

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

**KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN
HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVISINDA
BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ-15
(GDF-15), PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Burak COŞKUN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa GÖZ

ŞANLIURFA

2017

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

**KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN
HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVISINDA
BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ-15
(GDF-15),PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ
SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Mehmet Burak COŞKUN

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mustafa GÖZ

Bu tez, Harran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Kurulu (HÜBAK) tarafından **16096** proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2017

T.C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Mehmet Burak COŞKUN' un hazırladığı “Kardiyak Cerrahi Geçiren Hastaların Perikardiyal Sıvısında Büyüme Farklaşma Faktörü-15 (GDF-15), Paraoksonaz ve Arilesteraz Seviyelerinin Araştırılması” konulu çalışma, 20/04 /2017 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

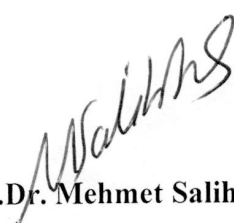


Doç.Dr. Mustafa GÖZ(Danışman)

Harran Üniv. Tıp Fak.

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

BAŞKAN




Doç.Dr. Mehmet Salih Aydın

Harran Üniv. Tıp Fak.

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ÜYE



Yrd.Doç.Dr. Aydemir KOÇARSLAN

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniv. Tıp Fak.

Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

ÜYE

ONAY

24.05.2017
Prof.Dr. Mustafa DENİZ
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Kalp Damar Cerrahisinde başlayan yüksek lisans eğitimimin yanında, tez çalışmalarım süresince desteğini esirgemeyen başta danışman hocam; Doç.Dr.Mustafa GÖZ olmak üzere, Doç.Dr.Mehmet Salih AYDIN, Yrd.Doç.Dr.İsmail KOYUNCU'ya, Bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve manevi desteklerini eksik etmeyen; Prof.Dr.Faruk SÜZERGÖZ, Uzm.Dr.Ali ÇİĞDEM, Op.Dr.Servet GENÇAĞA, Öğr.Gör.Reşat DİKME, Uzm.Özgür YÜKSEKDAĞ, Rıdvan ASLAN'a, MetroLife ailesinden; Güzel insan Hemş.Fatma DOĞAN Ceylan SÜT, Elif ALPAY, Oya KARAKUCAK ve tüm çalışma arkadaşlarıma, Sağlık Bilimleri Enstitüsü çalışanlarına ve Ahmet ÖZDEMİR'e, Enstitü Müdürümüz Prof.Dr.Mustafa DENİZ'e, Proje desteklerinden dolayı HÜBAK'a. Son olarak desteğiyle beni bugünlere getiren COŞKUN, AKPINAR ve ÜNSALOĞLU ailelerine sonsuz teşekkürler...

Mehmet Burak COŞKUN

2017

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER.....	II
ŞEKİL DİZİNİ.....	V
TABLODİZİNİ.....	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	VII
ÖZET.....	IX
ABSTRACT.....	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Kalbin Cerrahi Anatomisi	3
2.1.1 Perikard (Kalp Zarı)	4
2.1.2 Kalbin Tabakaları	4
2.1.3 Kalbin Bölümleri	5
2.1.3.1 Atrium Dextrum	5
2.1.3.2 Atrium Sinistrum	5
2.1.3.3 Sol Atrium	6
2.1.4 Kalp Kapakları	6
2.2 Kardiyopulmoner Bypass (CPB).....	8
2.2.1 Kardiyopulmoner Bypassın Tarihçesi	9
2.2.2 Kalp-Akciğer Makinesi	11
2.3 Kalp-Akciğer Makinesi (Heart-Lung Machine).....	12
2.3.1 Kalp-Akciğer Makinesi Devreleri	12
2.3.1.1 Venöz ve Arterial Hatlar	14
2.3.1.2 Venöz Rezervuar	16
2.3.1.3 Pompa.....	16
2.3.1.4 Oksijenatör	15

2.3.1.5 Mixer	19
2.3.1.6 Isı Değiştiriciler (Heat Exchanger)	19
2.3.1.7 Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı	20
2.3.1.8 Aspirasyon Sistemleri.....	20
2.3.1.9 Filtreler	21
2.4 Kardiyopulmoner Bypasssta Kullanılan Prime Solüsyon	21
2.5 Kalp-Akciğer Makinesinin Kurulumu.....	22
2.6 Perfüzyonistin Görev ve Sorumlulukları.....	24
2.7 CBP Sisteminin Hazırlanması	26
2.7.1CPB İşlem Öncesi Perfüzyon Kontrol Listesi.....	26
2.7.2 CPB Antikoagülasyon-Nötralizasyon.....	27
2.8 Heparine Karşı Gelen Reaksiyonlar.....	28
2.8.1 Heparin Reaktifleri	29
2.9 Kanülasyon İşlemleri.....	30
2.9.1 Arteriyal Kanülasyon	30
2.9.2 Venüz Kanülasyon	31
2.10 CPB’de Akım.....	32
2.11 Monitörizasyon.....	34
2.12 Miyokardın Korunması.....	35
2.13 Kardiyopleji.....	36
2.14 Serebral Hasar Koruma Yöntemleri.....	37
2.15 Kardiyopulmaner Bypassın Organ Sistemleri Üzerine Etkisi.....	37
2.16 Kardiyopulmaner Bypasssta Hasar Oluşturan Etmenler.....	37
2.17 CPB’de Organ Hasarları.....	38
2.18 Groowth Differentiation Factor-15.....	40
2.19 Paraoksonaz	41
2.20 Arilesteraz.....	41

3. MATERYAL ve METOD	42
3.1 Çalışma Yapılan Hastalar ve Prosedürler.....	42
3.2 Perikardiyal Sıvının Eldesi.....	42
3.3 Kullanılan Araç ve Gereçler.....	42
3.4 Perikard Sıvısında GDF-15' in Eliza ile Miktarının Ölçülmesi.....	43
3.5 Perikardiyal Sıvı Örneklerinin Çalışılması.....	44
3.6 GDF-15' in Eliza Çalışma Prosedürü.....	45
3.7 Paraksonaz Enzim Aktivitesi Ölçümü.....	47
3.8 Arileteraz Aktivitesi Ölçümü.....	47
3.9 Toplam Oksidan Status Düzey Ölçümü.....	47
3.10 Toplam Anti Oksidant Status Düzey Ölçümü.....	47
3.11 Oksitadif Stress İndeksi Ölçümü.....	48
4. BULGULAR	49
5. TARTIŞMA SONUÇ	54
6. KAYNAKLAR	58
7. EKLER	63

ŞEKİL DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 1. Kalbin Genel Yapısı.....	7
Şekil 2. Kalp Kapakları Önden ve Üstten Görünümü.....	8
Şekil 3. Kalp-Akciğer Makinesi.....	13
Şekil 4. Kardiyopulmoner Bypasssta Kullanılan Kalp-Akciğer Makinesinin Komponentleri ve Kurulum Sıralaması.....	14
Şekil 5. Kalp-Akciğer Makinesinde Bypass Şeması.....	14
Şekil 6. Farklı Kanül Tipleri.....	17
Şekil 7. Buble ve Membran Oksijenatör	20
Şekil 8. Filtre Yandan Görünüm	22
Şekil 9. Kalp-Akciğer Makinesi.....	23
Şekil 10. Kanülasyon Tipleri.....	30
Şekil 11. Aortik Kanülasyon	31
Şekil 12. Arteriyel ve Venöz Kanülasyonun Bir Arada Gösterimi	32
Şekil 13. GDF-15 Reaktifleri ve Çalışma Plateleri	46

TABLO DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 1. Hipotermiye Göre İstenilen Htc ve Pompa Debisi Tablosu	34
Tablo 2. Parametrelerin Bulgu Tablosu	49
Tablo 3. GDF-15,Paraoksonaz,Arilesteraz,TAS,TOS ve OSİ Korelesyon Tablosu	50
Tablo 4. Osi Düzeyi ile GDF-15 Düzeyi Arasındaki Korelasyon	51
Tablo 5. Paraoksonaz 1 Düzeyi ile GDF-15 Düzeyi Arasındaki Korelasyon	52
Tablo 6. Arilesteraz Düzeyi ile GDF-15 Düzeyi Arasındaki Korelasyon	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

CPB	: Kardiyopulmoner Bypass
HBTC	: Hasta Başı Test Cihazı
GDF-15	: Growth Differentiation Factor 15
SKA	: Serebral Kan Akımı
DKDS	: Düşük Kalp Debisi Sendromu
ACS	: Akut Koroner Sendrom
CAD	: Koroner Arter Hastalığı
HF	: Kalp Yetmezliği
PDA	: Patent Duktus Arteriosuz
Hgb	: Hemoglobin
O₂	: Oksijen
CO₂	: Karbondioksit
Hct	: Hemotokrit
Lt	: Litre
CVP	: Santral Venöz Katater
ACT	: Etkinleştirilmiş Pıhtılaşma Zamanı
BSA	: Vücut Yüzey Alanı
ASD	: Atriyal Septum Defekt
Ph	: Asit - Baz Oranı

PO₂	: Parsiyel Oksijen Basıncı
PCO₂	: Parsiyel Karbondioksit Basıncı
EKG	: Elektrokardiyografi
DNA	: Deoksiribonükleik Asit
U	: Ünite
PON1	: Paraoksonaz
ARE	: Arilesteraz
HIT	: Heparin İlişkili Trombositopeni



ÖZET

KARDİYAK CERRAHİ GEÇİREN HASTALARIN PERİKARDİYAL SIVISINDA BÜYÜME FARKLILAŞMA FAKTÖRÜ-15 (GDF-15) PARAOKSONAZ VE ARİLESTERAZ SEVİYELERİNİN ARAŞTIRILMASI

MEHMET BURAK COŞKUN

Perfüzyon Teknolojisi, Yüksek Lisans Tezi

Yapılan birçok çalışmaya göre, perikardiyal sıvıdaki bazı maddelerin konsantrasyonları kardiyovasküler hastalıklarla ilgili pek çok patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

TGF- β (Transforming Growth Factor Beta) ailesinin bir üyesi olan Growth Differentiation Factor-15'in (GDF-15) temel biyolojik rolü bilinmemesine rağmen büyüme inhibasyonu, apoptozis indüksiyonu, hücre farklılaşması ve tümör invazifliği gibi birçok değişik fizyolojik durumun düzenlenmesinde görevli olduğu düşünülmektedir. GDF-15 normalde , kalpte fizyolojik şartlar altında düşük miktarda bulunurken reaktif oksijen radikallerine, proinflamatuvar sitokinlere, iskemiye ve mekanik olaylara karşı yanıt olarak ciddi ölçüde artabilmektedir. Çalışmamızda amaç; perikardiyal sıvıda GDF-15 ile paraoksonaz ve arilesteraz seviyesinin kardiyovasküler hastalıklardaki seviyesinin tespit edilmesi ve hastalığın patofizyolojisi ile bu parametreler arasındaki ilişkinin anlaşılmasına katkı sağlanmasıdır.

40 (28 E+12 K) hastanın dâhil edildiği bu çalışmada, hastaların perikardiyal sıvısında GDF 15, Paraoksonaz, Arilesteraz, Toplam Oksidan Status, Toplam Antioksidan Status ve Oksidatif Stres İndeksi çalışılmıştır. Yapılan çalışma sonucunda; GDF-15 ile paraoksonaz pozitif bir korelasyon göstermesine rağmen anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.($p>0.05$). GDF-15 ile arilesteraz ve OSİ arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. ($p>0.05$). Paraoksonaz ile arelisteraz arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen anlamlı bir ilişki bulunmamıştır .($p>0.05$). Paraoksonaz ile OSİ değeri arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen aralarında anlamlı bir ilişki yoktur. ($p>0.05$). Arelisteraz ile OSİ

pozitif bir korelasyon gösterse de anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.($p>0.05$).

Yaptığımız çalışmanın ilk olması münasebetiyle çalışmamızda bir standart metodolojinin olmaması, yeterli sayıda olguya ulaşamaması, alınan perikardiyal sıvının hassas olup çevre koşullarından olumsuz etkilenmesi ve kontrol grubunun olmaması dezavantajlar oluşturmuştur. Bu nedenle, perikardiyal sıvıda araştırılacak parametrelerle ilgili daha geniş serili, çok merkezli, prospektif, kontrollü ve standart bir metodolojinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler:Perikardiyal Sıvı, Kalp-Akciğer Makinesi, GDF-15, Paraoksanaz, Arilesteraz, OSİ.



ABSTRACT

THE INVESTIGATION OF GROWTH DIFFERENTIATION FACTOR-15 (GDF15) PARAOXONAZE AND ARYLESTERASE LEVELS IN THE PERICARDIAL FLUID OF PATIENTS UNDERGOING CARDIAC SURGERY

Mehmet Burak COŞKUN

Perfusion Technology, Masters Thesis

Concentrations of certain substances in the pericardial fluid contribute to the understanding of many pathophysiological mechanisms related to cardiovascular diseases, according to many studies.

Though the basic role of Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15), a member of the family of transforming growth factor beta (TGF- β), is unknown, it is thought to be taking place in regulation of many different physiological events such as growth inhibition, apoptosis induction, cell differentiation and tumor invasion. GDF-15 normally has a low amount in cardiac tissue under physiological conditions. But as an answer to reactive oxygen radicals, proinflammatory cytokines, ischemia and mechanical events it may show a significant increase.

The aim of this study was to determine the levels of GDF-15, Paraoxonase and Arylesterase in pericardial fluid in cardiovascular diseases, and also it was aimed to understand the relationship between these parameters and the pathophysiology of the disease. GDF 15, Paraoxonase, Arylesterase, Total Oxidant Status, Total Antioxidant Status and Oxidative Stress Index were studied in the pericardial fluid of 40 patients (28 M + 12 F). A positive correlation was seen between GDF-15 and Paraoxonase, but it wasn't statistically significant ($p > 0.05$). A negative correlation was seen between GDF-15 and arilesterase and OSI, but wasn't statistically significant ($p > 0.05$). The negative correlation between Paraoxonase and OSI value wasn't statistically significant ($p > 0.05$). The positive correlation between arilesterase and OSI wasn't statistically significant too ($p > 0.05$).

Since the study is the first study on subject, we don't have a standard methodology and the lack of access to a sufficient number of cases, the sensitivity of the pericardial fluid which is affected by environmental factors, and the lack of a control groups created disadvantages. For this reason studies about parameters in pericardial fluid has to have larger series, has to be

multicentered, prospective, controlled and standard methodology should be used.

Key words: Pericardial fluid, Heart Lung Machine, GDF-15, Paraoxanase, Arylesterase, OSI.



1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler cerrahinin yapılmasını olanaklı kılan Kardiyopulmoner Bypass sırasında kalp ve akciğer devre dışı kalmakta, bu organların yerine pompa ve oksijenatörden oluşan Kalp Akciğer Makinesi kullanılmaktadır. Cerrahi sahadan kanül ve tüp setlerle alınan kan rezervuara alındıktan sonra pompa yardımıyla oksijenatöre gönderilmekte ve oksijenlendirildikten sonra tekrar hastanın arterinden sistemik dolaşıma geri verilmektedir. Bu dolaşım kısaca vücut dışı dolaşım veya ekstrakorporeal dolaşım olarak isimlendirilmektedir.

Açık kalp ameliyatlarının yapılabilmesi için sternumun açılıp, kalbe ulaşılması gerekmektedir. Sternum açıldıktan sonra kalbin en dış tabakasını saran perikardiyumun kesilmesi gerekmektedir. Perikard veya perikardiyum kendine özgü bir yapıda kapalı şekilde ve fibröseröz yapıdadır. En dış kısımda kollajen yapının ortaya çıkardığı fibröz tabaka varken, iç kısmı mezotel hücrelerin ortaya çıkardığı bir yapı olan seröz membran oluşturmaktadır. Aynı zamanda iç ve dış yapılarda bulunan fibröz ve seröz membran pariyetal perikard olarakta anılmaktadır. Buradaki seröz yapıdan oluşan membran kıvrılıp kalbin dış tabakasını kaplar. Epikardiyal yüzeyi kaplanan seröz membran aynı zamanda visseral perikard olarakta adlandırılır. Bu perikard yaprakları arasında mezotel hücrelerin salgıladığı 15-30 ml kadar özel bir sıvı bulunur(1).

Mezotellerce salınan bu özel sıvı, iki perikard arasındaki sürtünmeyi en minimuma indirger. Visseral perikardın normalde ve patolojik durumlarda perikardiyal sıvının kaynağı olduğu düşünülmektedir. Bu sıvıdaki protein plazmadan az iken albümin bakımından oldukça yüksektir. Perikard sıvısının içeriğini, kayganlaştırıcılık özelliğiyle bilinen fosfolipidler ve elektrofizyolojik içeriğe sahip olduğu düşünülen birçok prostaglandinler yer almaktadır (2-3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar göz önüne alındığında bazı kalp hastalıklarındaki farklı maddelerin, perikard sıvı konsantrasyonlarının, birçok hastalığın saptanmasına katkı sağladığı ortaya çıkmıştır.

Kalp yetmezliğinde atriyal ve brain natriüretik faktörlerin perikard sıvısında 12 kata kadar fazla çıkması, bu faktörlerin kalp yetmezliğinde otokrin veya parakrin faktör olarak patofizyolojik bir rol oynadığını akla getirmektedir.

GDF-15 hem Makrofaj İnhibitör Sitokin 1 (MIC-1)(4), Prostate Differentiation Factor (PDF)(5), Pleisental none marphogenic (PLAB)(6) ve pleisental TGF- β (PTGF- β)(7) olarak bilinmektedir. GDF-15 diğer adıyla Makrofaj İnhibitor Sitokin-1, TGF- β ailesinin bir üyesidir. Temel biyolojik rolü bilinmemektedir. Fakat büyüme inhibasyonu, apoptosis indüksiyonu, hücre ayrılması ve tümör invazifliği gibi birçok değişik fizyolojik durumun düzenlenmesinde görevli olduğu düşünülmektedir (8).

Paraoksonaz 1(PON1) enzimi, tıpkı arilesteraz gibi aynı gen merkezinden ve aktif yerleri benzer olan enzimlerdir. Aridialkilfosfotaz sınıfı bir ester hidrolazı olan PON1 kolinesterazların kuvvetli inhibitörü olan paraoksonazı hidroliz edebilir. Ayrıca diğer organofosfatları da detoksifiye yeteneğine sahiptir. Arilesteraz enzimi her ne kadar organofosfatları detoksifiye etse de PON1 gibi genetik başkalaşım göstermez. Bu iki enzimin doğal substratları farklı olsa da PON1 fenilasetatı hidroliz ederek hem arilesteraz hem paraoksonaz aktivitesini gösterme yeteneğindedir. PON1 ayrıca LDL ve HDL 'yi serbest radikallerin ortaya çıkardığı oksidasyona karşı koruyarak oksidatif stresi anlamlı şekilde ortadan kaldırdığı ıspatlanmıştır (9-10).

Daha önceleri Pulmoner Emboli, Kalp Yetmezliği, Talesemi Major, Akut Pulmoner Proembolizm, Overin Yüzey Epitel Malign Tümörü, Sol Ventrikül Sistolik Fonksiyon Bozukluğu gibi birçok farklı hastalık prognozunda sadece serum düzeyinde çalışma bulunan GDF-15'in ve antioksidan enzim olan paraoksonaz ve arilesteraz seviyesinin perikardiyal sıvıda bakılması literatürde ilk çalışma olacak olup, bu anlamda GDF-15, paraoksonaz ve arilesteraz seviyelerinin araştırılması kardiyovasküler hastalıkların araştırılmasına ışık tutacaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kalbin Cerrahi Anatomisi

Kalp, temel olarak vücutta kan dolaşımını sağlayan, kalp kası adı verilen özel bir kastan oluşmuş, kendiliğinden kasılma eylemi gösteren içi boş bir organdır. Kalbin boyutu ve ağırlığı cinsiyete, yaşa ve fizyolojik özelliklere göre farklılık göstermektedir. Genel anlamda ağırlığı erkeklerde 280-340 gr, kadınlarda ise 230-280 gr olarak kabul görmektedir. Göğüsün orta kısmında bulunan kalp, perikardiyal kese içinde bulunmaktadır. 1/3'lük kısmı orta bölümün sağ tarafında kalır. Vücuda oksijenlenen tüm kanı gönderen aort damarı kalbin sol karıncığından çıkar.

Sol karıncık ile aort damarı arasında "Aort kapağı" adı verilen 3 yaprakçıklı aort kapağı bulunur. Aynı şekilde sağ karıncıktan da, akciğerlere oksijenlenmemiş kanı getiren pulmoner damar çıkmaktadır. Sağ karıncık ile pulmoner damar arasında pulmoner kapak olarak adlandırılan bir kapak bulunur. Vena Cava İnférieur ve Vena Cava Süperior gibi alt toplardamarlar, tüm vücuttaki venöz kanı toplayarak oksijence fakir olan kanı sağ atriuma getirir. Gelen bu kan, pulmoner arter aracılığıyla ve sağ ventrikül vasıtasıyla akciğerlere pompalanır.

Akciğerlerin oksijenlediği kanı, 4 adet olan pulmoner venler sol kulakçığa yönlendirir. Buradan mitral kapağı aşır, sol karıncığa gelir ve sol karıncıktan tüm bedene pompalanır. Kalbin sahip olduğu tüm kapaklarda, dolaşım esnasında kanın geriye kaçmadan tek yönde ilerlemesine olanak sağlar. Kalbin dış yüzeyi perikard olarak adlandırılan bir zar ile kaplıdır. Bu zar ile kalp arasında, yaklaşık 15-35 ml kadar bir sıvı bulunur. Temel olarak bu sıvı kayganlaştırıcı özelliği olan fosfolipidler ve çok sayıda prostaglandinler içerir, kalbin hareketleri sırasında (Kasılıp–Gevşeme) perikard zarlarının üst üste rahat bir şekilde kaymasını sağlar (11).

2.1.1. Perikard Zarı (Kalp Zarı)

Perikard iki katmandan oluşur. Bunlar Visserel Perikard ve Pariyetal Perikard'tır. Visseral Perikard, kalbin epikard yüzeyine yapışık mezotel hücreleri içeren bir seröz membrandır. Pariyetal Perikard, otopsi ölçümlerine göre 2 mm kalınlığında kalp yüzeyinin çoğunu örten fibröz bir banttır. Pariyetal Perikard aselüler yapıda olup, hem kollajen hem de elastin lifler içermektedir. Kollajen esas yapısal bileşen olup perikard hafifçe gerildiğinde dalgalı demetler şeklinde izlenmektedir. Daha fazla gerildiğinde lif demetleri düzleşmekte ve doku sertliğini arttırmaktadır (12).

Perikard veya Perikardiyum, kapalı fibröseröz kese şeklinde dış yapısını kollajen liflerin oluşturduğu, fibröz tabaka ile iç yapısını mezotel hücrelerinden meydana gelen seröz membrandan oluşmaktadır. Dış kısımdaki fibröz tabaka ve seröz membran pariyetal perikard adını almaktadır. Pariyetal perikardın seröz membranı kıvrılarak kalbin dış kısmını kaplar. Seröz membranın epikardiyal yüzünü örten bu kısım visseral perikard olarak tanımlanır. Bu iki yaprağın arasında mezotel hücrelerince salgılanan 15-35 ml kadar özel bir sıvı bulunmaktadır (1).

Bu özel sıvı perikard yaprağı arasındaki sürtünmeyi minimuma indirmektedir. Visseral perikardın genel olarak perikardiyal sıvının kaynağı olduğu görüşü bulunmaktadır. Bu sıvı proteince plazmadan az, albümin içeriği oldukça yüksektir. Perikard sıvısında kayganlaştırıcı özelliğe sahip olan fosfolipidler ve elektrofizyolojik özellik gösterdiği düşünülen çok sayıda prostaglandinler yer almaktadır (2-3).

Drenajı pariyetal perikard aracılığı ile duktus torasikusa ve sağ lenfatik duktus aracılığı ile de sağ plevral boşluğa olmaktadır (4).

Perikardiyal sıvı küçük moleküllerinin yanı sıra, bazı büyük moleküllere karşı da geçirgen özellik göstermektedir. Genelde serbest sıvı-elektrolit değişiminin yaşandığı, dinamik bir denge halindedir (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, farklı kardiyovasküler hastalıklar için perikardiyal sıvı konsantrasyonları birçok patofizyolojik mekanizmanın saptanmasına önemli katkılar sağlamaktadır.

2.1.2. Kalbin Tabakaları

Kalp üç tabakadan oluşur.

Endocardium: Kalp boşluklarının tüm girinti ve çıkıntılarını kaplayarak damarların intima tabakası ile devam eder. Endocardiumun iç yüzü oldukça düz ve kaygandır. Bu sayede kanın boşluk duvarlarına sürtünmesi son derece azalır.

Miyocardium: Kalbin en büyük kısmını oluşturan kas tabakasıdır. Kalpteki biyoelektriksel sistemin işletim merkezinin olduğu yerdir. Yani kasılıp gevşeme işlemleri bu noktada yapılır. Kalbi besleyen koroner arterlerde aortadan çıkarak miyokardı ve genel olarak kalbi besler. Buradaki damarlar tıkanır ya da daralırsa bu tabaka oksijen ve besin alamayarak Miyokard İnfarktüsü denilen kalp krizine sebep olur.

Epicardium (Visseral Perikard) : Miyocardiumun üzerini kaplayan kalbin en dış tabakasıdır. Tek katlı mezotel hücre tabakasıdır ve fibroelastik membran üzerinde yer almaktadır.

2.1.3. Kalbin Bölümleri

Kalbin bölümleri :

- Atrium Dextrum (Sağ Atrium),
- Atrium Sinistrum (Sol Atrium),
- Ventriculus Dexter (Sağ Ventrikül),
- Ventriculus Sinister(Sol Ventrikül)

olarak dört bölümden oluşmaktadır.

2.1.3.1. Atrium Dextrum (Sağ Atrium)

Kalbin tabanına yerleşik ters koni şeklinde duran bu yapı tüm bedenden gelen venöz kanların toplandığı yerdir. Vena Cava buranın üst duvarına açılır ve açılan yerde kapak barındırmaz. Alt tarafına ise Vena Cava Inferior açılır ve burada yarım kapakçık yer alır.

2.1.3.2. Atrium Sinistrum (Sol Atrium)

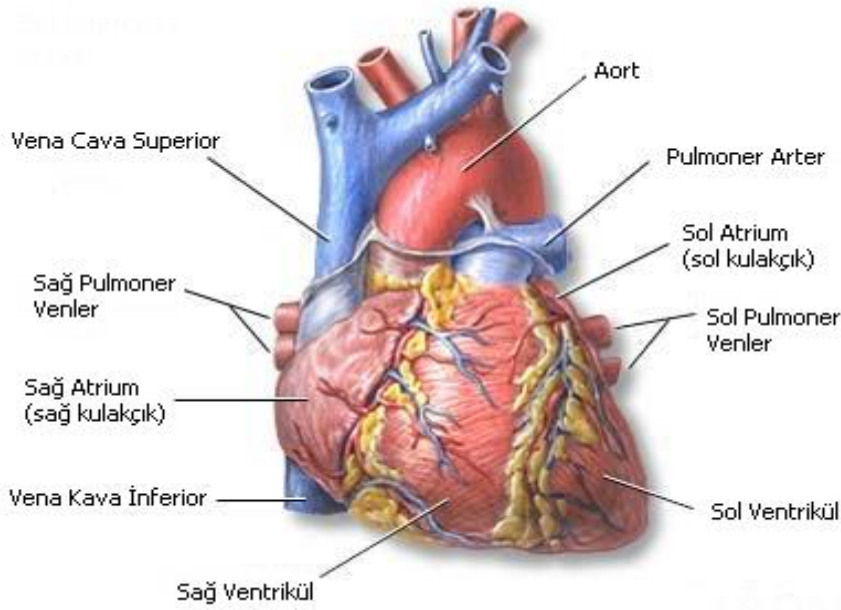
Kalbin arka tarafında yer alan sol atriyum her ne kadar duvar kalınlığı sağ atriumdan daha kalın olsa da hacim olarak daha küçüktür. Arka tarafına ikişerli olarak pulmoner ven açılır. Venlerin açıldığı yerde kapak yer almazken, bu venlerin temel görevi sol atriuma oksijenlenmiş kanı taşımasıdır.

2.1.3.3. Ventriculus Dexter (Sağ Ventrikül)

Sağ atriumun alt kısmının önünde yer alan bu yapı giriş ve çıkış olmak üzere iki kısımdan oluşur. Giriş kısmı arka tarafın altında yer alırken, çıkış kısmı ise ön tarafın üstünde yer alır. Sağ ventrikülde üç adet m.papillaris kası bulunmaktadır. Temel olarak sağ kulakçıktan gelen kanı depolar ve oksijenlemesi için pulmoner arterler aracılığıyla akciğere gönderir.

2.1.3.4. Sol Ventrikül

Sol ventrikül, sağ ventrikülün hemen arka solunda yer alır, duvarların en kalın olduğu kalp boşluğu olan bu yerin diğer özelliği kalp kapaklarından mitral kapağın ve aort kapağının burada yer almasıdır. Sağ ventrikülden kanı akciğerlere taşıyan pulmoner artere olan kan akışında yine burası tarafından düzenlenir.



Şekil 1. Kalbin Genel Yapısı (Yandan Görünüm)

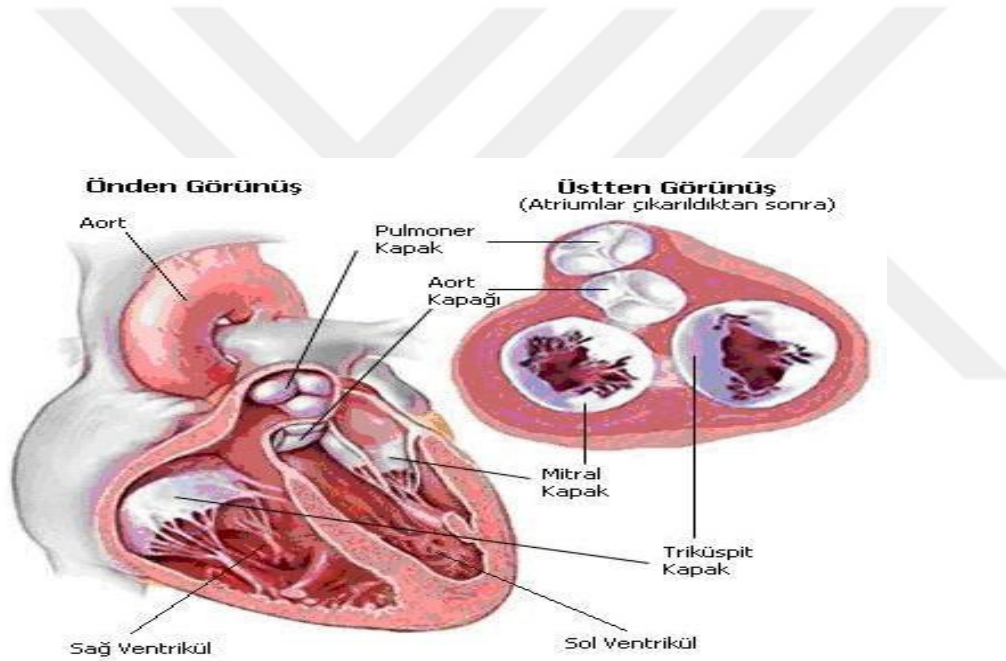
2.1.4. Kalp Kapakları

Triküspit Kapak: Sağ atrium ile sağ ventrikül arasındaki kan akışını düzenler.

Pulmoner Kapak: Sağ ventrikülden gelen kanı akciğerlere taşıyan pulmoner artere olan akışı düzenler.

Mitral Kapak: Akciğerlerden oksijenlenerek pulmoner venler vasıtasıyla sol atrium gelen kanın sol ventriküle geçişini ayarlar.

Aort Kapağı: Sol ventriküle gelen kanın ana atardamar olan aorta geçişini yapar.



Şekil 2. Kalp Kapakları (Önden ve Üstten Görünüm)

2.2. Kardiyopulmoner Bypass (CPB)

Açık kalp cerrahisinde cerrahi alanın hareketsiz ve kansız olması gereklidir. Kalbin boşluklarında kan dokusunun olması ve bunu vücuda gönderip, diğer dokuları beslemesi ve hayatı idamenin sağlanması için kalp durduğunda bu görevi üstlenecek bir araca ihtiyaç duyulur. Bu mekanizma Kalp-Akciğer Makinesi (The Heart-Lung Machine) adını alır (13).

Kalp Akciğer Makinesi kardiyovasküler cerrahide kullanılan, kalbin ve akciğerlerin geçici durdurulup, onların yerini alan, tıpkı akciğerler gibi oksijenleme işlemini yapan, tüm bunların yanı sıra vücudun gereksinim duyduğu kanı pompalayarak kalp gibi davranan cihazlardır. Bu sisteme Extrakorporeal Dolaşım adı da verilir (13).

Extrakorporeal sistemler, zaman içinde geliştirilerek kalp ameliyatlarındaki exitus oranlarını düşürmüş ve rutin haline gelerek hayat kurtarıcı pozisyona geçmişlerdir. Günümüzdeki kardiyopulmoner bypass işlemlerini olanaklı hale getiren bu cihazlar birçok açık kalp cerrahisinde vazgeçilmez olmuştur.

Total ve parsiyel olmak üzere iki çeşit CPB bulunur. Bunlardan tüm kanı toplayıp vücuda tekrar yollayan sistem total CPB adını alırken, sistemik venöz kanın yalnızca bir kısmının tutularak CPB devresinde toplanması ise Parsiyel CPB adını alır. Parsiyel CPB sırasında sistemik venöz dönüşün kalan kısmı sağ atriyuma döner ve bu kan sağ ventriküle ardından gaz değişiminin yapıldığı pulmoner yatağa gider, daha sonra sol atriyuma ve sol ventriküle dönerek sistemik dolaşıma katılır. Parsiyel CPB tercihlerinde iki temel unsurdan biri kalbin atması ve ejekte ediyor olmasıyken, diğer husus akciğerlerin ventile ediliyor olmasıdır.

2.2.1 Kardiyopulmoner Bypassın Tarihçesi

Dünya üzerinde ilk cerrahi müdahale bilindiği kadarıyla Neolitik Çağ'da kafatası trepanasyonlarıyla başlamıştır. Bugün kü kardiyovasküler cerrahinin başarısı Eski Mısır, Yunan, Sümer ve Roma kültürlerinden oluşan 5000 yıllık birikiminden kaynaklanır.

Kronolojik olarak kardiyovasküler cerrahi şu şekilde gelişmiştir:

Kalp üzerinde ilk başarılı adım, PDA tedavi etmek için cerrahi bir yöntemin bulunmasıdır. Bu yöntemi ilk defa kadavralarda deneyen ve fikri ortaya atan 1907 yılında John Munra olmuşsa da bunu hastada uygulayan ve ilk duktus ameliyatını gerçekleştiren 1938 yılında Robert Gross olmuştur..

Günümüz kardiyovasküler cerrahi ameliyatlarını başarılı kılan Ekstrakorporeal Dolaşım, ilk olarak 1929'da W. Frossman tarafından ilk kalp kateterizasyonunu yapmasıdır.

1950 yılında Zimmerman ve arkadaşları tarihte ilk defa kalbin sol kateterizasyonunu yapmayı başarmıştır.

Kardiyovasküler cerrahide diğer önemli buluş ise Mc. Lean tarafından 1930'da keşfi sağlanan heparin olmuştur. Aynı yıl Chargoff ve Olson ise protaminin buluşunu sağlamıştır. Ekstrakorporeal dolaşımında çığır açan olay, dünyada ilk defa J.Gibbon tarafından 1953 yılında bayan bir hastanın ASD'sini kapatmıştır.

1955'de General Hospital'de ilk kez yapay bir mitral kapak, kapalı metotla yerleştirilmiş fakat hasta sadece 14 saat yaşama şansı bulmuştur.

1957'de Dr. W. Kolff ile arkadaşları Cleveland Klinik'te bir köpeğe yapay kalp nakli yapmışlar ve 90 dakika yaşamasını sağlamışlardır.

1962 yılında dünyada ilk defa kardiyopulmoner bypass kullanarak, Pulmoner Embolektomi ameliyatını E.H. Sharp yapmıştır.

Türkiye’de ise 1966 yılında İstanbul Göğüs Cerrahisi Merkezin’de bir hastanın aorta, mitral ve triküspit olmak üzere 3 kapağı Dr.Kemal Beyazıt tarafından gerçekleştirildi. Bu ameliyatın önemi, Amerika Birleşik Devletlerinden 3 yıl sonra olsada geri kalan dünya devletlerinden önce yapılan ilk 3’lü replasman özelliğini taşır.

1968 yılında Dr.Kemal Beyazıt ve ekibi Ankara Yüksek İhtisas Hastanesin’de Türkiye’nin ilk kalp naklini gerçekleştirdiler.Aynı ekipte Dr. Yalçın Güran'da yer almaktaydı.

Türkiye’de ve dünyada ilk defa Rib Cage Sternotomy (Kaburga Kafesindeki Sternumun Kesilmesine Dayanan Method) 1997 yılında Dr.Haldun Karagöz tarafından uygulanmış ve literatüre geçirilmiştir.

2001 yılında Dr. Oğuz Taşdemir ve arkadaşları tarafından ilk defa yapay kalp pompası köprülenerek yapılmış, hasta bu yapay pompa ile 161 gün hayatta kalmış, başarılı kalp naklinin ardından hayatını idame ettirmektedir (14).

Kalp damar cerrahisinde ki gelişmeler ve vaka sayıları arttıkça yapılan girişimsel işlemler farklılık kazanmış ve ameliyatların temel cihazı haline gelen Kalp-Akciğer makinesinde bu işlemlerle doğru orantılı olarak farklılaştırılarak kullanım şekilleri ve alanları genişletilmiştir.

Günümüzde kullanılan Kalp-Akciğer Makinesi de aynı kalp damar cerrahisinin kronolojik gelişimi gibi gelişim göstererek bugünkü şeklini almıştır. Örneğin ilk zamanlarda kullanılan oksijenatörler farklı prensiple çalışırken, günümüz oksijeneratörleri gerek ameliyat şekli olsun, gerek hasta çeşidi, gerekse yapılan girişimsel işlemlere göre seçilebilmektedir.

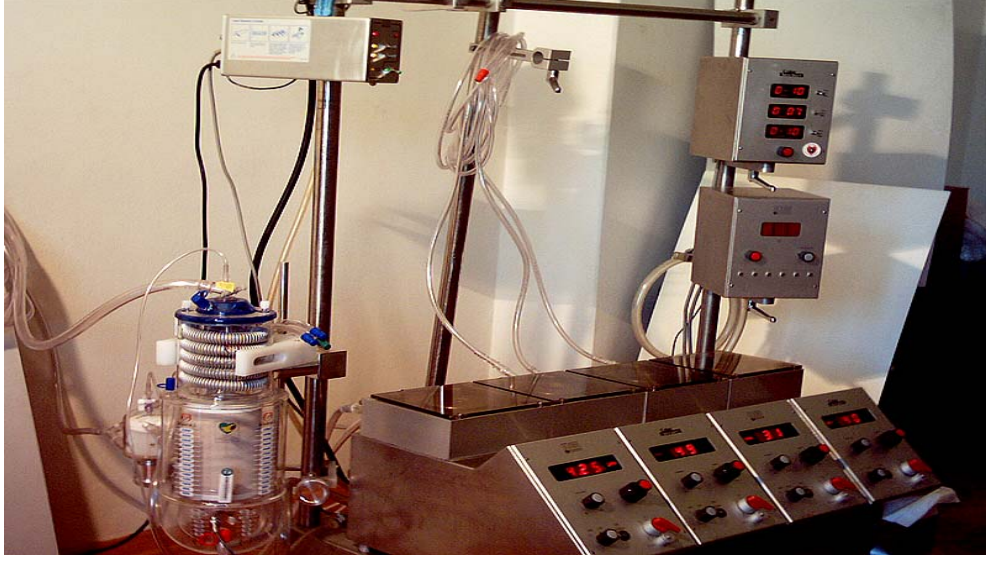
2.3. Kalp-Akciğer Makinesi (Heart-Lung Machine)

Açık kalp ameliyatları sırasında kalp atarken cerrahi ameliyatı yapmak oldukça zordur. Bu sebepten dolayı saatler süren ameliyat süresince kalbin fonksiyonunu üstlenmesi için Kalp-Akciğer Makinesi geliştirilmiştir. Kanın dolaşımı bir pompa aracılığıyla sağlanırken, oksijenlenmesi duruma göre akciğerlerle veya oksijenatör ile gerçekleştirilir. Her Kalp-Akciğer Makinesi, kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompaya ve akciğerlerin görevini üstlenen bir yapay gaz değişim cihazına yani oksijenatöre sahiptir.

Kan mekanik pompa aracılığıyla ven sisteminden alınmakta ve oksijenatör cihazına oksijenlenmek üzere gönderilmektedir. Ayrıca diğer bir pompa da oksijenlenmiş kanı aortanın bir dalına geri göndermektedir. Aortik kapakçık kanın geri basıncıyla kapanmıştır. Vena Cava, kanın ekstrakorporeal dolaşıma alındığı noktayla kalp arasında geçici olarak devre dışı bırakılmıştır. Böylece kalbe kan girmemekte ve cerrahi ameliyat için uygun şartlar sağlanmaktadır (13-16).

Temel olarak Kalp-Akciğer Makinesi, açık kalp cerrahisinde mutlak suretle tercih edilse de günümüzde bazı organ nakilleri, ilaç tedavileri, büyük beyin ameliyatları gibi ameliyatlarda da tercih edilmektedir. Ayrıca yüksek ısıda verilmesi gereken bazı kemoterapi ilaçları da bu cihazlar sayesinde hastaya verilmekte ve sağaltım amaçlı kullanılabilir. Kalp-Akciğer Makinesi de diğer cihazlar gibi belirli parçalardan oluşmakta ve bu parçaların tamamından meydana gelmektedir. Bu parçalar portatif yapıya sahip olduğundan; hastanın yaşına, kilosuna ,boyuna bakılarak bazı parçaları değiştirilebilmektedir.

Örneğin: Oksijenatör ve tubing set adı verilen parçalar yetişkin hastada farklı tip iken, pediatri hastalarında daha küçük boyda oksijenatör ve farklı çaplarda tubing setler tercih edilmektedir.

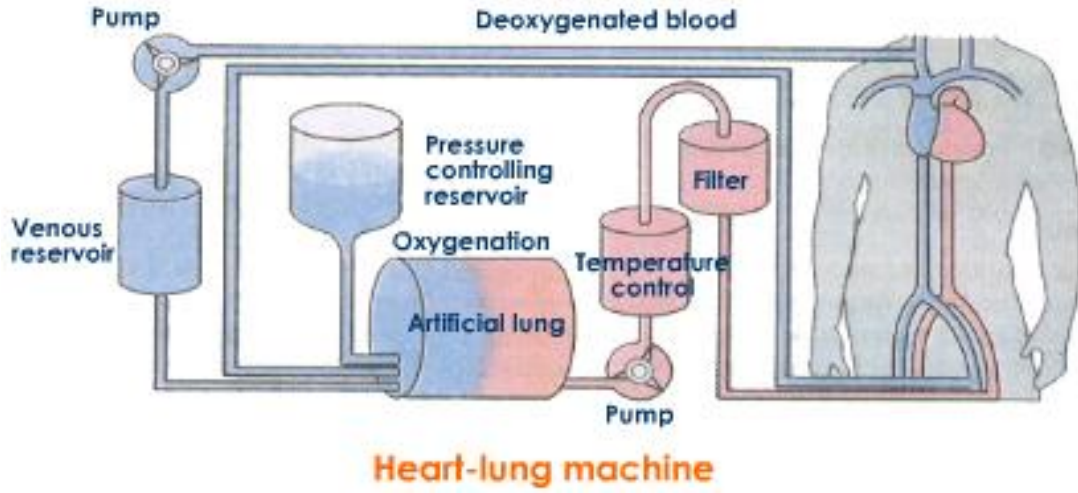


Şekil 3. Kalp-Akciğer Makinesi

2.3.1. Kalp-Akciğer Makinesi Devreleri

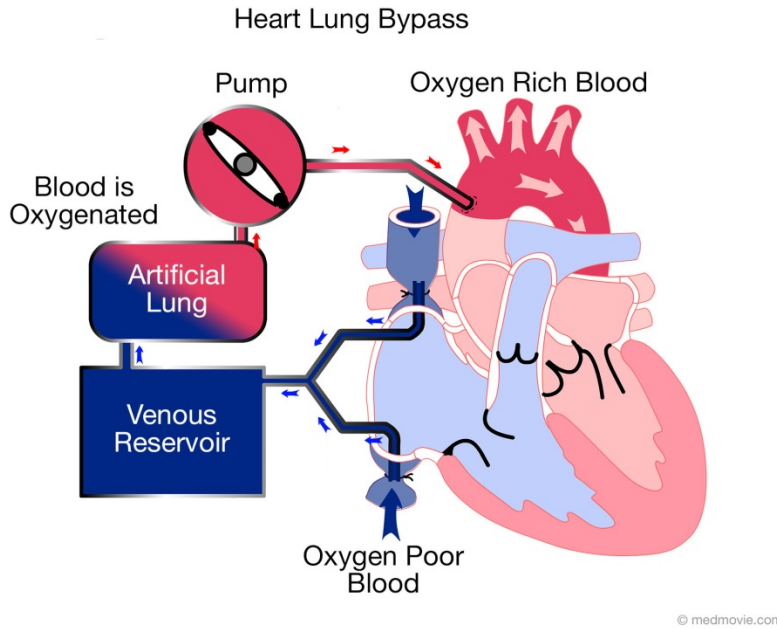
Kalp-Akciğer Makinesi devreleri aşağıdaki parçalardan meydana gelmektedir.

- Arteriyel ve Venöz Hatlar
- Venöz Rezervuar
- Pompa
- Oksijenatör
- Mixer
- Isı Değişiriciler
- Venting ve Kardiyotomi Rezervuarı
- Aspirasyon Sistemleri
- Filtreler
- Kardiyopleji Sistemi/Pompa



Şekil 4. Kardiyopulmoner Bypassda Kullanılan Kalp-Akciğer Makinesinin Kısa Şeması

Kan, yer çekimi etkisiyle Kalp-Akciğer Makinesindeki venöz rezervuara boşaltılır. Ardından akciğer gibi davranan yapay bir parçadan hareket eder (Bubble veya Membran Oksijenatör). Burada oksijenlenir, çoğu zaman roller veya santrifugal bir pompa yardımıyla assendan aortaya takılan bir kanül vasıtasıyla pompalanarak arteriyel sisteme gönderilir.



Şekil 5. Kalp- Akciğer Makinesinde ByPass Şeması

Kalp-Akciğer Makinesi, bütün açık kalp ameliyatlarında, kalp ve akciğer görevini üstlenmektedir.

Kalbin temel görevi akciğerlere ve bütün bedene kanı pompalamaktır. Kan akciğerlerde karbondioksitten arındılıp oksijenlenir, bedenin diğer bölümlerine gönderilir. Oksijenlenen kan kalp aracılığıyla atardamarlarla dağıtılır, oksijence zayıf duruma düşen kan toplardamarlar aracılığıyla kalbe yeniden döner.

Kalp-akciğer pompasının temel olarak iki görevi vardır: Toplardamarlar aracılığıyla gelen kanı oksijence zenginleştirmek ve oksijence zengin olan bu kanı, damar sistemindeki atardamarlara, kalbin rutin çalışma hızına uygun bir şekilde göndermek. Ayrıca, hastanın kan seviyesini ve kanın ısını periyodik sınırlar içinde tutması, kanın kimyasal özelliklerini koruması da gerekir. Bunların yanı sıra cihazda; dolaşımı sağlama hızını ayarlayabilen hareketli pompalar, kanı oksijenleyen oksijenatör sistemi, kandaki partikülleri ve pıhtıları süzen filtreler, tercih edilen sıcaklığı gösteren ve değiştirebilen bir ısı değiştiricisi, kan ve kullanılan kimyasal maddeleri içeren depolama rezervuarlar bulunur. Tüm sistem hareket kabiliyetine sahip bir araba üstüne montelenmiştir.

Ameliyat rutininde kullanılabilmesi için cihaz sterilite edilmiş ve parçalar aseptik olmalıdır. Cihaz kurulumunda sterilitenin korunması da önem arz etmektedir. Oksijenatörü ameliyat öncesinde hazırlayıp çalıştırmak için uygun şartlarda hazırlanmış, yeterli miktarda sıvı veya solüsyonlar cihaza doldurulur. Cerrahi işlem sonlanınca, pompa devreden çıkarılmadan, hastanın son durumu göz önüne alınır ve ekibin ortak kararı ile kalp-akciğer makinesinin görevi bitmiş olur (16).

2.3.1.1. Venöz ve Arteriyel Hatlar

Venöz Kanül: İlgili yerlere bağlanan venöz kanüller aracılığıyla vücutta oksijence yoksun olan kan yerçekimi sayesinde sisteme boşaltılır. Aynı zamanda bu kanül Hgb korumasını da sağlar. Cerrahi prosedürlere ve ilgili cerrahın sahasına göre venöz kanüllerin sayısı değişmektedir (17).

Venöz kanülasyonda kullanılacak kanül boyutları hastanın vücut yüzey alanı göz önüne alınarak yapılır. KPB sırasında amaçlanan akım temel esas olarak kabul edilmelidir. Venöz kanülasyon 2 farklı tip olarak yapılır. Bunlardan biri Santral venöz kanülasyon, diğeri ise Periferik venöz kanülasyondur.

Santral venöz kanülasyon, sağ atrium veya vena kavalardan yapılabilir. Kanülasyon için iki aşamalı tek venöz kanül kullanılarak (atriyokaval kanülasyon) ya da selektif olarak tek aşamalı venöz kanüller kullanılarak superior ve inferior vena kavalardan (bikaval kanülasyon) yapılabilmektedir.

Arterial Kanüller: Arteriyel kanül genellikle asendan aortaya, sağ brakiosefalik trunkusun hemen proksimaline yerleştirilir. Fakat arteriyel sistemde yeterli olarak izlenen farklı yerlere de kanülasyon yapılabilir. Genelde cerrahlar tarafından femoral, iliak torasik ve abdominal alanlar tercih edilir, femoral arter kanülasyonu aort diseksiyonlarında ve acil durumlarda tercih edilebilir (13).

Kullanılacak aort kanülünün çapı, hastanın vücut yüzey alanına ve KPB sırasında hedeflenen akıma göre belirlenmelidir. Aort kanülünün en dar olan bölümü uç kısmı olup bu bölgede oluşan yüksek hızdaki jet akımlar ateroemboli, diseksiyon, kavitasyon ve hemolize sebep olabilir. Aort kanülasyonu sırasında görülebilecek en önemli komplikasyonlardan birisi de aort diseksiyonudur. Bu komplikasyon nadir görülmekle birlikte (%0.001 ile %0.009 sıklıkta) özellikle aort kökünde ve çıkan aortada ateroskleroza bağlı dejenerasyon veya dilatasyon olan hastalar risk altındadır.



Şekil 6. Farklı Kanül Tipleri

2.3.1.2. Venöz Rezervuar

Venöz rezervuarlar volüm rezervuarı olup arteriyel pompanın öncesinde sisteme kurulurlar. Yaklaşık 3-4 litre kapasiteye sahip olan, genellikle Polivinil'den üretilmiş, ekstrakorporeal sirkülasyonda venöz dönüşün aktarıldığı yer olup, perfüzyon sisteminin deposu olarak bilinirler.

2.3.1.3. Pompa

Kanın hareketleri 3 çeşit pompa ile sağlanır.

Bunlar:

Santrifugal Pompalar: Kapalı bir bölme içinde hızla dönen konsantrik veya pervane kanadı şeklindeki çark benzeri yapılardan oluşurlar. Bu yapılar kanın çok yüksek hızla dönmesini sağlarlar. Santrifugal pompalar güvenlidir, tek kullanımlıktır. Ancak bu pompalarda ki debi çıkan hatla orantılı olduğundan sürekli elektromanyetik akım ölçer ile izlenmelidir (17).

Sentrifugal pompaların roller pompalara göre iki üstün özelliği bulunur.

Bunlar;

- Santrifugal pompalarda geçici tıkanmalar olsa da geri basınç olmaz.
- Tüp Kompresyonu Santrifugal pompalarda izlense bile büyük çaplı gaz embolileri ortaya çıkmaz.

Roller tip pompalar, kardiyoplejik solüsyon vermek için tercih edilir.

Bu pompa, bubble oksijenatör kullanılacaksa, oksijenatörden sonra yer almalıdır. Eğer tercih membran oksijenatör olacaksa, oksijenatörden önce yer almalıdır (13).

İmpeller Pompalar: Yapay girdap prensibi ile çalışan kinetik bir pompadır. Elektromanyetik alanda dönen bıçak kanatlı bir koni vardır. Koninin dönmesi ile oluşan merkezkaç kuvveti kanı sirküler olarak dönmeye zorlar ve ileri doğru akım oluşturur (17).

Roller Pompalar: Bunlar genelde çift başlıklı olup, geniş kalın bir tüpün, ana pompa odacığindeki çepere sıkıştırılması ile kanın ileri doğru atılması mantığına dayanır. Bu sayede aralıksız olarak nonpulsatil akım sağlanmış olur. Pompanın debisi, rollerlerin dönme hızı ve içine yerleştirilen tubing setin çapı ile doğru orantılıdır (20).

2.3.1.4. Oksijenatörler

İnsandaki akciğer görevini üstlenen oksijenatörler, aynı akciğer gibi O₂ ve CO₂ değişiminin yapıldığı ortamlardır. Bu parçanın görevi, hastadan alınan CO₂ konsantrasyonu çok olan kanı temizleyip, oksijen konsantrasyonu yüksek bir şekilde hastaya göndermektir.

Oksijenatörler iki temel parçadan oluşmakta olup, bunlar kan haznesi ve filtrelerdir. Hastadan ve perfüzyon pompasından gelen kan rezervuara boşalır. Buradan filtreye geçer, ardından içerideki hollow-fiber yapıyı aşarak, oksijeni zengin bir biçimde oksijenatör haznesini terkeder. Bu işlem kardiyovasküler cerrahi tamamlanana dek devam eder (13).

Temel olarak 3 tip oksijenatör bulunur.

1. Membran Tip Oksijenatör
2. Kabarcık Tip Oksijenatör
3. Film Tip Oksijenatör

Membran Tip Oksijenatör:

Açık kalp cerrahisinde en çok tercih edilen oksijenatör olan membran oksijenatörler aynı akciğerde olduğu gibi, kan-gaz teması yarı geçirgen bir zarla ayrılmıştır. Bu sistemde kan-gaz arasında direkt etkileşim bulunmamaktadır. Böylece kan hücrelerinin deformasyonu önlenmiştir. Akciğerdeki alveolar, kapiler zarın yerini sentetik bir membrane almıştır. Bu membranlar genelde silikon veya polipropilenden yapılmaktadır. Silikon diğerine göre 80 kata kadar geçirgen olmasına rağmen, polipropilen 20 kata kadar daha ince yapılabildiğinden üretimde ve kullanımda daha çok tercih edilmektedir (21).

Kabarcık Tip Oksijenatör:

Bu oksijenatörlerde cihaza gelen kan venöz rezervuarın bir bölümünden oksijenlenerek geçirilir ve kabarcıkları toplayan odalara kan akımı devam eder. Oksijenlenen kan, kabarcıkları tutan odadan geçerek hastaya tekrardan gönderilir. Bu oksijenatörler kullandıklarında steril edilip, tekrar kullanılıyordu. Fakat daha sonralarda daha az kullanılmaya başlandı. Sistemin avantajı az miktarda kanı oldukça yüksek oksijenlemesiydi. Bunun yanı sıra mikroembolilere sebep olduğundan, günümüzde pek tercih edilmesede 2 saatin altındaki ameliyatlarda kullanılabilir (21).

Film Tip Oksijenatör:

Günümüzde kullanım alanı artık olmayan bu oksijenatörlerde temel prensip, ince bir metal plakaya gönderilerek burada plaka ile kan arasındaki yüksek gerilim farkından yararlanarak, oksijenlenmesini sağlamaya dayanmaktadır (21).



A



B

Şekil 7. (A) Buble Oksijenatör (B) Membran Oksijenatör

2.3.1.5. Mixer

Kana verilecek hava/O₂ oranını istenen şekilde ayarlanarak oksijenatöre gönderen bölümdür.

2.3.1.6 Isı Değiştiriciler (Heat Exchanger)

Açık kalp cerrahisinde ana temalardan biriside kan ısısının sağlanıp, miyokardın korunmasıdır. Bu işlemde ısı değiştiriciler ile mümkündür. Isı değiştiricilerde iki oda bulunur. Bir odadan kan geçerken, diğer oda içinde 5°C ile 45 °C sıcaklığında su dolaşır. Kan ısısı 40 °C'nin üzerinde çıktığında proteinler denaturize olur. Kanın vücuttan çıktığı ve tekrar gönderildiği yerlerdeki farktan dolayı, soğuma çabuk olurken (dış etkenden kaynaklı) ısınma daha geç olmaktadır. Yetişkinlerde soğuma esnasında ısı dakikada 0,7–1,5 °C azalır. Isınma esnasında ise dakikada 0,2–0,5 °C artar (13).

2.3.1.7. Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı

Kardiyovasküler cerrahi sırasında miyokardın esneyip, iskemiye maruz kalmaması için sol kalbin drenajı venting işlemiyle sağlanmaktadır. Bu işlem vasıtasıyla dolaşan kanın getirdiği sıcaklık ve elektriksel aktivitenin önüne geçilmiş olur. Ayrıca, sıklıkla cerrahi alanın aspire edilerek kandan arındırılması ve kalbin solundan havanın tahliyesi de diğer önemli bir özelliktir. Venting işlemi asendan aort, pulmoner arter ve sol atrium başta olmak üzere direkt ventriküle yerleştirilen bir kanül aracılığıyla yapılabilmektedir.

Tüm bunların yanında vent CPB devresinde kanı koruyan iyi bir kaynaktır. Hgb düşüşünü önemli ölçüde azaltır. Döner başlıklı pompalar aracılığıyla yeterli akım elde edilebilir. Totalde toplanan kan, filtreye sahip kardiyotomi rezervuarına aktarılır. Bu işlemler CBP devresinde kanın travmatize olmasına sebep olarak görülsede, ana etken hava ve kanın eş zamanda aspirasyonundan kaynaklanmaktadır. Kardiyotomi aspiratörü de CPB'den önce kanül yerleşimde kullanılmalı, venöz rezervuara partikül ve pıhtı gitmemesi açısından heparinizasyon işlemi sağlanmış olmalıdır. (22).

2.3.1.8. Aspirasyon Sistemleri

Bu sistemler, cerrahi alandaki kanın perfüzyon sistemine yeniden dahil edilmesinde kullanılır. Sol ventrikül aspirasyonu hareketsiz kalpte ventriküler gerginliği önleyerek CPB sırasında kanın ventriküllerde toplanmasının önüne geçer. Ventrikülden kanı toplayarak, filtre edilmiş venöz rezervuara iletimi, aspirasyon sistemleri sağlar. Aspirasyon sistemlerinin kullanıldığı her sahada yabancı cisim partikül ve pıhtı olma ihtimalinden dolayı filtre kullanımını mutlak suretle gereklidir (22).

2.3.1.9. Filtreler

Temel olarak kan filtreleri, partikülleri(pıhtı,yabancı cisim,doku parçaları vb.) ve gaz embolilerini engeller. Genelde arteriyel hatlarda kullanılmaktadır. Arteriyel filtreler, plastik veya polyesterden yapılır. 20-45 cm por çapı olan kalburlardır. Yüzey alanı 550–850 cm², flow miktarı 7-8 lt/dk. filtre içindeki basınç farkı 30-35 mmHg'dan azdır, 200-250 ml prime gereksinimi duyar (13).



Şekil 8. Filtre Yandan Görünümü

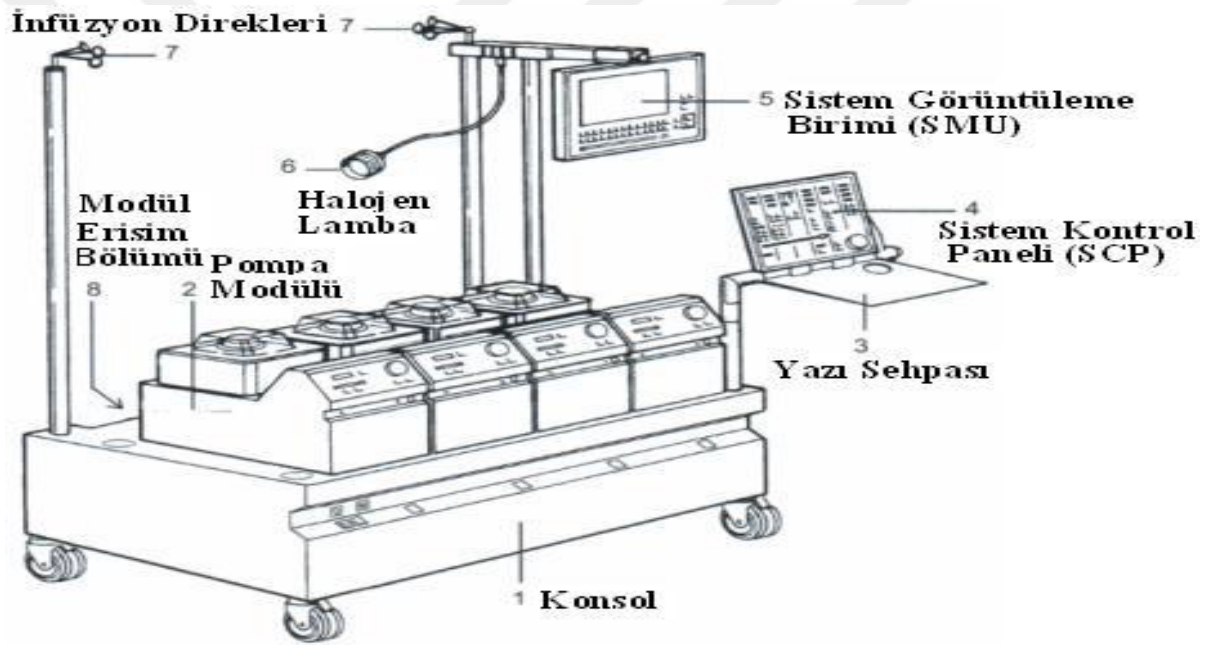
2.4 Priming Solüsyon (Başlangıç Solüsyonu)

Günümüzde CBP'de prime solüsyon kullanımı bir gerekliliktir. Genel olarak prime solüsyonları, elektrolit yönünden plazmaya benzer ve plazmayla aynı ozmolariteye sahiptir. Laktatlı ringer gibi dengeli tuz solüsyonları veya glukozlu solüsyonlar kullanılmaktadır. Pahalı olmasından dolayı plazma ya da albümin solüsyonları nadiren tercih edilir. Erişkinler için ortalama 2 litre prime solüsyonu pompaya eklenmektedir. Erişkin hasta anemik olmadıkça prime olarak kan tercih edilmez. CBP'ye başlandığında hastanın hematokriti % 20 ile 25 arasında tutulur. Bazı cerrahlar daha düşük ısılarında, daha düşük hematokrit değerleriyle de işlemi idame ettirmektedirler.

Prime Volüm Hazırlanması:

- Isolyte S 1200 cc.
- % 20 Mannitol 150 cc. (0,5 gr/kg)
- Heparin 5000 U
- 1.Kuşak Sefalosporin 1 gr.
- (Hasta Htc < % 30-32 ise 400-500 ml eritrosit süspansiyonu prime'a eklenir.)
- Isolyte S miktarı 350-400 ml azaltılır.)

2.5. Kalp Akciğer Makinesinin Kurulumu



Şekil 9. Kalp-Akciğer Makinesi

Kalp-akciğer makineleri farklı tasarım yapısına sahip olsalarda belli başlı bazı bölümlere, ortak noktalara sahiptirler.

Ameliyathanelerde cihazın lokasyonu çok önem arz etmektedir. Bu durumda cihaz oluşumu ve şekli belirlenerek kanfigürasyon sağlanır. Ameliyat ortamının fiziki koşullarına bağlı olmanın yanı sıra, perfüzyonistin ve cerrahında seçimleri önemlidir. Kalp-akciğer

makinaları genelde 4 ana birimden oluşmaktadır. Bunlar: Pompalar, Konsollar, Sistem Kontrol Paneli ve Sistem Görüntüleme Birimleri'dir.

Cihaz ana konsol ünitesinin üzerine diğer birimlerin montajı ile yapılandırılır. Birçok modelde pompalar, konsol üzerinde sabit olsada günümüz sistemlerinde bu imkan genişletilerek, farklı fonksiyonellik esas alınmakta ve pompalarında farklı konfigürasyonları uygulanabilmektedir.

Kurulumda cihaz sterilitesine önem gösterilmelidir. Kullanılacak tubing setlerin steril şekilde taşıması yapılmalı, uçları ve bağlantıları farklı yerlerle temas etmemelidir. Ayrıca taşıma yetkin personel tarafınca yapılmalı ve taşınırken, açılırken yan yatırılmamalıdır.

Bu parçaların kısa açıklamaları şu şekildedir;

Konsol

Kalp-akciğer makinesinin ana parçası konsoldur. Pompalar ve görüntüleme sisteminin gereksinim duyduğu güç kaynağını içermektedir. Elektrik kesintisi vb. gibi acil durumlarda gerekli olan g ihtiyaı buranın içinde bulunur. Ayrıca birçok elektronik devreler burada yer almaktadır.

Sistem Kontrol Paneli

Kalp-Akciğer makinesinde pompa akış ayarı dışındaki tüm fonksiyonlar bu panel üzerinden kontrol edilmektedir.

Kontrol panelinde bulunan ve kullanılan tuşlar içerdiği fonksiyonlara göre gruplara ayrılmıştır. Power source alanında cihazın elektrik kaynağıyla olan bağlantısı, kalan batarya durumu takibi yapılabilir. Air dedector başlığı altında, arteriyel hatlarda oluşabilen hava kabarcıklarını tespit ederek, pompayı durdurmak için kullanılır. Sistemden bağımsız çalışabilmesinin yanı sıra kullanıcıyı sesli ve görüntülü ikaz edebilmektedir. Bu paneldeki diğer kısım ise solüsyon(Kan - Prime vb) seviye sensörüdür. Genelde rezervuardaki kan içeriğinin volümünü kontrol ederek kullanıcıyı sesli ve görüntülü olarak ikaz edip, gerektiğinde pompayı durdurabilir (13).

Sistem Görüntüleme Paneli

Bu panelde ana ekranda, hastanın anlık EKG, kan basıncı gibi çeşitli bilgileri görüntülenmektedir. Bu paneldeki tuşlar, verileri kayıt etmede ve farklı sayfalara geçişte kullanılır. Genellikle ana bilgi ve mesajlar ekranın üst yarısında, ikinci tip bilgiler alt yarısında gösterilir ve tuşlar vasıtasıyla değiştirilebilir ,geçişler yapılabilir. Alarm ve uyarılar ekranın en üst kısmında görüntülense de her cihaza göre bunlar farklılık gösterebilir.

Pompalar

Tek kafa ya da çift kafalı olan pompalar bazı cihazlarda sabit kafalı bazılarında ise portable olup, isteğe göre tasarlanabilirler. Kurulumu genel olarak şu şekildedir;

- Pompanın üstünde bulunan ve ilgili pompaya ait elektrik soket kapağı açılır.
- Pompa ana güç tuşunun kapalı pozisyonda olup olmadığı izlenir.
- Güç kapalı ise düz bir şekilde konsola yerleştirilir.
- Pompanın sabitlenmesi için alt kısımdaki pinler yeterlidir.
- Pinler aynı zamanda topraklama işlemini konsol üzerinden yürütür.
- Pompa için gerekli elektriksel bağlantısı pinler vasıtasıyla temin edilir (13).

2.6 Perfüzyonistın Görev ve Sorumlulukları

Perfüzyonist, kısaca perfüzyon görevini üstlenen kişidir. Avrupa ve Amerika'da 30-40 yıldır perfüzyonist departmanı çalışanları için, tanımlama ve kadro uygulamasına yer verilmesine rağmen, ülkemizde böyle bir mesleki tanımlama 26 Nisan 2011 yılında yapılmış ve kadro uygulamasına imkan verilmiştir.

Yapılan bu tanımlamaya göre perfüzyonist; perfüzyon alanında lisans eğitimi veren fakülte veya yüksekokullardan mezun, bunun yanı sıra diğer lisans eğitimlerinin üstüne perfüzyon alanında yüksek lisans yapan, kalp ve büyük damarlara yapılacak müdahalelere ilgili uzmanların eşliğinde kalp-akciğer makinesini kullanarak ekstrakorporeal dolaşımı sağlayan sağlık personelidir. (19)

Perfüzyonist;

a) Kalp-akciğer makinesini, ekstrakorporeal membran oksijenasyon ve ventriküler destek cihazlarını yönetir.

b) Ameliyat öncesi perfüzyonla ilgili hazırlığı yapar.

c) Kardiyopulmoner bypass ve ekstrakorporeal (vücut dışı) dolaşım sırasında hastanın fizyolojik parametrelerini, kan gazları, kan biyokimyası sonuçlarını ve antikoagülasyonu takip eder, gerekli girişimlerde bulunur ve ilgili kayıtlarını tutar.

ç) Kardiyopleji uygulaması gibi miyokard korunmasıyla ilgili gerekli işlemleri yapar.

d) Gerektiğinde donör, doku ve organların korunmasına yardımcı olur.

e) Hemofiltrasyon-ultrafiltrasyon ve aferez uygulamalarını yapar.

f) Hipotermi-hipertermi uygulamalarını ve vücut sıcaklığı regülasyonunu yapar.

g) Ekstrakorporeal dolaşım ekipmanı üzerinden, kan ve kan ürünleri transfüzyonu ile uzman hekimlerin gerekli gördüğü ilaç ve tıbbi ajanların uygulamasını yapar.

ğ) İzole organ ve ekstremiteler perfüzyonunun yapılmasını sağlar.

h) Ekstrakorporeal dolaşım desteğinde olan hastanın transportuna eşlik eder (23).

2.7. CPB Sisteminin Hazırlanması

CPB sisteminin kalp cerrahisi için hazır hale getirilmesinden, perfüzyonist ekibi sorumludur. Bu sistemde kullanılan tubing seti, oksijenatör ve diğer ekipmanlar steril, tek kullanımlık paketler halinde bulundurulur. Genellikle CPB sisteminin kurulması yaklaşık 10-15 dakikalık bir zaman alır ve kapalı sistem prime yapılmazsa yaklaşık 7 gün muhafaza edilebilir. Fakat bu süre pek tercih edilmez, genelde açılan setler ilgili ameliyatta kullanılır ya da imha edilir. Sistemin tamamının sıvı ile doldurulması ve hava partiküllerinden tamamen temizlenmesi işlemlerine sırasıyla “priming” ve “deairing” denir, yaklaşık olarak 15-20 dakikada yapılabilir.

Sistem prime edildikten sonra 8 saat içerisinde mutlaka kullanılmalıdır. Yetişkin hastalarda prime için yaklaşık olarak 1,5-2 litre dengeli elektrolit solüsyonuna ihtiyaç vardır (Laktatlı Ringer ya da Plasmalyte). Prime solüsyonu, hastanın total kan volümünün yaklaşık olarak 1/3'ü kadardır. Kullanılan prime solüsyonu nedeniyle, CPB sonrası hastanın hematokrit değeri bypass öncesine göre 1/3 oranında azalır. Dolayısıyla, preoperatif hematokrit değeri düşük olan

hastalarda prime solüsyonuna kan eklenmesi, CPB sırasında yaşanabilecek ciddi hematokrit düşüklüğünün engellenmesinde önemlidir. Yetişkin hastalarda hemodilüsyonunun kan volümü üzerindeki etkisi %30 iken pediatrik hastalarda bu etki %20 düzeyindedir. CPB sırasında hedeflenen hematokrit değerine göre; aşağıda belirtilen formül ile prime solüsyonundaki kristalloid solüsyon ve kan miktarı belirlenmelidir.

$$S = (VA \times KV) \times (\text{Hastanın Hematokriti} / \text{İstenen Hematokrit}) - (VA \times KV)$$

(S: Prime Solüsyonunda Kullanılacak Dengeli Elektrolit Miktarı, VA: Vücut Ağırlığı (kg), KV: Total Vücut Kan Volümü (ml)) (24).

2.7.1. CPB İşlem Öncesi Perfüzyon Kontrol Listesi

- Hasta dosyasının gözden geçirilmesi ve kimlik doğrulaması,
- Prosedür doğrulaması, BSA kontrolü,
- Malzemelerin son kullanma tarihleri ve paket bütünlüğünün gözden geçirilmesi,
- Isı değiştirici sızıntı testi,
- Pompada hız kontrollerinin incelenmesi,
- Roller başlıklarının hareketlerinin gözden geçirilmesi,
- Oklüzyon ayarlarının kontrolleri,
- Akım ölçerlerin yönleri ve kalibrasyonlarının izlenmesi,
- Akım oranlarının tubinglere göre ayarlanması,
- Elektrik bağlantısının güvenli şekilde mümkünse UPS hattı barındıran prize takılması,
- Gaz hatlarının bağlantıları, Flow/Blender fonksiyon kontrolü,
- Oksijenatör gaz çıkışlarının açık olması ve kaçak kontrollerinin yapılması,
- Pompa tubing/hatların bağlantı güvenliliğinin kontrolü,
- Tubing yönlerinin, valf yönlerinin kontrolü,
- Hatların prime edilmesi ve havalandırılması buble kontrolleri,
- Kardiyopleji solüsyonunun kontrolü,
- Sistem tamamının havadan arındırılması ve sızıntı kontrolü yapılması,
- Monitörizasyonda ısı propları, pompa basınç kontrolü, sensörler ve oksijen analizörünün kontrolleri ve su kaynağı bağlantılarının ısı açısından gözden geçirilmesi,
- Tubinglerin, ilaçların hazırlanması, tarih kontrolleri, yedek solüsyonlarının bulundurulması, kan ürünlerinin ve sarf malzemelerinin yeterlilik kontrolü,

- Heparin verilme zamanı ve dozu, ayrıca antikoagülasyonun test edilmesi,
- Pompa başlığının elle çevirme aletinin bulunması, acil durum ışık kaynağının hazır bulunması,yedek perfüzyon devre komponentlerinin gözden geçirilmesi,
- Güvenlik mekanizması dahilinde alarmların kontrolü, arteriyel filtre havasının arındırılması ve kardiyotomi rezervuarı portunun açık konuma getirilmesi (25).

2.7.2. CPB’de Antikoagülasyon-Nötralizasyon

Antikoagülasyon açık kalp cerrahisinde son derece önem taşır. Heparinin keşfedilmesi ve pratikte uygulamaya geçirilmesi CBP teknolojisini uygulanabilir hale getirerek, modern kalp cerrahisinin başlamasını sağlamıştır (26).

Heparinin etkisi ile yabancı yüzeyle temas eden kanda, pıhtı oluşumu engellenmiştir. Heparin, etkileri kontrol edilmesi gereken bir antikoagülan ajan olup, cerrahi işlemlerden sonra mutlaka nötralize edilmesi gereklidir ve bu gereklilik protamin ile mümkün olabilmektedir. Heparinin dozu, kişinin kilosu,boyu gibi fizyolojik özelliklere göre ayarlanmalıdır. Yıllar boyunca heparinin vücutta yarattığı antikoagülan etkiyi belirlemede ACT (Aktive Koagülasyon Zamanı) kullanılmış olup, genelde güvenilirliği sağlayamamıştır. Bu vesile ile ortaya heparini ölçen ve heparin nötralizasyonunda Heparin/Protamin Titrasyonu klinik olarak uygulanmaya başlanmıştır (27). CBP sırasında ve tüm cerrahi operasyonlarda en korkulan olaylardan biride, protamin uygulaması olmuştur. Çünkü protamin yüksek dozlara ulaştığında kendisinde bir antikoagülan olarak davranmaktadır (28). Bu nedenle son yıllarda protamin dozunu azaltmaya yönelik çalışmalar hız kazanmıştır (29).

CPB yapılan hastalarda sistemik antikoagülasyon, kanülasyondan önce yapılmalıdır. Sistemik heparinizasyon, genellikle santral venöz kateterden uygulanmakla birlikte, alternatif olarak cerrah tarafından sağ atriyuma direkt olarak da uygulanabilir. CPB öncesi standart heparin dozu 300-400 U/kg’dır. Heparin uygulamasından 3 dakika sonra ACT (Activated Clotting Time) kontrolü yapılmalı ve ACT değeri 400-450 saniye civarında ise, CPB başlatılmalıdır. İdeal ACT değeri konusunda fikir birliği olmamakla beraber, ACT değeri en az 480 saniye olduğunda CPB’ye geçilmesi önerilmektedir. Sistemik heparin uygulaması sonrasında ACT’nin yükselmemesi durumunda doz tekrarlanmalı, toplam heparin dozu 500 U/kg olduğu halde ACT ideal değerlere ulaşmıyorsa, antitrombin III eksikliğine bağlı heparin direnci düşünülmelidir. Heparin direnci için taze donmuş plazma veya rekombine antitrombin

III konsantresi verilmelidir. CPB sırasında, ACT değeri her 15-30 dakikada bir kontrol edilmeli, uygun ACT düzeyini korumak için, saatte bir heparin dozunun 1/3'ü tekrarlanmalıdır. Heparin uygulanan hastalarda antikoagülasyonu takip amacıyla kan heparin konsantrasyonu titrasyonu (Hepcon Testi) yapılmakla birlikte, pratik ve ekonomik olmaması nedeniyle kullanılmamaktadır.

2.8. Heparine Karşı Gelişen Reaksiyonlar

Heparine maruz kalan hastalarda gelişen en selim reaksiyon, heparinle ilişkili trombositopenidir (Heparine Associated Thrombocytopenia, HAT). Heparin uygulamasından birkaç saat sonra veya 3 gün içinde başlayan, trombosit sayısında %10-15'lik bir azalmaya sebep olan, ancak trombositopeni sebebinin heparine bağlı immünolojik reaksiyon olmadığı bir tablodur. Tedavi genellikle semptomatiktir.

Heparine karşı gelişen ve klinik olarak daha önemli olarak kabul edilen durumlar ise, heparinin indüklediği trombositopeni (HIT) ve heparinin indüklediği trombositopeni ve tromboz (HITT) gibi immünolojik reaksiyonlardır. Heparin, trombositlere bağlanarak trombositlerden PF-4 molekülünün salıverilmesine sebep olur (24).

2.8.1. Heparin Alternatifleri

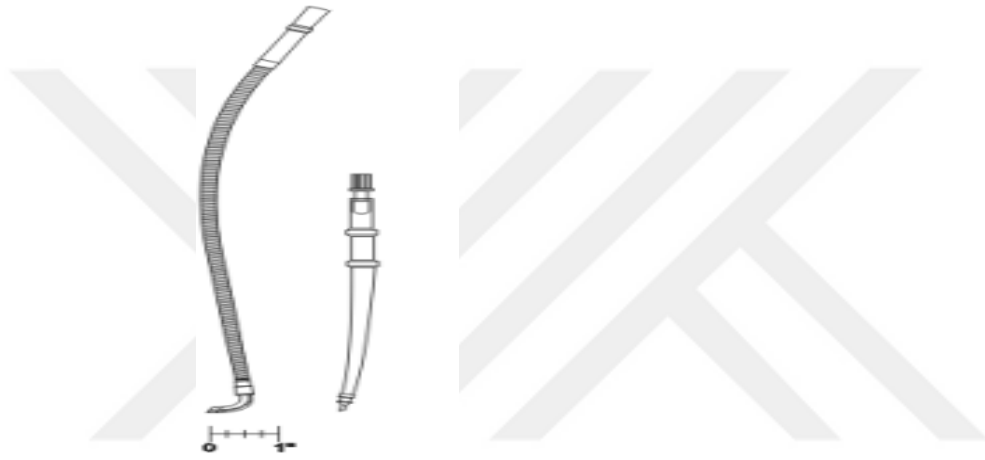
HIT gelişen hastalarda ve dolaşımda bulunan heparin-PF4 kompleksine karşı, IgG antikor varlığında CPB için düşük molekül ağırlıklı heparinler, danaparoid, rekombinan hirudin, bivalirudin ve argatroban alternatif olarak kullanılabilir. Düşük molekül ağırlıklı heparinler, faktör Xa'yı inhibe ederek antikoagülan etki gösteren ve uzun yarı ömürlü ajanlardır. Standart heparine göre daha az antijenik olmalarına rağmen, heparin-PF4 komplekslerine karşı IgG oluşumunu tetikleyebilir ve HIT'e sebep olabilirler. Danaparoid, antitrombin III'ü katalize ederek trombin ve faktör Xa'ı inhibe eder. Yarı ömrü düşük moleküler heparinler gibi uzundur ve antidotları yoktur. Rekombine hirudin direkt trombin inhibitörüdür. Yarılanma ömrü yaklaşık 40 dakika olup antidotu yoktur. Antikoagülan aktivitesi parsiyel tromboplastin zamanı ile takip edilebilir. Sentetik direkt trombin inhibitörü olan bivalirudin, yarılanma ömrü hirudinden daha kısadır. Argatroban hızlı etkili ve kısa yarı ömürlü (yaklaşık 40 dakika) bir direkt trombin inhibitörüdür. Antidodu yoktur ve antikoagülan aktivite ACT ile takip edilebilir. CPB sırasında

heparin alternatiflerinin güvenli olarak kullanılması konusunda bilgi oldukça sınırlı olup, mevcut literatür vaka sunumları ile sınırlıdır (24).

2.9. Kanülasyon İşlemleri

Kanülasyon 2 tip olarak yapılır. Bunlar;

Arteriyel Kanülasyon ve Venöz Kanülasyondur.

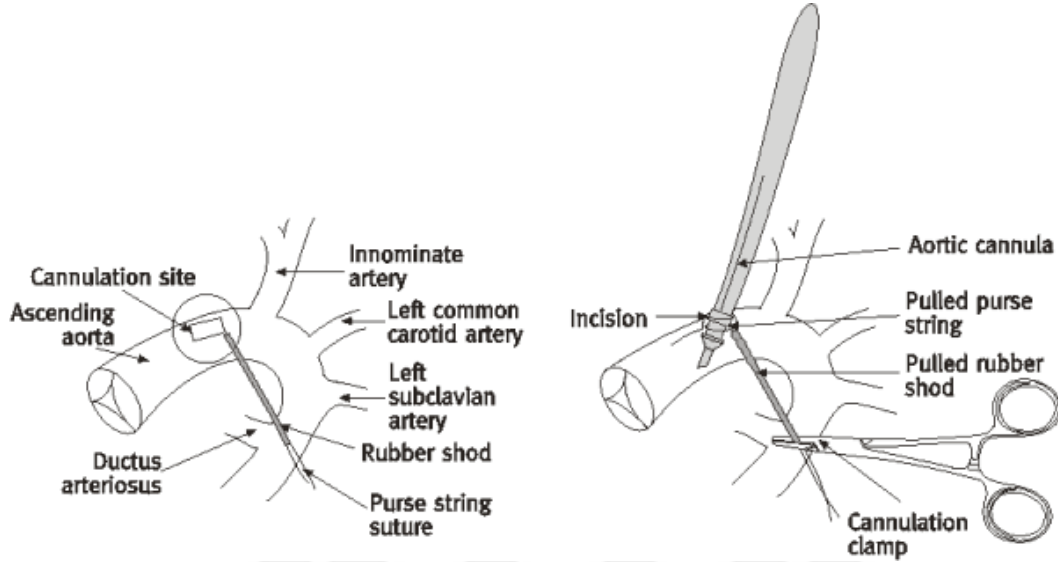


Şekil 10. Kanülasyon Tipleri (Solda Venöz Tip Kavisli, Sağda Arteriyel Tip Düz)

2.9.1. Arteriyel Kanülasyon:

CPB uygulanacağı sırada temel olarak asendan aorta doğrudan kanüle edilir (duruma göre femoral arterde kullanılabilir). Aort kanülü, innominat arter proksimaline ya da cerrahi açıdan uygun çapta kabul edilebilecek bir yere yerleştirilir ve brakiosefalik damara yada ağzına girmemesi için kısa bir kanül kullanılır. Kanülasyon düşünülen alanda, aortun adventisya ve mediyasına konsantrik iki adet kese boynu dikişi konulur. Aort kese boynu dikişi içinden delinir ve arteriyel kanül doğrudan sokulur. Diğer seçenek, aortun bir kısmını Derra ya da Cooley Klempi gibi bir yan klemple tutarak, kesiyi yapmak ve klemp kaldırırken kanülü sokmaktır. İç kese boynu dikişin uçları, uzun ve dar lastik tüpten oluşan bir boncuktan geçirilir ve kanülü sıkıca tutacak bir turnike şeklinde bağlanır. Hava kabarcıkları çıkarıldıktan sonra, kanül arter hatlarına bağlanır ve kanülün ucu aort içinde akımı sağlayacak şekilde serbest kalır, cerrahi alanda alet bırakılmaz ve pompa oksijenatöre giden hattaki bükümler düzeltilir. Kanül

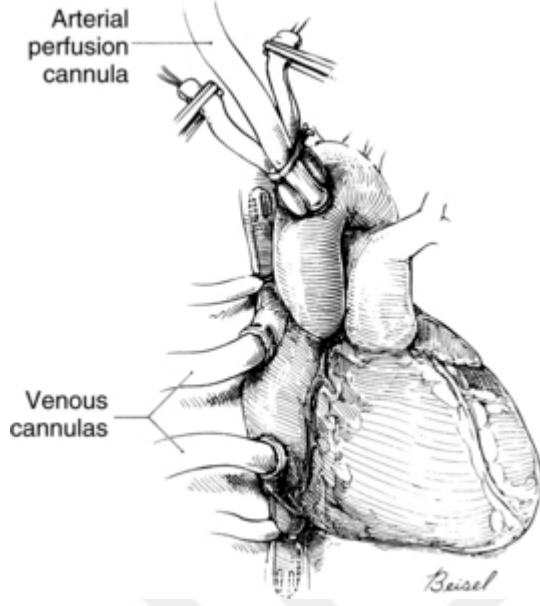
çıkarılırken dış kese boynu dikişi asistan tarafından sıkılırken (hemostaz için), cerrah içerideki dikişi bağlar. Sonra dışarıdaki kese boynu dikişi bağlanır. Her hasta için ayrı bir plastik uçlu kanül kullanılır. Kanülün çok derine gitmemesi için bir boyunluğu vardır. Kanülün ebatı, en yüksek hız oranında 100 mmHg'yı aşmayacak düzeyde seçilir (30).



Şekil 11. Aortik Kanülasyon

2.9.2. Venöz Kanülasyon:

Vücuttaki venöz kan dönüştürme için, genelde vena kava ya da sağ atriyum kanüle edilir. Bebeklerde ve çocuklarda (Pacifco tarafından geliştirilen), metal uçlu venöz kanüller kullanılarak her vena kavaya ayrı ayrı girilir; özellikle sağ ventrikül ve sağ atriyumda çalışmak için uygundur. Erişkinlerde, geniş ve tek bir kavo-atrilyal kanül iki aşamalı kullanılır; venöz kanülün ucu vena kava inferiördedir, sağ atriyum içinde ek delikler vardır; koroner arter bypass grefti, aort kapak ameliyatları, sol ventrikül ameliyatları ve bazen mitral kapak prosedürleri için uygundur. Sağ atriyum uygulamalarında çift venöz kanül kullanılır. Hangi kanülasyon yöntemi kullanılırsa kullanılsın, kanüllerin iç çapları geniştir ve gerçek ebatları hasta için en fazla akım hızı hesaplanarak bulunur. Böylece bypass sırasında olabildiğince düşük venöz basınç sağlanır. İki ya da daha fazla venöz kanül kullanılıyorsa, bir Y bağlantı ile pompa oksijenatöre tek venöz kanüle girilir (31).



Şekil.12 Arteriyel ve Venöz Kanülasyonun Bir Arada Gösterimi

2.10. CPB'da Akım

CPB sırasında, tüm organlarda optimal perfüzyonun sağlanması esastır. Genel olarak normotermik şartlarda istenen CPB akımı, yenidoğanda 120-200 ml/ kg/dakika, infantta (10 kg'a kadar) 100-150 ml/kg/ dakika, çocuklarda 80-120 ml/kg/dakika ve yetişkin hastalarda ortalama 2.4 L/m² /dakika olmalıdır. CPB sırasında başta beyin olmak üzere, organ perfüzyonu için yeterli olan akım miktarının belirlenmesinde dikkate alınması gereken noktalar;

1. Vücut yüzey alanı,
2. Hipotermi derinliği,
3. Asit-baz dengesi,
3. Tüm vücut oksijen tüketimi,
4. Nöromusküler blokajın derecesi,
5. Kandaki oksijen miktarı,
6. Anestezi derinliği,
7. Organların iskemiye karşı toleransı olarak sıralanabilir.

CPB sırasındaki organ perfüzyonunun optimal olduğunu gösteren en önemli parametrelerden biri oksijen sunumudur.

DO₂ aşağıda verilen formül ile hesaplanır.

DO₂ = Pompa Akımı X (Hemoglobin Konsantrasyonu X Hemoglobin Satürasyonu X 1.36) X (0.003 X Arteriyel Oksijen Basıncı)(24).



2.11. Monitörizasyon

Latince monere (uyarmak) kelimesinden gelen monitör, sıklıkla hastanın patofizyolojik durumunun ya da hastanın uygulanan tedaviye yanıtının değerlendirilmesi amacıyla, hastanın yaşamsal fonksiyonlarının aralıklı ya da sürekli olarak izlenmesi veya ölçülmesi anlamında kullanılmaktadır. Tüm vital parametrelerin sürekli ölçümü ve kaydedilmesi için üstün nitelikli kateterler, sensörler ve monitörizasyon cihazlarından faydalanılır. CPB’da sık kullanılan bir yöntem olan monitörizasyonda, arteriyel hattan alınan kan basıncı, pompa hızını, venöz rezervuar seviyesinin yanı sıra pompadaki sensörlerle PCO₂, PO₂ ve pH’ı ölçebilecek niteliktedir. Bunlar her ne kadar monitörize edilsede, farklı bir HBTC tarafından doğrulaması yapılmalıdır.

Sıcaklık

CPB sırasındaki ideal hematokrit ve sıcaklık konusunda kesin bir görüş bulunmamaktadır. CPB sırasında hematokritin düşük seviyelerde tutulması (%18-22), kan viskozitesinin ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalmasına sebep olduğundan, düşük hematokritin olumsuz etkilerini azaltmak için genellikle değişik derecelerde hipotermi uygulanması kullanılmaktadır. CPB sırasında yüksek hematokrit (%26-28), özellikle sistemik hipotermi uygulanmayan hastalarda ve konjenital kalp cerrahisinde nörolojik hasarı engellemede önem arz etmektedir. CPB sırasında olması gereken ideal sıcaklık hala tartışmalıdır. Sistemik hipotermi, beyin başta olmak üzere tüm organların iskemiye toleransını arttırmakta, bypass sırasındaki düşük akım ve hematokrit değerlerinin tolere edilmesini sağlamaktadır. Buna karşın sistemik hipotermi, enzimatik fonksiyonları olumsuz etkilemekte, trombosit fonksiyon bozukluğuna ve kanamaya sebep olmakta ve sistemik vasküler rezistansı arttırmaktadır. Bunlara ek olarak hipotermiye bağlı gelişen nörokognitif bozukluklar ve ısınma sırasında gelişebilecek serebral hipertermi, operasyona bağlı morbidite ve mortalitenin artmasına sebep olmaktadır (32-33).

Hipotermi (°C)	İstenilen Htc (%)	Debi (lt/dk/m ²)
32 – 36	30 – 32	2,4 – 2,6
28 – 31	25 – 28	1,8 – 2,2
24 – 27	22 – 25	1,6 – 2,0
17 – 23	20 – 22	1,4 – 1,8

Tablo 1. Hipotermiye Göre İstenilen Htc ve Pompa Debisi Tablosu.

2.12. Miyokardın Korunması

Tüm kardiyopulmoner bypass işlemlerinin neredeyse tamamında, hastalarda bir miktar miyokard hasarı ortaya çıkmaktadır. Hasarın birçoğu belli koruma teknikleri ile geri döndürülebilmektedir. Miyokard hasarları anestezi ve cerrahi tekniğe bağlı olabildiği gibi, çoğu zaman hasarın ana kaynağı CPB'dır. Buradaki en büyük etken miyokardın O₂ gereksiniminin tam karşılanmayışı sonucu sellüler iskemi, hasarlanma, hatta ölüm meydana gelmektedir. New York Heart Association'un görüşüne göre, IV. sınıfa giren olgular ile ventriküler hipertrofisi ya da ciddi koroner arter hastalığı olanlar yüksek riskli sınıfa girerler. Miyokarta olan yetersiz koruma bypassın ardından düşük kardiyak çıkışı, miyokard iskemisi ya da kardiyolojik aritmiler ile ortaya çıkmaktadır.

CPB esnasında aorta atılan klemp, koroner akımının tamamını keser. Güvenli bir kros klemp süresinin tahmini zor olsada 2 saati geçen operasyonlarda tercih edilmemektedir. Bypass sırasında yaşanan miyokardiyal iskemi, bypass sonrasında da görülebilir. Bunların sebepleri; yine düşük olan arteriyel basınç, koronerlerdeki embolizm ve kalbin aşırı olarak cerrahi manüplasyonu sayılabilir. İskemi yüksek enerjili fosfat tüketimine, buna bağlı CA birikimine sebep olur. Ca yığılması, proteinleri etkileyerek enerji tüketimini oldukça artırır. Buna bağlı koruma da enerji gereksiniminin azaltılması ve yüksek enerjili fosfatların korunmasına bağlı olarak sağlanabilir. Koroner olarak kan akımı kesildiğinde yağ asidi oksidasyonu bozulmaya uğrar ve kreatin fosfat hücrenin enerji kaynağı haline gelmeye başlar. Sonuçta bunlarda hızla yakılır, gelişen hızlı asidozda glukozu sınırlı hale getirir. Enerji substratlarını glukoz yönünden (glukoz veya glutamat desteği ile)arttırmak mantıklı olsada hücrenin ihtiyacı olan enerjiyi minimuma indirerek miyokardiyal koruma daha efektif olacaktır. Bu işlem kandaki hipotermi ile mümkün olur veya potasyumca zengin kardiyopleji solüsyonu ile sağlanır. Miyokard sıcaklığının genel olarak 10-15 °C arasında olması istenmektedir. Hipotermi, bazal metabolizmadaki O₂ tüketimini azaltırken, potasyumca zengin olan kardiyopleji elektriksel ve mekanik aktiviteyi başlatan enerji tüketimini ortadan kaldırır (34).

2.13. Kardiyopleji

Kardiyopleji, temel olarak elektif ve kimyasal yollarla kalpte arrest sağlama yöntemidir. 1955 yılında ilk olarak Melrose tarafından uygulanmıştır. Bu teknikte Melrose potasyumlu kardiyoplejiyi kardiyak cerrahide uygulamış, hemoglobinlerin oksijen transferindeki etkinliğinden yararlanılarak kan kardiyoplejisi şeklini almıştır. Bu solüsyonlar kalpte potasyum artışına sebep olarak membrandaki polarizasyonu tersine çevirir, böylece zar boyunca elektrik potansiyel farkının azalarak kalp durgunlaştırılır.

Genelde 3 tip kardiyopleji tekniği bulunmakta olup bunlar; kan, mikropleji ve kristalloid kardiyoplejileridir. Kan kardiyoplejisindeki teknik, oksijen transferi, tamponlama ve elektrolit gibi özellikleri barındırır. Mikroplejide, kristalloidlerce düşük volüm yüklemesi ve sınırlı verme işlemi vardır. Kristalloid kardiyopleji, potasyum ve sodyum içeriğine bağımlı olarak, ve intrakardiyak olmak üzere 2 tiptir. Kardiyoplejiler isteğe bağlı olarak sıcak ya da soğuk, anterograd ya da retrograd, devamlı ya da belirli aralıklarla uygulanabilir. Perfüzyon sırasındaki miyokard hasarını azaltmak için, pompa çıkışında aortik klemp alınmadan hemen önce sıcak kan kardiyoplejisi diğer adıyla "Hot Shot" verilmesi, ortam ısısına bağlı olan enzim ve metabolik faaliyetleri hızla düzeltir, oksijenlenmeyi artırır koruma sağlar. Kan Kardiyoplejisi Ejeksiyon Fraksiyonu %40 altı olan hastalarda ve süresi uzun kros klemlerde daha faydalı olduğu kristalloid kardiyoplejinin viskozitesi daha az olduğundan, yüksek oranda kardiyak arrest sağladığı yapılan çalışmalarda gösterilmektedir.

Martins ve arkadaşlarının yaptığı bilimsel çalışmalarda, ventriküler fonksiyonu korumanın kan kardiyoplejisi ile daha iyi sağlandığını bildirmişlerdir. Flack ve arkadaşlarının verilerinde ise kristalloid kardiyopleji kullanılan grubun ameliyat esnasında eksitus, miyokard infarktüsü ve düşük kardiyak çıkış sendromu gibi durumlardan daha az etkilendiğini, erken ve geç mortalitede ise aralarındaki farkı önemsiz bulmuşlardır. Yine soğuk kristalloid kardiyopleji uygulamasının miyokard korumasındaki rolü, birçok çalışma ile ortaya konmuştur. Amerikada yapılan ankette kardiyopulmoner bypasslarda cerrahların %28'i kristalloid solüsyon kullanırken, %72'si kan kardiyoplejisini tercih etmektedir. Kardiyopleji, miyokard koruma etkinliğinde zorunlu olmakla beraber, bu bileşimin ısı, verilme şekli dahil olmak üzere farklı özellikleri konusunda hala tartışmalar sürmektedir (35).

2.14. Serebral Hasar Koruma Yöntemleri

Açık kalp cerrahisi sonrasında hipoksi-iskemi/reperfüzyona bağlı iki tip hasar görülebilir. Bunlardan ilki; global serebral hipoperfüzyona bağlı görülen yaygın hasar, diğeri ise emboli veya inflamasyona bağlı gelişen fokal ya da multifokal hasardır (36). Kardiyopulmoner bypass sırasındaki serebral hasarın kesin nedeni halen tam olarak anlaşılamamıştır. Emboli hipoperfüzyon, inflamatuvar sitokin düzeyindeki artış, nonpulsatil akım anormal trombosit fonksiyonu ve katekolaminlerdeki artış gibi birçok faktör CPB sırasında gelişen serebral hasardan sorumlu tutulmaktadır.

Bu nedenler göz önüne alındığında SKA ve serebral korumada; vücut sıcaklığının düşürülmesi, ortalama arter basıncının 50-55 mmHg civarında tutulması, PaCo₂ ve asit baz dengesinin iyi ayarlanması, kan şekerinin 200-250 mg/dL civarında tutulması ve CPB sırasında akımın pulsatilitesi, hızı ve hematokrit düzeylerindeki göz önüne alınması serebral korunmanın sağlanmasında önemli rol oynayacaktır.

2.15. Kardiyopulmoner Bypassın Organ Sistemleri Üzerine Etkileri

Günümüzde açık cerrahide sıklıkça tercih edilen CPB her ne kadar hastalığın giderilmesi ve hasta bireye daha uzun ve sağlıklı bir yaşam sunulması için çok fonksiyonel bir yöntem olsada, kanın yabancı yüzeylerle temasından kaynaklı bazı organ hasarları görülebilmektedir.

2.16. Kardiyopulmoner Bypasssta Hasar Oluşturan Etmenler

- 1-Kanın yabancı yüzey teması,
- 2-Arteriyel kan akımı örneklerini bozması,
- 3-Miyokarttaki yetersiz perfüzyon,
- 4-Oksidatif stress,
- 5-Serbest oksijen radikalleri,
- 6-DNA hasarı,
- 7-Katekolaminler,
- 8-Aortik kross klemp,
- 9-İlaçlar,
- 10-Reperfüzyon,
- 11-Koagülasyon ve nötralizasyon.

Bu etmenler hasar oluşumuna yol açar bu sebeplerden dolayı organ hasarları gelişir (37).

2.17. CPB'de Organ Hasarları:

Kalp Üzerine Etkileri

Kalp cerrahisinde yapılan işlemlerde kardiyak bozulmalara yol açmaktadır. Bunların sebepleri arasında kross klemp sırasında oluşan iskemik hasar, reperfüzyon hasarı, inflamatuvar yanıt aynı zamanda pıhtılaşma sisteminin aktivasyonu sayılabilir. Sersemlemiş miyokard olarak anılan "Stunning" 'de, Kardiyopulmoner bypassın ardından ortaya çıkan, DKDS'nin önemli sebeplerinden biridir. Kardiyoplejik arrest esnasında önemli bir anaerobik metabolizma olan miyokard metabolizması devreye girerek laktat aktivitesini indükler böylece laktat üretimini başlatmış olur. Yine CPB esnasında ortaya çıkan inflamatuvar yanıt ve nötrofillerin aktivesi miyokardda ödem oluşturur. Bu artışın önde gelen sebepleri, plazmanın ozmotik basıncında görülen azalma, high koroner perfüzyon basıncı ve VF(Ventriküler Fibrilasyon) sayılabilir. Cerrahi sahada kullanılan X-Klemp tekniğinde yine miyokardiyal stunning olayını ortaya çıkarmaktadır (38).

Akciğerlere Etkileri

Akciğer hasarının temel nedenlerinden biri, rutinde kullanılan prime solüsyonların hemodilüsyon oluşturarak, damar içi onkotik basıncı düşürmeleri ve bu durum sonucunda akciğerdeki intersitiyel aralıkta sıvı birikimine sebep olmaktadır. Genelde albümin solüsyonları pompaya eklenerek, onkotik basıncı azaltma sağlanabilir. Yine kalp-akciğer makinesinin kullanımı esnasında kalbin sol tarafının kaliteli bir biçimde venting edilmemesi, pulmoner venöz basıncı arttıracığından akciğer ödemi oluşturur. Akciğerlerde ortaya çıkan atelektazi durumu ise yine pompa sırasında sıklıkla karşılaşılan problemlerdendir. Atelektazinin temel nedenlerinden biriside kardiyovasküler cerrahi esnasında akciğerlerin havadan arındırılarak söndürülmesi, ya da belirli periyotta düzenli, sabit veya aralıklı olarak hava verilip şişirilmesidir. Kardiyopulmoner bypass, tip 2 alveol oluşumunu ve surfaktan maddeyi azalttığından atelektezinin ortaya çıkmasına sebep olan bir başka nedendir (20).

Böbreklere Etkileri

CPB ardından, sıklıkla ortaya çıkan önemli komplikasyonlardan biri de böbrek yetmezliğidir. Hastanın anatomiksel ve fiziksel durumu, diyabet, tansiyon, şeker gibi hastalıklar da böbrek fonksiyon bozukluğuna eğilimi arttırdığı bilinmektedir. Yine CPB sonrası yaşanan böbrek yetmezliğinde, pompadaki pulstatil olmayan akım, böbreklerdeki kan akımını indirgeyerek renin salınımını ve anjiyotensin II yapımını arttırmaktadır. Yine pompa esnasında meydana çıkan periferik vasküler rezidans artışı sebebiyle böbreklerde kan akımı %30'a kadar azalmaktadır. Kardiyopulmoner bypass boyunca uygulanan hemodilüsyon, renal doz dopamin, yüksek perfüze basınç,

lasix ve mannitol gibi uygulamalarda bu organın fonksiyonlarını korumaya yardımcı olur (20).

Tüm bunların yanı sıra kan yabancı yüzey temasından kaynaklı enflamatuvar yanıt, bazı kan pıhtılaşma bozuklukları (heparin kullanımından) ve kısmı felç riskleri görülebilir.

2.18. Growth Differentiation Factor 15 (GDF-15)

GDF-15 hem Macrophage İnhibitory Cytokine 1 (MIC-1)(4),Prostate Differentiation Factor (PDF)(5),Plesental None Marphogenic (PLAB) olarak (6). Ayrıca plesental TGF- β (PTGF β) olarak bilinmektedir (7). GDF-15 diğer adıyla makrofaj inhibitör sitokin-1, TGF- β ailesinin bir üyesidir. Temel biyolojik rolü bilinmemektedir. Fakat büyüme inhibasyonu, apoptosis indüksiyonu, hücre ayrılması ve tümör invazifliği gibi bir çok değişik fizyolojik durumun düzenlenmesinde görevli olduğu düşünölmektedir (8).

GDF-15 patolojik koşullar altında, örneğin hipoksi durumu, iltihaplanma, enfeksiyon veya oluşan oksidatif stress ile yakından ilişkili olduğu bilinmektedir (39).

GDF-15'in ekspresyonu iskemi/reperfüzyon sırasında, nitrosatif strese maruz kalmış kardiyomisetlerde ve proinflamatuvar sitokinler interferon-c (IFNc) ile indüklenir, uyarılır (40). Kardiyovasküler sistemde, GDF-15 artık kardiyovasküler hastalığı olan hastalardan, koroner arter hastalıklarında (CAD),akut koroner sendromlar (ACS) ve kalp yetmezliği (HF) gibi güçlü bir prognoz belirteç halini almıştır (41-42-43).

Kalp yetmezliğinde ve miyokardiyal infarktüsde, GDF-15 in arttığı son bulgularda ise FSTL-1 in, GDF-15 üretimini indüklediği akut koroner sendromlar da biyomarker olabileceğini göstermiştir (40-44).

Bunlara ek olarak GDF-15 bir dizi kronik böbrek hastalığında mortalitenin bağımsız serum göstergesi olabileceğini, ve öngörücü bir biyomarker olabileceğini ve diğer biyomarkere destek olabileceğini göstermektedir (45-46).

2.19. Paraoksonaz 1(PON1)

Paraoksonaz ailesinde yer alan PON1,PON2 ve PON3 enzimlerinin genleri insanda 7.kromozomun uzun kolunda(q21.22) yan yana yer almaktadır(47). Bu enzim ailesi paraoksonaz adını bir insektisit olan parathion'un toksik metaboliti“paraoxon”dan almaktadır. PON1 ve PON3karaciğerden sentezlendikten sonra salınarak HDL'ye bağlı şekilde dolaşımda bulunur(48),(49). PON2ise dolaşımda bulunmadığı halde pek çok farklı dokudan sentezlenmektedir(50).

2.20. Arilesteraz (ARE)

Arilesteraz (ARE), Paraoksonaz gibi benzer gen tarafından kodlanmaktadır ve aktif merkezleri yakın olan esteraz grubunda bulunan enzimlerdir. PON1'in polimorfik değişimine rağmen ARE enzimi genetik başkalaşıma uğramamaktadır. Ayrıca bu iki enzimin doğal substratları farklı olmasına karşın, PON1 enzimi ARE'nin doğal substratlarından olan fenil asetatı hidroliz edebilmektedir. Tüm bunların yanı sıra PON1 ve ARE'nin ortak özellikleri; organofosfatları, alkil ve aril halojenürleri hidroliz edebilme yeteneğine sahip olmasıdır.PON1 aynı zamanda güçlü bir antioksidan görevindedir. Çünkü LDL'yi oksidasyondan korur ve hidrojen peroksit de dahil olmak üzere birçok farklı radikali nötralize etme kapasitesindedir. ARE ise PON1'deki farklılaşmadan etkilenmeyen asıl proteinin göstergesi olarak kabul edilir (51-52).

3. MATERİYAL ve METOD

Ameliyata alınan hastalardan sternotomiden sonra perikardiyal sıvı alındı. Steril enjektör ile alınan perikardiyal sıvı, steril jelsiz tüpe aktarıldıktan sonra soğuk ortamda taşınarak laboratuvara ulaştırıldı. Daha sonra steril ependorf tüplere alınıp, -80°C 'de derin dondurucuda saklandı. Çalışma sırasında perikardiyal sıvı oda ısısında bekletilerek çözdürüldü.

3.1. Çalışma Yapılan Hastalar (Hasta Popülasyonu) ve Prosedürler

Bu çalışmada; Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Mehmet Akif İnan Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp-Damar Cerrahisi ameliyathanelerinde, çeşitli kardiyovasküler hastalıklar sebebiyle açık kalp ameliyatına alınan 40 (28 E +12 K) hasta dâhil edildi. Bu hastaların yaşları minimum 38 maksimum 85 olup, yaş ortalaması 60,97'dir. Hastalık kategorisine baktığımızda 40 hastanın 39 tanesi koroner bypass 1 tanesi ise kapak cerrahisi geçiren hastalardan oluşmaktadır. Bu hastalardan perikardiyal sıvı alınarak, gerekli işlemlerden sonra GDF-15, Paraoksonaz ve Arelisterez çalışılmıştır.

3.2. Perikardiyal Sıvının Eldesi

Açık kalp ameliyatına alınan hastalarda, standard kardiyopulmoner bypass prosedürleri ile median sternotomi yapıldıktan sonar, perikardiyum açıldı ve steril enjektör ile perikardiyal sıvı aspire edildi. Perikardiyal sıvı daha sonra antikoagülsüz steril tüplere alındı. Perikardiyal sıvının alındığı steril tüp hemen buz dolu kabın içine aktarıldı. Daha sonra steril tüp içerisindeki perikardiyal sıvı, santrifügasyon aşamasından geçirildi. Daha sonra süpernatant kısım steril ependorf tüpe alınarak çalışılmak üzere -80°C 'de saklandı.

3.3. Kullanılan Araç -Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı'nda rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanılmıştır. Laboratuvarda var olan donanım aşağıdaki şekildedir;

- Santrifüj (Hettich Universal 30 RF),
- Derin Dondurucu (New Brunswick Scientific, Model C54285),

- ± 4 Soğutuculu Dolap (Uğur),
- Otomatik Pipetler,
- Reaksiyon tüpleri,
- Microplate reader,
- Ependorf tüp,
- Pipet ucu,
- 37 °C inkübatör,
- Deiyonize veya distile su cihazı,
- Absorbent paper.

3.4. Perikard Sıvısında GDF 15'in Eliza İle Miktarinin Ölçülmesi

Bu çalışma için Elabscience Human GDF-15 (Growth Differentiation Factor 15) Eliza Kit kullanılmıştır. Kullanılan bu eliza kiti serum, plazma ve diğer biyolojik sıvılarda ölçüm yapmak için uygun olup, minimum belirlenebilen dozu 14.06 pg/mL'dir. Ticari olarak temin edilen bu kitin, kullanım kılavuzunda yer alan talimatlara uygun şekilde çalışma gününe kadar muhafaza edilmiştir. Satın alınan kitin içerisinde;

- Micro eliza plate,
- Referance standart,
- Referans standart/sample diluent,
- Concentrated biotinylated detection Ab,
- Biotinylated detection Ab diluent,
- Concentrated HRP conjugate,
- HRP conjugate diluent,
- Concentrated wash buffer (25X),
- Substrate reagent,
- Stop solution,
- Plate sealer bulunmaktadır.

Testin Çalışma Prensibi

GDF-15 Eliza kiti sandwich-eliza metoduna göre çalışmaktadır. Kitin içeriğindeki Micro

Eliza Plate'in yüzeyi GDF-15' e spesifik antikorlar ile kaplanmıştır. Standart ve örnekler, uygun micro eliza platelerine konularak spesifik antikorlar ile kombine edilmektedir.

Daha sonra GDF-15 için spesifik biotinlenmiş antikorlar ve Avidin Horseradish Peroxidase (HRP) konjugatı microplate kuyucuklara eklenir. Bir süre sonra GDF-15 içeren kuyucuklar mavi renk alır. Daha sonra 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 GDF-15'in konsantrasyonuna göre çıkar. Daha sonra standart eğri kullanılarak GDF-15'in miktar tayini yapılır.

3.5. Perikardiyal Sıvı Örneklerin Çalışılması

Çalışma öncesinde -80°C den çıkarılmış olan hastalara ait 40 örnek oda ısısına getirilerek çözünmesi beklenir. Daha sonra 1000 g de $+4^{\circ}\text{C}$ derecede 20 dk santrifüj edilir. Ependorf tüp üzerindeki süpernatant kısım başka bir ependorf tüpe aktarılarak çalışma başlatılır.

Çalışma İçin Gerekli Malzemeler

- Microplate reader,
- Pipet,
- Ependorf tüp,
- Pipet ucu,
- 37°C inkübatör,
- Deiyonize veya distile su,
- Absorbent paper,
- Loadin slot for wash buffer,

Çalışma Öncesinde Eliza 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 $+4^{\circ}\text{C}$ derecede bekletildi. Solüsyon içerisindeki kristal yapıların çözünmesi için 40°C benmari kullanıldı. Çözünme homojenize olduktan sonar, benmariden çıkarılan solüsyon oda ısısına

alındı.

Kit içerisindeki standart solüsyon kullanılmadan 15 dk önce hazırlandı. 10.000 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 1500 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 1500 pg/mL den, 750 pg/mL'ye düşer. Aynı işlem bir önceki tüpten 500 µl alınarak içerisinde 0.5 mL referance standart /sample diluent olan başka bir tüpe aktararak devam eder. 8. tüpe kadar işleme devam edildiğinde her seferinde konsantrasyon yarıya düşer. Böylece 1. tüpte 1500 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.

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

3.6. GDF-15'in Eliza 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.



Şekil.12 GDF-15 Reaktifleri ve Çalışma Platelere

3.7. PARAOKSONAZ ENZİM AKTİVİTESİ ÖLÇÜMÜ

HDL-Kolesterole bağılı lipofilik, hidrofobik yapılı, antioksidan bir enzim olan paraoksonaz aktivitesi, ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Yöntemde paraoksonaz enzimi paraoxon (O,O-diethyl-O-pnitrophenylphosphate),substratını hidroliz ederek renkli p-nitrophenol ürününün oluşmasına yol açar. Oluşan ürünün absorbanısı 412 nm'de kinetik modda izlenerek enzim aktivitesi U/L olarak ifade edilir (53).

3.8. ARİLESTERAZ AKTİVİTESİ ÖLÇÜMÜ

Antioksidan bir enzim olan paraoksonaz enziminin arilesteraz aktivitesi de ticari Rel Assay marka kit kullanılarak ölçüldü. Bu test, örneğin içerdiği enzim tarafından fenilasetat substratından enzimatik aktiviteyle açığa çıkarılan fenolün, kolorimetrik olarak ölçülmesi esasına dayanır. Sonuçlar enzim aktivitesi çok yüksek düzeylerde olduğu için kU/L olarak ifade edilir (54).

3.9. TOPLAM OKSİDAN STATUS (TOS) DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere, örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu, ferrik iyonla kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (55).

3.10. TOPLAM ANTIOKSİDAN STATUS (TAS) DÜZEYİ ÖLÇÜMÜ

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi, örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (56).

3.11. OKSİDATİF STRES İNDEKSİ ÖLÇÜMÜ

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken, TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir. Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi (57-58).

$$\text{OSİ} = \frac{\text{TOS, } \mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Equiv. / L.}}{\text{TAS, } \mu\text{mol Trolox Equiv. / L.}} \times 100$$

3.12. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

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. ($p < 0.05$)'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

GDF-15, Paraoksonaz, Arelisterez, TAS, TOS ve OSİ arasında minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma sonuç tablosu (Tablo2).

Hastaların perikard sıvısındaki GDF-15'in en düşük değeri 13,57 pq/mL, en yüksek değeri 27,45 pq/mL, ortalama ise 18,21 pq/mL çıkmıştır. Paraoksonaz değerlerine bakıldığında ise en düşük değer 21 U/L çıkarken, en yüksek değer 100 U/L çıkmış, ortalama ise 67,91 U/L olmuştur. Arelisterez değeri ise minimum 321 U/L, maksimum 399 U/L, ortalama ise 368 U/L çıkmıştır. OSİ ortalama değeri 1.11, minimum değeri 0.38, maksimum değeri ise 1.67 arbitrary units çıkmıştır.

Tablo 2. Parametrelerin Bulgu Tablosu

	Min	Max	Mean	Std. Deviation
Perikard_Gdf15	13,57	27,45	18,2170	4,17715
Paraoksonaz	21,00	100,00	67,9100	19,72111
Aristerez	321,00	399,00	368,5200	17,78363
TAS	,90	1,68	1,3340	,17901
TOS	5,70	19,00	14,5875	2,96044
OSİ	,38	1,67	1,1112	,25381

Tablo 3. GDF 15, Paraoksonaz, Arelisteraz, TAS, TOS ve OSİ Korelasyon Tablosu.

		TAS	TOS	OSİ	Paraoksonaz	Arelisteraz	GDF-15
TAS	<i>r</i>	1	,115	-,544*	-,032	-,282	,025
	<i>p</i>		,628	,013	,893	,228	,918
TOS	<i>r</i>	,115	1	,755**	-,178	-,242	-,143
	<i>p</i>	,628		,000	,453	,303	,549
OSİ	<i>r</i>	-,544*	,755**	1	-,104	,009	-,071
	<i>p</i>	,013	,000		,663	,969	,767
Paraoksonaz	<i>r</i>	-,032	-,178	-,104	1	,039	,101
	<i>p</i>	,893	,453	,663		,871	,673
Arelisteraz	<i>r</i>	-,282	-,242	,009	,039	1	-,017
	<i>p</i>	,228	,303	,969	,871		,945
GDF-15	<i>r</i>	,025	-,143	-,071	,101	-,017	1
	<i>p</i>	,918	,549	,767	,673	,945	

* Korelasyon 0.05 düzeyinde anlamlıdır.

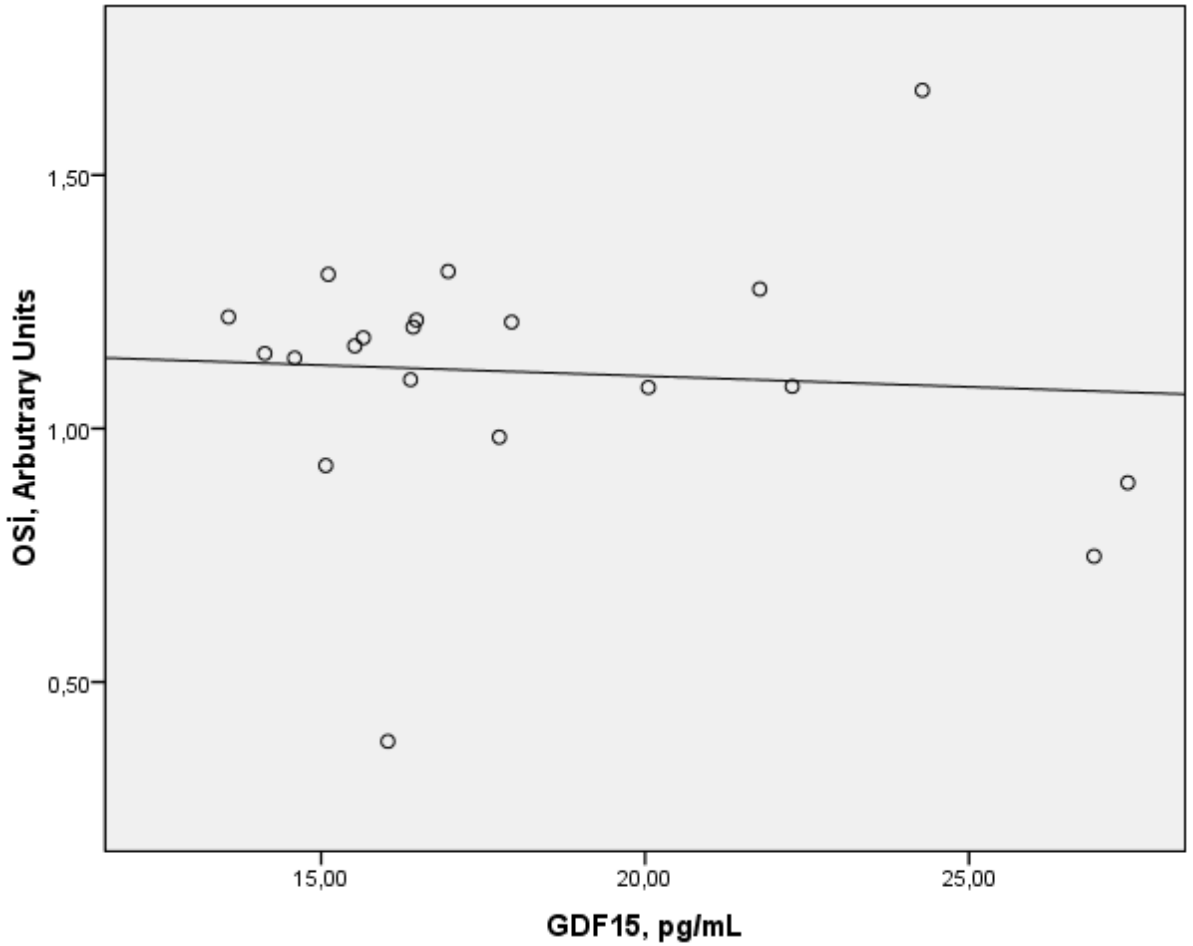
** Korelasyon 0.01 düzeyinde anlamlıdır.

Çalışmada kullanılan reaktiflerin/parametrelerin aralarındaki korelasyon tablosu (Tablo3) incelendiğinde:

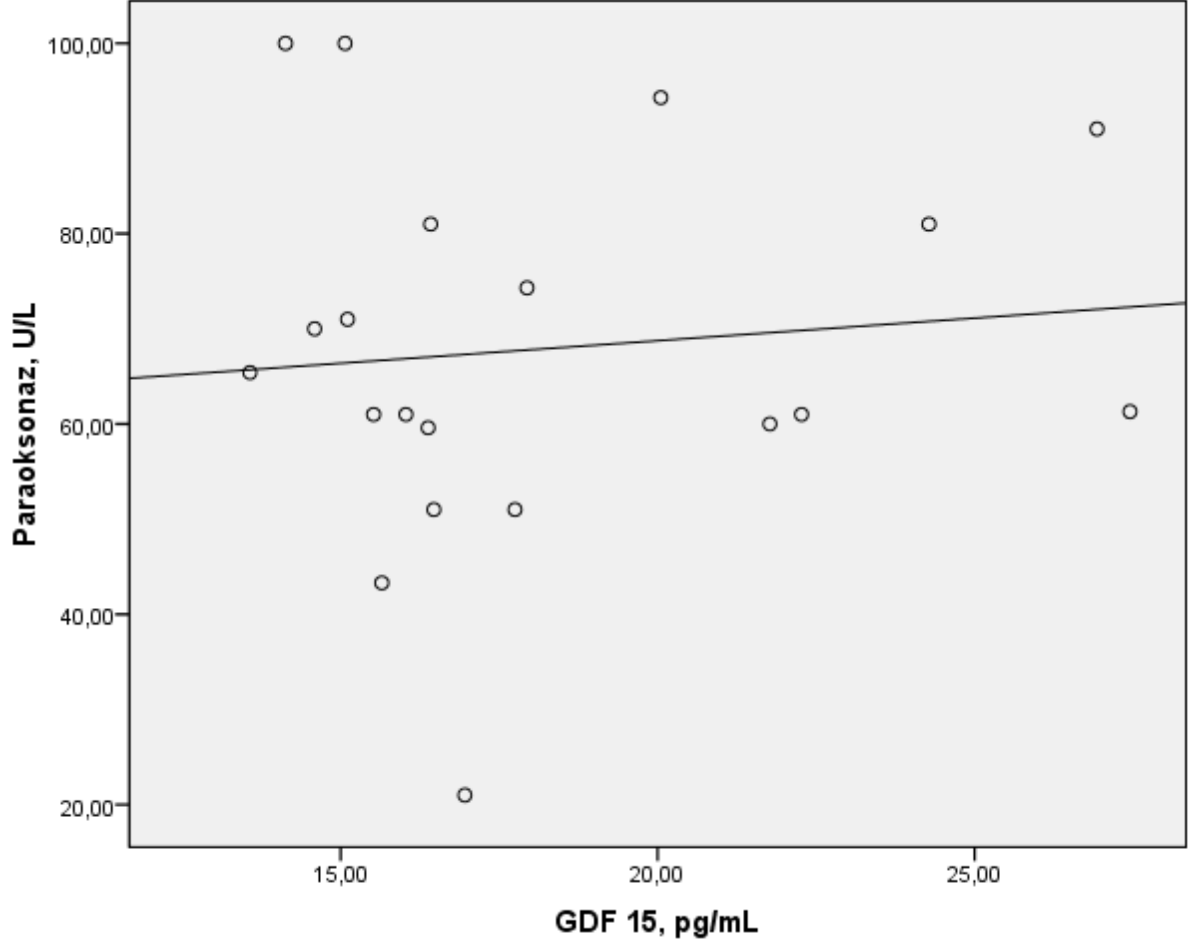
GDF-15 ile paraoksonaz korelasyonuna bakıldığında her ne kadar pozitif bir korelasyon var ise de ($r=0.101$),bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.673$, $p>0.05$). GDF 15 ile arelisteraz arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ($r=-0.017$), aralarında anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.945$, $p>0.05$).

Paraoksonaz ile arelisteraz arasındaki korelasyon incelendiğinde ise ikisi arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen ($r=0.039$), aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.871$, $p>0.05$). GDF-15 ile OSİ değeri arasındaki korelasyona bakıldığında (Tablo4), iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ($r=-0.071$) aralarında anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.767$, $p>0.05$). Paraoksonaz ile OSİ değeri arasındaki korelasyona bakıldığında, iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen ($r=-0.104$) aralarında anlamlı bir ilişki yoktur ($p=0.663$, $p>0.05$). Arelisteraz ile OSİ korelasyonuna bakıldığında, her ne kadar pozitif bir korelasyon var ise de ($r=0.009$) bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.969$, $p>0.05$).

Tablo 4. Osi Düzeyi ile GDF-15 Düzeyi Arasındaki Korelasyon

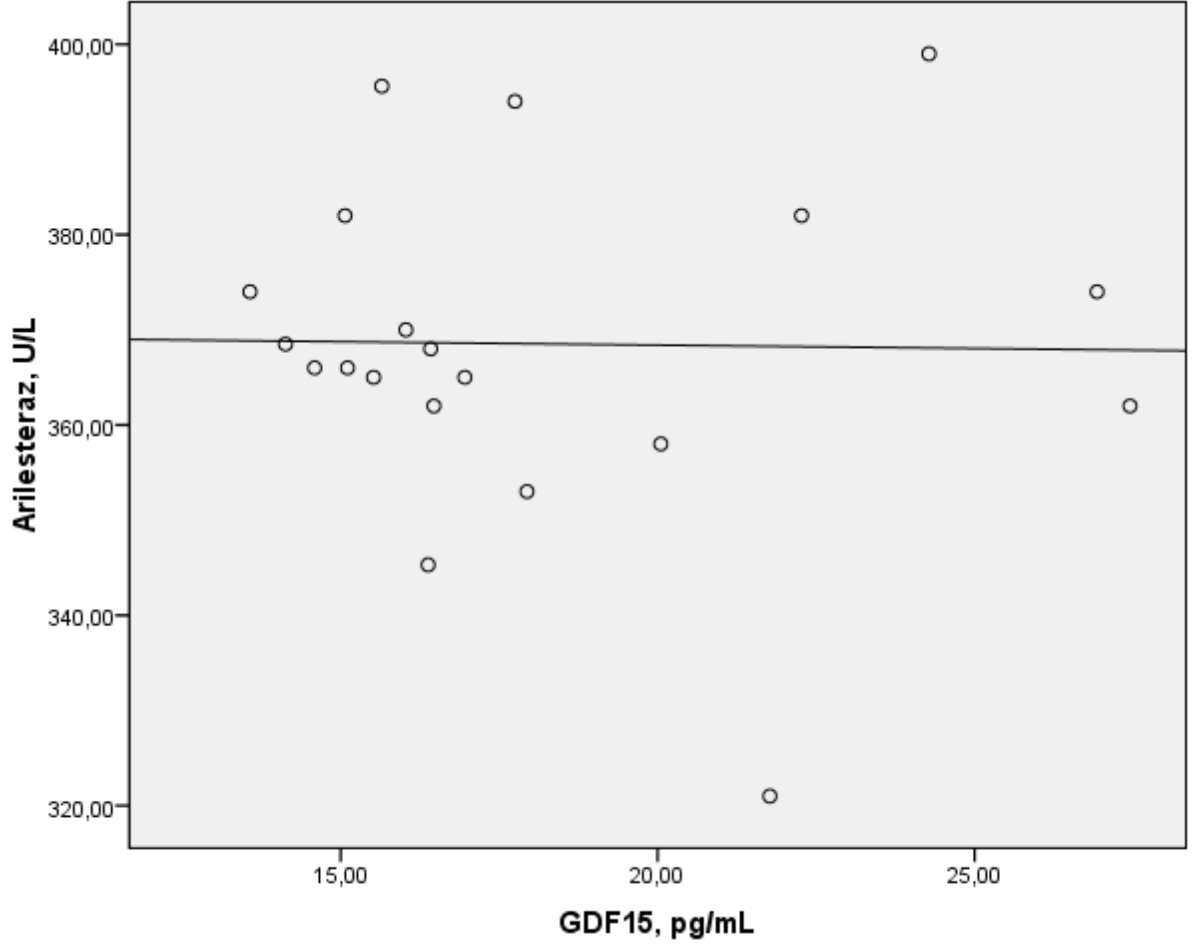


Tablo 5. Paraoksonaz 1 Düzeyi ile GDF-15 Düzeyi Arasındaki Korelasyon



Yukarıda gösterilen GDF-15 ile Paraoksonaz korelasyon grafiğinde(Tablo5), parametreler arasında ki ilişkiler her ne kadar pozitif bir korelasyon yönünde izlense de ($r=0.101$), bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki garafikte bulunamamıştır ($p=0.673$, $p>0.05$).

Tablo 6. Arilesteraz Düzeyi ile GDF-15 Düzeyi Arasındaki Korelasyon Grafiği



Yukarıda gösterilen GDF-15 ile Arilesteraz korelasyon grafiğinde(Tablo6), parametreler arasında ki ilişkiler her ne kadar negatif bir korelasyon yönünde olsada ($r=-0.017$), bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki izlenmemektedir ($p=0.945$, $p>0.05$).

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Perikard veya perikardiyum, kapalı fibröseröz kese şeklinde, dış yapısını kollajen liflerin oluşturduğu, fibröz tabaka ile iç yapısını mezotel hücrelerinden meydana gelen seröz membrandan oluşmaktadır. Dış kısımdaki fibröz tabaka ve seröz membran pariyetal perikard adını almaktadır. Pariyetal perikardın seröz membranı kıvrılarak kalbin dış kısmını kaplar. Seröz membranın epikardiyal yüzünü örten bu kısım visseral perikard olarak tanımlanır. Bu iki yaprağın arasında mezotel hücrelerince salgılanan 15-35 mL kadar özel bir sıvı bulunmaktadır (1).

Bu özel sıvı, perikard yaprağı arasındaki sürtünmeyi minimuma indirmektedir. Visseral perikardın, genel olarak perikardiyal sıvının kaynağı olduğu görüşü bulunmaktadır. Bu sıvı proteince plazmadan az, albümin içeriği oldukça yüksektir. Perikard sıvısında kayganlaştırıcı özelliğe sahip olan fosfolipidler ve elektrofizyolojik özellik gösterdiği düşünülen çok sayıda prostaglandinler yer almaktadır (2).

Perikardiyal sıvı, küçük moleküllerinin yanı sıra bazı büyük moleküllere karşıda geçirgen özellik göstermektedir. Genelde serbest sıvı-elektrolit değişiminin yaşandığı, dinamik bir denge halindedir (1).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, farklı kardiyovasküler hastalıklar için perikardiyal sıvı konsantrasyonları, birçok patofizyolojik mekanizmanın saptanmasına önemli katkılar sağlamaktadır.

TGF- β ailesinin bir üyesi olan GDF 1; büyüme inhibasyonu, apoptosiz indüksiyonu, hücre ayrılması ve tümör invazifliği gibi birçok değişik fizyolojik durumun düzenlenmesinde görevlidir (59).

GDF-15 normalde kalpte fizyolojik şartlar altında düşük miktarda bulunurken reaktif oksijen radikallerine, proinflamatuvar sitokinlere, iskemiye ve mekanik olaylara karşı yanıt olarak ciddi ölçüde artabilmektedir (40).

GDF-15 iskemi ve reperfüzyon hasarı sırasında kardiyomiyositleri koruyucu bir rol oynar. GDF-15'in koruyucu rolü; iskemi sırasındaki nekrozu, ve takip eden reperfüzyon sırasında, apoptozisi baskılanmasından kaynaklanmaktadır (40).

Ayrıca artan kanıtlar plazmadaki GDF-15 konsantrasyonunun, kalp-damar hastalıkları için risk sınırlaması ve terapötik anlamda yeni bir biyomarker olabileceğini göstermektedir (60).

Kardiyovasküler hasara yanıt olarak yükseltilmiş GDF-15, miyositler için koruyucu bir faktör olmuştur (40).

Yapılan birçok çalışmada, kalp yetmezliği olan hastalarda GDF-15 konsantrasyonunun yüksek olduğu belirlenmiştir (61).

Yapılan fare deneyi modelinde, dilate/hipertrofik kardiyomiyopatide, GDF-15'in gen ve peptid ekspresyon seviyesi yüksek olarak tespit edilmiştir (10). Lok ve arkadaşlarının yaptığı son dönem çalışmada ise; iskemik olmayan dilate kardiyomiyopatili hastalarda dolaşımdaki yüksek GDF-15 seviyeleri, miyokard fibrosis ve böbrek fonksiyonlarıyla ilişkili bulunmuştur. Bu hastalarda sol ventrikül yardımcı cihazlarının 1 ay kullanımı sonunda GDF-15 seviyelerinde anlamlı derecede düşüş yaşanmıştır (62).

Anand ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada 1 yıllık izlenim sonunda GDF-15, BNP, High Sensitive Troponin-T(Hs-TnT) ve High Sensitive CRP (Hs-CRP) gibi biyomarkerlar analize katıldığında bile mortalite ve morbidite için bağımsız bir biyomarker olduğu gözlemlenmiştir (61).

Brown ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise, kardiyovasküler hastalık geçiren kadınlarda takip eden 4 yıllık izlem süresi boyunca, kardiyovasküler hastalık geçirmeyen bayanlara göre GDF-15 serum düzeylerinde yükselme olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgu bile GDF-15 markerinin klasik risk faktör belirteçleri göz önüne alındığında, kronik iskemi dahil olmak üzere kalp hastalığı, akut koroner sendrom, kalp yetmezliği, atriyal fibrilasyon, ve kardiyomiyopati gibi hastalıklarda tek başına bağımsız bir belirteç olabileceğini göstermektedir (63).

Minamisawa ve arkadaşlarının 460 Akut Miyokard İnfarktüs geçiren japon hastalarda yaptığı çalışmada ise 3 yıl boyunca kliniğe ayaktan gelen hastalar takip edilmiş ve bu hastalarda ayda bir GDF-15 ve BNP serum düzeyi ölçülmüştür. Yapılan araştırma sonucunda diğer gruplar üzerindeki çalışmalarla tutarlı olmak üzere, GDF-15 düzeyi kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur (64).

Glikoprotein yapıda, kalsiyum bağımlı bir ester hidrolaz olan paraoksonaz (PON), hem arilesteraz hem de paraoksonaz aktivitesine sahip bir enzimdir. HDL kolesterole bağlı lipofilik, hidrofobik yapılu antioksidan bir enzim olan paraoksonaz (67.) ile yapılan invitro çalışmalar paraoksonazın LDL'nin lipid oksidasyonunu inhibe ettiğini, böylece ateroskleroza başlatan ve ilerleten okside lipid seviyelerini azalttığını göstermiştir (65). Klinik çalışmalar gösteriyor ki; PON1 seviyesi koroner arter hastalığı saptanmış olan hastalarda sağlıklı bireylere göre daha düşüktür. Koroner arter hastalığı ve endotel disfonksiyonunda ana sebep oksidatif stres olmuştur. PON1 enzimi gösterdiği antioksidan etki ile oksidatif stresi önemli ölçüde azaltmaktadır.

Aktif merkezleri benzer olan ve aynı gen tarafından kodlanan Paraoksonaz(PON1) ve Arilesteraz (ARE) esteraz grubunun enzimleridir. Polimorfik başkalaşım gösteren PON1'in aksine, ARE polimorfik bir değişim göstermez.Yine bu esteraz gurubu enzimlerinin doğal substratlarının farklı olmasının yanı sıra, PON1 enzimi ARE'nin doğal substratı olan fenil asetatı hidroliz etme yeteneğine sahiptir.Orhanofosfatları, aril ve alkil halojenürleri hidroliz edebilme de PON1 ve ARE'nin oldukça bilinen ortak özelliklerindedir. Tüm bunlara ek olarak, PON1 enzimi LDL'yi oksidasyondan koruma, hidrojen peroksit ve diğer radikalleri nötralize ederek antioksidan özelliği göstermektedir. ARE ise PON1'de oluşan başkalaşımardan etkilenmeyen asli proteinin göstergesi olarak kabul görmektedir (51).

Yaptığımız bu çalışma öncesinde uzun süre araştırmaya rağmen yapılan kaynak taramasında, perikardiyal sıvı içinde GDF-15, Paraoksonaz ve Arilesteraz seviyesinin kardiyovasküler hastalıklardaki durumu tespit edilememiştir. Çalışmamızda açık kalp ameliyatı geçiren hastalarda perikardiyal sıvı içine süzülen GDF-15'in, paraoksonaz ve arilesteraz seviyesinin kardiyovasküler hastalıklardaki seviyesinin tespit edilmesi ve hastalığın patofizyolojisi ile bu parametreler arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu amaçla, açık kalp ameliyatı sırasında hastaların perikard sıvısını kullanmamız önemlidir. Çünkü, yapılan birçok çalışmaya

göre perikardiyal sıvıdaki bazı maddelerin konsantrasyonları, kardiyovasküler hastalıklarla ilgili pek çok patofizyolojik mekanizmaların anlaşılmasına katkı sağlamaktadır. Perikard, son yıllarda yapılan çalışmalarda, yeni tedavi yöntemlerinin uygulama alanı haline gelmiştir. Perkütan cerrahi revaskularizasyon imkanı bulunmayan hastalarda, kolleteral damar gelişimini uyaran Intraperikardiyal Basic Fibroblast growth faktör (b-FGF) uygulaması bu alanda umut verici hale gelmiştir (66).

Yapılan çalışma sonucunda; GDF-15 ile paraoksonaz korelasyonuna bakıldığında, her ne kadar pozitif bir korelasyon var ise de bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). GDF-15 ile arelisteraz ve OSI değeri arasındaki ilişki incelendiğinde bu iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. ($p>0.05$). Paraoksonaz ile arelisteraz arasındaki korelasyon incelendiğinde ise ikisi arasında pozitif bir ilişki olmasına rağmen aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$). Paraoksonaz ile OSI değeri arasındaki korelasyona bakıldığında iki parametre arasında negatif bir ilişki olmasına rağmen aralarında anlamlı bir ilişki yoktur. ($p>0.05$). Arelisteraz ile OSI korelasyonuna bakıldığında her ne kadar pozitif bir korelasyon var ise de bu iki parametre arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$).

GDF-15, paraoksonaz ve arelisteraz seviyesi ile ilgili daha önceleri pulmoner emboli, kalp yetmezliği, talesemi major, akut pulmoner proembolizm, overin yüzey epitel malign tümörü, sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu gibi birçok farklı hastalık prognozunda sadece serum düzeyinde çalışma bulunmaktadır.

Her ne kadar çalışma sonucunda anlamlı bir ilişki bulunmamış olsa da GDF-15'in, antioksidan enzim olan paraoksonaz ve arelisteraz seviyesinin, perikardiyal sıvıda bakılması literatürde ilk çalışma olup; bu anlamda GDF-15, Paraoksonaz ve Arelisteraz seviyesinin araştırılması kardiyovasküler hastalıklarda farklı bir çalışma ile ön plandadır.

Yaptığımız çalışmanın ilk olması münasebetiyle çalışmamızda bir standart metodolojinin olmaması, yeterli sayıda olguya ulaşamaması, alınan perikardiyal sıvının hassas olup, çevre koşullarından olumsuz etkilenmesi ve kontrol grubunun olmaması dezavantajlar oluşturmuştur. Bu nedenle perikardiyal sıvıda araştırılacak parametrelerle ilgili daha geniş serili, çok merkezli, prospektif, kontrollü ve standart bir metodolojinin kullanıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. KAYNAKLAR

1. Spodick DH. Pericardial diseases. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds). Heart Disease a Textbook of Cardiovascular Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders Comp, 2001:1823-76.
2. Kabbani SS, Le Winter M: Pericardial disease. Crawford MH, Di Marco JP.(eds). Cardiology. London, Mosby International, 2001. p.5.15.1-8
3. Troughton RW, Craig RA, Allan RK: Pericarditis. Lancet 2004;363:717-2
4. Karam N, Patel P, De Filippi C: Diagnosis and management of chronic pericardial effusions. Am J Med Sci 2001;322:79-87
5. Fujita M, Komeda M, Hasegawa K, et al: Pericardial fluid as a new material for clinical heart research. Int J cardiol 2001;77:113-8
6. Angel L. Fernándeza*, José B. García-Bengocheaa, Julián Álvarezb, José R. González Juanateyc. Biochemical markers of myocardial injury in the pericardial fluid of patients undergoing heart surgery (2008).
7. Bootcov MR, Bauskin AR, Valenzuela SM, et al. MIC-1, a novel macrophage inhibitory cytokine, is a divergent member of the TGF-beta superfamily. Proc Natl Acad Sci USA.1997;94:11514-9
8. Paralkar VM, Vail AL, Grasser WA, et al. Cloning and characterization of a novel member of the transforming growth factor-beta/bone morphogenetic protein family. J Biol Chem 1998;273:13760-7.
9. Hromas R, Hufford M, Sutton J, et al. PLAB, a novel placental bone morphogenetic protein. Biochim Biophys Acta 1
10. Benson R.Wilcox,Andrew C.Cook,Robert H.Anderson, Kalbin Cerrahi Anatomisi, Çev.:Bülent Orhan,Cambridge Universty Press, England,2010
11. Açikel,Ü.(2013).Kalp Damar Cerrahi/Kalbin Genel Anatomisi. <http://www.unalacikel.com.tr/kalp-damar-cerrahi.asp?alt=1> Erişim Tarihi:07.03.2017
12. 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, ChurehillLivingstone, 1995, pp 1471-1472.
13. Biyomedikal Cihaz Teknolojileri Kalp-Akciğer Makinesi,Milli Eğitim Bakanlığı,Ankara 2013; 3-79
14. GÜRAN Y, Açık-Kalb Cerrahisi Tarihçesi(1.Kitaptan), <http://www.yalcinguran.com/2007/04/acik-kalb-cerrahisi-tarihcesi-1-nci-kitaptan/> ,Erişim Tarihi:08.03.2017

15. IWAHASHİ, H., Yuri, K., Nose, Y., Development Of The Oxygenator: Past, Present And Future, Artificial Organs, 2004, s;111-120,
16. Nasıl Çalışır -Bilim, Teknoloji ve İcatlar Ansiklopedisi, Gelişim Yayınları (1980),Cilt 4 <http://www.nuveforum.net/1590-tibbi-cihazlar-malzemeler/62726-kalp-akciger-pompasi/> Erişim Tarihi:11.03.2017
17. Yavuz, C. Ekstrakorporeal Dolaşım D.Ü Kalp Damar Cerrahisi, 2014 <http://www.dicle.edu.tr/Contents/a339bb8b-5d9d-4899-abe9-dd62f1ace0dd.pdf> Erişim Tarihi:13.03.2017
18. DEMİRTAŞ H. Açık Kalp Cerrahisi Sırasında Kullanılan İki Farklı Pompa Başlığının(Sentrifugal pompa ve Roller Pompa) Hematolojik ve İmmünolojik Mekanizmalar Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması,Tıpta Uzmanlık Tezi,Ankara,2014.
19. 26 Nisan 2011 Salı, Resmî Gazete Sayı : 27916 MADDE 9 – 11/4/1928 tarihli ve 1219 sayılı Tababet ve Şuabatı San'atlarının Tarzı İcrasına Dair Kanun/ek madde.
20. ÇİFTÇİ B, Açık Kalp Cerrahisi Uygulanan Pediatrik Olgularda Kardiyopulmoner Bypass'ın Kognitif Fonksiyonlara etkileri, Uzmanlık Tezi,Adana,2010.
21. ÜRPERMEZ E, Pulsu ve Pulsuz Akışın Kaplamalı Oksijeneratörlerde Biyouyumluluğa Etkisinin SEM (Taramalı Elektron Mikroskop) ile İncelenmesi,Başkent Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi,Ankara,2013; 7-11
22. Kalp Akciğer Makinesi, Kardiyopulmoner Bypass Sistemine Genel Bakış, 2010 <http://www.azkurs.org/kardiyopulmoner-bypass-sistemine-genel-bakis.html>. Erişim Tarihi:14.03.2017
23. Sağlık Meslek Mensupları İle Sağlık Hizmetlerinde Çalışan Diğer Meslek Mensuplarının İş Ve Görev Tanımlarına Dair Yönetmelik (22 Mayıs 2014 Perşembe / Resmî Gazete/ Sayı : 29007)
24. DÖNMEZ A,(E.d),(2015) Kalp ve Anestezi,ANKARA,İntertıp,2015; 127-138
25. Perfüzyonistler Derneği- 2017 <http://perfuzyon.org.tr/Eklenti/2,kontrolcizelgesipdf.pdf?1> Eklentiler Erişim Tarihi:18.03.2017
26. McLean J. The discovery of Heparin. Circulation 1959; 19:75-8.
27. Moorthy S, Pond W. Severe circulatory shock following protamine (anaphylactic reaction). Anesth Analg 1980; 59:77-8.
28. Trubov N, Slonine D, Brovvn D, Vandehaar J, et al. The hemodynamic effects of rapid intravascular injection of protamine suiphate following cardiac surgey. J ExtraCorpor Technol 1978; 10:200,2.
29. Çorapçıoğlu T, Açık Kalp Cerrahisinde Antikoagülasyonun Sağlanması Heparin-Protamin Titrasyonunun Önemi,Ankara Üniversitesi Tıp fakültesi Mecmuası,Cilt 50 Sayı 2, 1997;117-120
30. Broadman R., Siegel H., Lesser M., and Frater R.: Acomparision of flow gradients across disposable arterial perfusion cannulas .Ann thorac Surg ., 39 :225 ,1985

31. Tamtekin B, Kardiyopulmoner Baypas Kullanarak Veya Çalışan Kalp Tekniği ile Yapılan Koroner Arter Baypas Operasyonları Sonrası Miyokard Hasarının Değerlendirilmesi, T.C Bilim Üniversitesi, Uzmanlık Tezi, İstanbul 2008
32. Donmez A, Yurdakok O. Cardiopulmonary bypass in infants. J Cardiothoracic Vasc Anesth 2014; 28:778-88
33. Sahu B, Chauhan S, Kiran U, Bisoi A, Lakshmy R, Selvaraj T, Nehra A. Neurocognitive function in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass: the effect of two different rewarming strategies. J Cardiothorac Vasc Anesth 2009; 23:14-21
34. Güler, T. Pediyatrik Kardiyak Anestezi, Anahtar Noktalar 2010 http://www.tayfunguler.com/nonweb_files/anestezi/cardiac_anesthesia/Kardiyak_cerrahi_de_anestezi.htm Erişim Tarihi: 18.03.2017
35. Tapar H, Kaya Z, Süren M, Arıcı S, Karaman S, Açık Kalp Cerrahisi Ameliyatlarında Kullanılan Farklı Kardiyopleji Solüsyonlarının Retrospektif Değerlendirilmesi, GKDA Derg 17(4):81-90, 2011 doi:10.5222/GKDAD.2011.081
36. du Plessis AJ. Cerebral hemodynamics and metabolism during infant cardiac surgery. Mechanism of injury and strategies for protection. Journal of Child Neurology 1997; 12: 285-300.
37. Kayış T., Kardiyopulmoner bypass sırasında kullanılan protamin sülfat maddesinin total oksidatif durum, total antioksidan kapasite ve oksidatif stres indeksine etkisi, HR.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 2013.
38. Paç M ve ark. Kalp ve Damar Cerrahisi. 1. ci baskı, Ankara: Özyurt matbaacılık, 2004.115-145
39. Ago T, Sadoshima J (2006) GDF15, a cardioprotective TGF-beta superfamily protein. Circ Res 98: 294–297
40. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, et al. (2006) The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. Circ Res 98: 351–360
41. Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, et al. (2007) Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. Circulation 115: 962–971.
42. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D, Quinn P, et al. (2009) Growth differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. Eur Heart J 30: 1057–1065
43. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Cicoira M, et al. (2007) Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. J Am Coll Cardiol 50: 1054–1060.

44. Widera C, Giannitsis E, Kempf T, Korf-Klingebiel M, Fiedler B, et al. (2012) Identification of follistatin-like 1 by expression cloning as an activator of the growth differentiation factor 15 gene and a prognostic biomarker in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 58: 1233–1241
45. Breit SN, Carrero JJ, Tsai VW, Yagoutifam N, Luo W, et al. (2012) Macrophage inhibitory cytokine-1 (MIC-1/GDF15) and mortality in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 27: 70–75.
46. Ho JE, Hwang SJ, Wollert KC, Larson MG, Cheng S, et al. (2013) Biomarkers of cardiovascular stress and incident chronic kidney disease. *Clin Chem* 59: 1613–1620
47. Primo-Parmo SL, Sorenson RC, Teiber J, La Du BN. The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family. *Genomics* 1996;33:498-507. doi: 10.1006/geno.1996.0225
48. Mackness MI, Hallam SD, Peard T, Warner S, Walker CH. The separation of sheep and human serum “A”-esterase activity into the lipoprotein fraction by ultracentrifugation. *Comp Biochem Physiol B* 1985;82:675-677
49. Reddy ST, Wadleigh DJ, Grijalva V, et al. Human paraoxonase-3 is an HDL-associated enzyme with biological activity similar to paraoxonase-1 protein but is not regulated by oxidized lipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21:542-547.
50. Mochizuki H, Scherer SW, Xi T, et al. Human PON2 gene at 7q21.3:cloning, multiple mRNA forms, and missense polymorphisms in the coding sequence. *Gene* 1998;213:149-157. doi: 10.1016/S0378- 1119(98)00193-0
51. Özdin M, Gürsu MF. Koroner kalp hastaları ile çeşitli risk faktörlerini taşıyan bireylerde paraoksonaz 1 ve arilesteraz aktiviteleri ile fenotiplerinin araştırılması. *Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Klinik Biyokimya Anabilim Dalı, 2003.*
52. Gürsu M.F, Özdin M. Sigara içenlerde serum paraoksonaz (PON1) aktiviteleri ile malondialdehit düzeylerinin araştırılması. *Fırat Tıp Dergisi. 2002; 7: 732-737*
53. Eckerson, H.W, Wyte, C.M, La Du, B.N. (1983) The human serum paraoxonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 35, 1126- 1138
54. Haagen,L.;Brock, A.:A new automated method for phenotyping arylesterase (EC 3.1.1.2) based upon inhibition of enzymatic hydrolysis of 4-nitro-phenyl acetate by phenyl acetate. *Eur. J. Clin Chem. Clin. Biochem.* ,1992,30,391-395
55. Erel O., A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 38 (12), 2005, 1103-1111
56. 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

57. Aycicek A, Erel O, Kocyigit A (2005) Increased oxidative stress in infants exposed to passive smoking. *Eur J Pediatr* 164:775–778
58. 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
59. Clerk A, Kemp TJ, Zoumpoulidou G, Sugden PH. Cardiac myocyte gene expression profiling during H₂O₂-induced apoptosis. *Physiol Genomics*; 29: 118-127,2007
60. Kempf T, von Haehling S, Peter T, Allhoff T, Ciccoira M, Doehner W, ve diğ. Prognostic utility of growth differentiation factor-15 in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*; 50: 1054-1060, 2007.
61. Anand IS, Kempf T, Rector TS, Tapken H, Allhoff T, Jantzen F, ve diğ. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation*; 122: 1387-1395, 2010.
62. Lok SI, Winkens B, Goldschmeding R, van Geffen AJ, Noss FM, van Kuik J, ve diğ. Circulating growth differentiation factor-15 correlates with myocardial fibrosis in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy and decreases rapidly after left ventricular assist device support. *Eur J Heart Fail*; 14: 1249-1256, 2012.
63. Schopfer DW, Ku IA, Regan M, Whooley MA. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular events in patients with stable ischemic heart disease (The Heart and Soul Study). *Am Heart J* 2014; 167: 186-92
64. Minamisawa M, Motoki H, Izawa A, et al. Comparison of inflammatory biomarkers in outpatients with prior myocardial infarction *Int Heart J* 2016; 57: 11-7.
65. Harel M, Brumshtein B, Meged R, Dvir H, Ravelli RBG, McCarthy A, et al. 3-D structure of serum paraoxonase 1 sheds light on its activity, stability, solubility and crystallizability. *Arch Hig Rada Toksikol* 2007;58(3):347-53
66. *Türk Kardiyol Dern Arş.*, 2004; 32: 581-590
67. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001;21(4):473-80

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Etik Kurul Kararı

TARİH : 01.04.2016
OTURUM : 03
SAAT : 14:30

16/03/38

Karar: Üniversitemiz Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Yrd.Doç.Dr.Mehmet Salih AYDIN'ın sorumlu araştırmacı olduğu "Kardiyak Cerrahi Geçiren Hastaların Perikardiyal Sıvısında Growth Differentiation Factor-15 (GDF-15), Paraoksonaz ve Arilesteraz Seviyesinin Araştırılması" başlıklı çalışmaya Etik Kurulu Onayı verilmesine,

Oybirliğiyle / Oyçokluğuyla karar verilmiştir.

ASLI GİBİDİR

Prof. Dr. Nurten AKSOY
Etik Kurul Başkanı