. Lancet 2004;363:717-27.
 24. Erel SH, Bayraktar B. Konstriktif perikardit ve Kirby insizyonu. Türk Tıp Cem Mecm 1961; 27: 115.
 25. Santamore WP, Lynch PR, Meier G, et al. Myocardial interaction between the ventricles. J Appl Physiol 1976; 41: 362.
 26. Shabetai R. The Pericardium. Norwell, MA: Kluwer Academic, 2003.
 27. Roberts TG, Lilly LS. Diseases of the Pericardium. LS Lilly (ed). Pathophysiology of heart disease. Pennsylvania, Williams&Wilkins, 1998. pp. 289-301.
 28. Kostreva DR, Pontus SP. Pericardial mechanoreceptors with phrenic afferents. Am J Physiol 1993; 264: H1836-46.
 29. Miyazaki T, Pride HP, Zipes DP. Prostaglandins in the pericardial fluid modulate neural regulation of cardiac electrophysiological properties. Circ Res 1990; 66: 163-75.
 30. Spodick DH. Microphysiology of the pericardium: substrate forintra pericardial therapeutics. Herz. 2000;25: 720-723.
 31. Spodick DH. The normal and diseased pericardium. Current concepts of pericardial physiology, diagnosis and treatment. J Am Coll Caridol 1983; 1: 240.
 32. Morgan SC. Guntheroth WG Dillard DH. Realitionsip of pericardial to pleural pressure during quiet respiration and cardiac tamponade. Cir Res 1965; 15: 493.
 33. SHGM-Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü (2008). Türkiye Kalp ve Damar

- Hastalıklarının Önleme ve Kontrol Programı Risk Faktörlerine Yönelik Stratejik Plan ve Eylem Planı. Ankara. <http://sbu.saglik.gov.tr/Ekutuphane/kitaplar/t14.pdf>
34. Demir Korkmaz, F. (2012, Mayıs). Kalp damar cerrahisinde yaşam kalitesi. Sözel bildiri, Cerrahi Bakım ve Yaşam Kalitesi Sempozyumu, Manisa.
35. TKD-Türk Kardiyoloji Derneği (2012). Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri.
36. Yava, A. (2000). Açık kalp cerrahisi geçiren bireylerde postoperatif nöropsikolojik değişikliklerin incelenmesi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Gülhane askeri Tıp Akademisi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
37. CDC-Centers for Disease Control and Prevention (2013). Deaths: Final Data for 2010, National Vital Statistics Reports. http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr61/nvsr61_04.pdf
38. Buğan, B. ve Çelik, T. (2014). Koroner arter hastalığı risk faktörleri. Journal of Clinical and Analytical Medicine, 5(2), 159-163.
39. Onat, A., Keleş, İ., Çetinkaya, A., Başar, Ö., Yıldırım, B., Erer, B. ve ark. (2001). On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 29, 8-19.
40. Keleş, İ. (2008). Türk erişkinlerinde kalp sağlığı ve risk faktörleri (Tekharf Çalışması). İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Kardiyoloji Gündemi Sempozyum Dizisi, 64, 11-14. <http://www.ctf.edu.tr/stek/pdfs/64/6401.pdf>.
41. Abacı, A. (2011). Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 39, 1-5.
42. Johnson, P. ve Manson, J. (2005). How to make sure the beat goes on: Protecting a woman's heart. Circulation, 111(4), 28-33.
43. Yazar, M. (2011). Açık kalp cerrahisi olacak hastalara ameliyat öncesi yapılan eğitimin anksiyete düzeyine etkisi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Haliç Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul.
44. Timby, B.K. ve Smith, N.E. (2003). Caring for clients undergoing cardiovascular surgery. İçinde Introductory Medical-Surgical Nursing. (8th ed). USA: Lippincott Williams & Wilkins; 499-511.
45. Peterson, K.J. (2010). Indications for cardiac surgery. İçinde S.R. Hardin ve R. Kaplow (Eds), Cardiac Surgery Essentials for Critical Care Nursing. Canada: Jones and Bartlett Publishers; 27-52.

46. Stephenson, L.W. (2008). History of cardiac surgery. İçinde L.H. Cohn (Ed), Cardiac Surgery in the Adult. (3rd ed). USA: The McGraw-Hill Companies; 3-28.
47. Örer, A. ve Oto, Ö. (1999). Dünden bugüne kalp cerrahisi. Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, 7(3), 153-160.
48. Aytaç, A. Dünya'da ve Türkiye'de kalp cerrahisi. <http://www.siyamiersek.gov.tr/HastaneIcerik.aspx?p=e9dc2b87-a04f-4767-85b8-64a338a95e61>
49. Lyte, B.W. (2002). Koroner bypass cerrahisi, V. Fuster, R. W. Alexander, R. A. O'rouke (Eds), Hurst's The Heart. (A. C. Hatemi, Çev.). (10th ed). İstanbul: And Yayıncılık; 1507-1524.
50. Bojar, R.M. (2011b). Respiratoy management. İçinde R.M. Bojar (Ed), Manual of Perioperative Care in Adult Cardiac Surgery. (5th ed). Oxford: Blackwall; 383-436.
51. Hodge, T. (2011). Fast Facts for the Cardiac Surgery Nurse: Everything You Need to Know in a Nutshell. New York: Springer Publishing.
52. Drumm, C. ve Peterson, K.J. (2010). Heart valve surgery. İçinde S.R. Hardin ve R. Kaplow (Eds), Cardiac Surgery Essentials for Critical Care Nursing. Canada: Jones and Bartlett Publishers; 73-92.
53. Dirks, J. ve Waters, J. (2014). Cardiovascular therapeutic management. İçinde L.D. Urden, K.M. Stacy, M.E. Lough. Critical Care Nursing Diagnosis and Management. (7th ed). Canada: Elsevier; 412-466.
54. Timby, B.K. ve Smith, N.E. (2003). Caring for clients undergoing cardiovascular surgery. İçinde Introductory Medical-Surgical Nursing. (8th ed). USA: Lippincott Williams & Wilkins; 499-511.
55. Ahrens, T.S., Prentice, D. ve Kleinpell, R.M. (2007b). Treatment of cardiac, valvular, and vascular insufficiency, and trauma. İçinde Critical Care Nursing Certification Preparation, Review and Practice Exams. (5th ed). USA: The McGraw Hill Companies; 125-135.
56. Bulut, Y. (2011). Açık kalp ameliyatı geçirecek hastalara ameliyat öncesi verilen progresif gevşeme eğitiminin cerrahi stres tepkisi/yanıtı üzerindeki etkisi. (Yayımlanmamış yüksek lisans tezi). Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sivas.
57. Çil, E. (2004). Ventriküler septal defekt. Güncel Pediatri Dergisi, 2, 80-82.
58. Özkan, M. Açık kalp cerrahisi. <http://www.kvc.hacettepe.edu.tr/pdf/ekc001.pdf>

59. Galletti PM, Brecher GA. Heart-lung bypass, principles and techniques of extracorporeal circulation New York: Grune & Stratton, 1962:194.
60. Galletti PM, Brecher GA. Heart-lung bypass, principles and techniques of extracorporeal circulation . New York: Grune & Stratton, 1962:251.
61. Reed CC, Kurusz M, Lawrence AE Jr. Safety and techniques in perfusion. Stafford, TX: Quali-Med, 1988:23.
62. Davis RF, Dobbs JL, Casson H. Conduct and monitoring of cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP , Davis RF , Utley JR , eds. Cardiopulmonary bypass, principles and practice Baltimore: Williams & Wilkins, 1993:579.
63. Emergency Care Research Institute. Inspection & preventive maintenance of cardiopulmonary perfusion equipment and an overview of problems. Health Dev 1980;9:70–80.
64. Kurusz M, Crane TN, Speer D. Preventive maintenance of heart-lung machines. Proc Am Acad Cardiovasc Perfus 1985;6:34–37.
65. Young WV, Heemsoth CH, Georgiades G, et al. Extracorporeal circuit sterility after 168 hours. J Extra-Corp Technol 1997;29:181–184.
66. Reed CC, Romagnoli A, Taylor DE, et al. Particulate matter in bubble oxygenators. J Thorac Cardiovasc Surg 1974;68:971–974.
67. Crane TN, Keen WR Jr, Spiller CE, et al. A prebypass checklist-why aren't you using one? Proc Am Acad Cardiovasc Perfus 1986;7:98–100.
68. American Society of Extra-Corporeal Technology. Suggested pre-bypass perfusion checklist. Perfus Life 1990;7:76–77.
69. Rosengart TR, DeBois WJ, O'Hara M, et al. Retrograde autologous priming for cardiopulmonary bypass: a safe and effective means of decreasing hemodilution and transfusion requirements. J Thorac Cardiovasc Surg 1998;115:426–439.
70. Kirklin JW, Barratt-Boyes BG. Cardiac surgery, 2nd ed. New York: Churchill Livingstone, 1993:75.
71. Reed CC, Kurusz M, Lawrence AE Jr. Safety and techniques in perfusion . Stafford, TX: Quali-Med, 1988:129.
72. Jerabek CF, Walton HG, Doerfler S. The effect of gas scavenging on hollow fiber membrane oxygenator performance. Proceedings of the 27th International Conference American Society of Extra-Corpeal Technology, 10–14 March 1989, pp. 24–29.
73. Cook DJ, Orszulak TA, Daly RC, et al. Cerebral hyperthermia during

- cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:268–269.
74. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, et al. Improvement of outcomes after coronary artery bypass; a randomized trial comparing intraoperative high versus low mean arterial pressure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;110:1302–1314.
 75. Robicsek F, Masters TN, Niesluchowski W, et al. Vasomotor activity during cardiopulmonary bypass. In: Utley JR, ed. *Pathophysiology and techniques of cardiopulmonary bypass*. Vol II. Baltimore: Williams & Wilkins, 1983:1–12.
 76. Hine IP, Wood WG, Mainwaring-Buton RW, et al. The adrenergic response to surgery involving cardiopulmonary bypass, as measured by plasma and catecholamine concentrations. *Br J Anaesth* 1976;48:355–363.
 77. Abel RM, Buckley MJ, Austen WG, et al. Etiology, incidence and prognosis of renal failure following cardiac operations. Results of a prospective analysis of 500 consecutive patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1976;71:323–333.
 78. Joachimsson P-O, Sjoberg F, Forsman M, Johansson M, et al. Adverse effect of hyperoxemia during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;112:812–819.
 79. Utley JR, Bhatt MA, Stephens DB, et al. Reversal of protamine reaction with heparin. *Perfusion* 1986;1:63–64.
 80. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK, et al. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity* 2005; 23: 479-490.
 81. Dinarello CA. The biological properties of interleukin-1. *Eur Cytokine Netw* 1994; 5: 517-531
 82. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith, DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *Int Immunol* 2008; 20: 1019-1030.
 83. Pushparaj PN, Tay HK, H'Ng SC, Pitman N, Xu D, McKenzie A, et al. The cytokine interleukin-33 mediates anaphylactic shock. *Proc Natl Acad Sci* 2009; 106: 9773-9778.
 84. Miller AM, Xu D, Asquith DL, Denby L, Li Y, Sattar N, et al. IL-33 reduces the development of atherosclerosis. *J Exp Med* 2008; 205: 339-346.
 85. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling

- system. *J Clin Invest* 2007; 117: 1538-1549.
86. Humphreys NE, Xu D, Hepworth MR, Liew FY, Grecis RK. IL-33, a potent inducer of adaptive immunity to intestinal nematodes. *J Immunol* 2008; 180: 2443-2449.
 87. Kuchler AM, Pollheimer J, Balogh J, Sponheim J, Manley L, Sorensen DR, et al. Nuclear interleukin-33 is generally expressed in resting endothelium but rapidly lost upon angiogenic or proinflammatory activation. *Am J Pathol* 2008; 173: 1229-1242.
 88. Marvie P, Lisbonne M, L'Helgoualc'h A, Rauch M, Turlin B, Preisser L, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with liver fibrosis in mice and humans. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1726-1739.
 89. Wood IS, Wang B, Trayhurn P. IL-33, a recently identified interleukin-1 gene family member, is expressed in human adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 384: 105-109.
 90. Miller AM, Asquith DL, Hueber AJ, Anderson LA, Holmes WM, McKenzie AN, et al. Interleukin-33 induces protective effects in adipose tissue inflammation during obesity in mice. *Circ Res* 2010; 107: 650-658.
 91. Ashley M. Miller, Role of IL-33 in inflammation and disease, *Miller Journal of Inflammation* 2011, 8:22, <http://www.journal-inflammation.com/content/8/1/22>
 92. Kakkar R, Lee RT (2008) The IL-33/ST2 pathway: therapeutic target and novel biomarker. *Nat Rev Drug Discov* 7: 827–840.
 93. Domingo A. Pascual-Figal, MDa, and James L. Januzzi, MD., The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *AmJ Cardiol* 2015;115[suppl]:3Be7B.
 94. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 38(12):1103-11, 2005.
 95. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry.* 37 (2004) 277–285.
 96. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A (2005) Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr* 164:775–778.
 97. Aycicek A., Varma M., Ahmet K., Abdurrahim K., Erel O.. Maternal active or passive smoking causes oxidative stress in placental tissue. *Eur J Pediatr.* 2011 May;170(5):645-51).