

**T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
PERFÜZYONİST YETİŞTİRME PROGRAMI**

KARDİYOPULMONER BYPASSIN STOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KADİR RASTGELDİ

DANIŞMAN

YRD. DOÇ. DR. MEHMET SALİH AYDIN

ŞANLIURFA

2015

T. C.
HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KALP DAMAR CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
PERFÜZYONİST YETİŞTİRME PROGRAMI

KARDİYOPULMONER BYPASSIN STOKİNLER ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KADİR RASTGELDİ

DANIŞMAN
YRD. DOÇ. DR. MEHMET SALİH AYDIN

Bu tez, HR.Ü Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 15017 proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2015

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Kadir RASTGELDİ' nin hazırladığı “Kardiyopulmoner Bypassın Stokinler Üzerine Etkisi” konulu çalışma 28.09.2015 tarihinde jüriler tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Perfüzyonist yetiştirme programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.


Doç. Dr. Mustafa GÖZ
Harran Ünv. Anabilim Dalı Başkanı

Yrd. Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN
Harran Ünv. (Danışman) Üye

Doç. Dr. Ahmet ÇALIŞKAN
Diçle Ünv. Üye





O N A Y


28.09.2015
Prof. Dr. Nürten AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamda üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanım Doç. Dr. Mustafa GÖZ' e, Danışman hocam Yrd. Doç. Dr. Mehmet Salih AYDIN' a, Doç. Dr. Abdülsamet HAZAR' a ve Yrd. Doç. Dr. Aydemir KOÇARSLAN' a Yüksek lisans eğitimim boyunca; bilgi ve beceri edinmemde ilgi ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen çok değerli hocam Prof. Dr. Nurten AKSOY' a ve Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına, Yrd. Doç. Dr. Hatice SEZEN, Yrd. Doç. Dr. Hasan sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu çalışmalarımnda bana destek ve yardımcı olan Sağlık Bilimleri Enstitüsü Sekreteri Filiz TAŞYÜREK' e, Şef Reşat AK' a ve Ahmet ÖZDEMİR' e

Sabrı, anlayışı ve hoşgörüsüyle her zaman yanımda olan değerli aileme teşekkürlerimi sunuyorum.

Kadir RASTGELDİ

2015

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR DİZİNİ	v
GRAFİK DİZİNİ	viii
TABLO DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÖZET	xi
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ veAMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Kalbin Anatomisi	4
2.1. KardiyopulmonerBypassın Gelişimi	6
2.2. KardiyopulmonerBybass	8
2.2.1. Total Kardiyopulmoner Bypass	9
2.2.2. ParsiyelKardiyopulmoner Bypass	9
2.3. Kalp akciğer makine devreleri (CPB).....	10
2.3.1 ArteriyelKanül.....	10
2.3.2. VenözKanül.....	11
2.3.3. Venöz Rezervuar	13
2.3.4 Oksijenatör	14
2.3.5. Pompa.....	14
2.3.5.1. Roller pompalar:	15
2.3.5.2. Sentrifugal pompa:	15
2.3.5.3. İmpeller pompa:	15
2.3.6. Isı Değişiriciler - Heat Exchanger.....	15
2.3.7. Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı	16
2.3.8.Aspirasyon Sistemleri	17
2.3.9. Filtreler	18
2.3.10.Kardiyopleji Sistemi.....	19
2.3.11. Ultrafiltratörler	20
2.4. KardiyopulmonerBypassda Oluşabilecek Hasarlar	20

2.4.1.Kardiyopulmone Bypassda Hasar Oluşturan Etmenler.....	21
2.5. Hipotermi Ve Normotermi.....	21
2.6. Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamasyon.....	22
2.7.1. İnflamatuvar Yanıt Hücreleri	23
2.7.1.1. Nötrofiller	23
2.7.1.2. Monositler.....	23
2.7.1.3. Trombositler	24
2.7.1.4. Endotel Hücresi	24
2.7.2. İnflamatuvar Mediatörleri	25
2.7.2.1. Vazoaktif Aminler	25
2.7.2.2. Plazma Proteinleri.....	25
2.7.2.3. Araşidonik Asid (AA) Metabolitleri.....	26
2.7.2.4. Trombosit Aktive Eden Faktör (TAF).....	26
2.7.2.5. Sitokinler	26
3.MATERYAL VE METOD	29
3.1.Çalışma Grubunun Oluşturulması	29
3.2. Örneklerin Hazırlanması.....	29
3.3. Kullanılan Araç Gereçler	29
3.4 .VEGF Düzeyinin Ölçülmesi	30
3.5. İstatistiksel Analizler	30
BULGULAR	31
TARTIŞMA VE SONUÇ.....	34
KAYNAKLAR.....	37

KISALTMALAR DİZİNİ

ACT	- Aktive Pıhtılaşma Zamanı
ACTH	-Adrenocorticotropic hormone
ATP	- Adenozin trifosfat
AV	-Atrio Ventriküler
CBrCl₃	- Bromotriklorometan
CCL₄	- Karbon Tetra Klorür
CI	- Kardiyak İndeks
CO	-Kardiyak Output
COP	- Kolloid Ozmotik Basınç
CPB	-Kardiyopulmoner Bypass
CVP	- Santral Venöz Basınç
DIC	- İnvasküler koagülasyon (Disseminated intravascular coagulation) DNA- Deoksiriboz Nükleik Asit
EKG	- Elektrokardiyografi
Fe²	- Demir
FeCl₃	- Demir 3 Klorür
GSH	- Redükte Glutation
GSH-PX	- Glutasyon Peroksidaz
GSSG	- Glutasyon Disülfid
GST	-Glutasyon
S	- Transferaz
GTF	- Glukoz Tolerans Faktör
HCl	- Hidroklorik asit

HOCl	- Hipoklorik Asit
H₂O	- Su
H₂O₂	- Hidrojen Peroksit
HR	- Kalp Hızı
H_v	- Işığın maddesel ortamlar tarafından emilmesidir (soğurulma)
IABCP	- İntra Aortik Balon Kontrpulsasyon
IgG	- immunoglobulin
G LDL	- Düşük yoğunluklu lipoprotein
LV	- Sol ventrikül (Left ventricle)
MAP	-Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
MPG	-Merkaptopropionilglisin
MPO	- Nötrofil miyeloperoksidaz
NAD⁺	- Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH	- Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
O₂	- Oksijen
(O₂-)	- Süperoksit Radikalleri
(OH.)	- Hidroksil Radikalleri
(ONOO-)	- Peroksinitrit
OSİ	- Oksidatif Stres İndeksi
PaCO₂	- Arteriel kandaki karbondioksit basıncı
PCO₂	- Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PCWP	- Pulmoner Kapiller Saplama Basıncı
PEEP	- Pozitif ekspirasyon sonu basınç (Positive end-expiratory pressure) Ph- Asit- Baz Oranı
PO₂	- Parsiyel Oksijen Basıncı
PT	- Protrombin zamanı (Protrombin Time)
PTT	- Kısmi tromboplastin zamanı (Partial thromboplastin time)

RNA	- Riboz Nükleik Asit
(RO•)	- Alkoksi
(ROO•)	- Peroksi
ROOH	- Hidroperoksit
ROS	- Reaktif Oksijen Türleri Se- Selenyum
SENS	- Katalitik bir reaksiyonun başlangıcını hızlandıran madde (sensitizer)
SOD	- Süperoksit Dismutaz
SV	- Atım Völümü SVR- Sistemik Vasküler Direnç
TAD	- Total Antioksidan Durum
TAK	- Total Antioksidan Kapasite
TAO	- Total Antioksidan
TEE	- Transözofagal ekokardiyografi (Transesophageal Echocardiogram)
THF	- Tetrahidrofolat
TOS	- Total Oksidatif Stres
XOD	- Ksantin Oksidaz
Zn	- Çinko

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1. Kardiyopulmuner bypass ameliyatı geçiren hastaların VEGF düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları	32
Grafik 2. Kardiyopulmuner bypass ameliyatı geçiren hastaların VEGF düzeylerinin preop ve postop dağılımları	33



TABLO DİZİNİ

Tablo 1. Pompa debisi ve hasta vücut yüzey alanına (BSA) göre arterial ve venözkanül çapları.....	13
Tablo 2. Çalışma Gruplarının VEGF Seviyeleri.....	45
Tablo 3. Çalışma gruplarının preop ve postop arasındaki VEGF Seviyeleri.....	31



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Kalbin Pozisyonu	4
Şekil 2. Perikard Yapısı	5
Şekil 3. Kalbin Tabaka Sıralaması	5
Şekil 4. Kalbin Odacıkları	6
Şekil.5. kalp akciğer	9
Şekil. 6. Arteriyel Kanül.....	11
Şekil.7. Venöz Kanüller.....	12
Şekil.8. Venöz Rezervuar	14
Şekil.9. pompa çeşitleri a) iki başlıklı roller pompa birbirlerine 180 derecelik açılarla yerleşmiş. b) impeller pompa c) santrifugal pompa	15
Şekil 10. Kardiyotomi rezervuarı	17
Şekil 11. Kardiyopulmoner Bypass devrelerinde kullanılan filtrelerin çalışma prensibi.....	18

ÖZET

KARDİYOPULMONER BYPASSIN SİTOKİNLER

ÜZERİNE ETKİSİ

Kadir RASTGELDİ

Kalp Damar Cerrahisi Perfüzyonistlik Yüksek Lisans Tezi

Kardiyopulmoner bypass(KPB) kardiyak cerrahide kullanılan yöntemlerin başında gelmektedir. Tarihçesinde ilk olarak cihaz olarak hasta bireyin yakınlarının pompa olarak kullanılması ile başlayıp şimdi modern cihazların kullanıldığı bir tıbbi prosedür halini almıştır. KPB hastanın kalbi ve akciğeri belli bir süre durdurulmakta, bu organların yerine kalp akciğer makinesi kullanılmaktadır. KPB ile hastadan kanül ve tüp setlerle alınan kan bu cihazdan geçirilip oksijenlendirildikten sonra tekrar hastanın dolaşımına geri verilmektedir. Kanın şekilli elamanlarının prime solüsyonla ve yabancı materyalla teması sonucu ister istemez vucut savunma sistemleri devreye girmektedir. Çalışmamızda amacımız kardiyopulmoner bypass öncesi sırası ve sonrasında sitokinlerin değişimini araştırmaktır.

Bu çalışmamızda Göğüs Kalp Damar Cerrahisi bölümüne koroner damar tıkanıklığı, kalp kapağı sorunları ve kalp krizi nedenlerinden dolayı Kardiyopulmoner Bypass(KPB) ameliyatı olan 15 erkek 15 bayan toplam 30 hasta seçildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 49,36. Bu hastalardan Kardiyopulmoner bypass öncesinde (Preop anestezi indüksiyonundan önce), hasta uyuduktan sonra(CVP), kros klempin çıkarıldıktan sonra, pompadançıktıktan sonra ve hasta (postop) yoğun bakımdan servise indikten sonrası olmak üzere toplam 5 defa heparinli tüplere 5 cc kan alınarak bir çalışma grubu oluşturuldu.

Kan örneklerinde VEGF çalışıldı. Ameliyat sırasında yani crossklempde iken ve postop dönemi arası VEGF sistemi farkı pompa ve postop arasında anlamlı fark bulundu. Hasta pompaya bağlı iken VEGF sistemi yüksek beklenirken düşmüştür. VEGF sistemini düşüren etkenler ameliyat sırasında hastaya verilen prime solüsyonu, heparin ve anestejik ilaçlar olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner Bypass, VEGF Sistem, Sitokinler, Kalp Akciğer Makinesi, Heparin, İmmün Sistem, Prime Solüsyonu

ABSTRACT

The Effects of Cardiopulmonary Bypass on Cytokines

Kadir RASTGELDİ

MASTER THESIS FOR PERFUSIONIST ABOUT CARDIOVASCULAR SURGERY

Cardiopulmonary bypass comes at the beginning of the methods used in cardiac surgery. While it started to be used as a pump implement on patient's relatives, it has become a medical procedure that uses modern equipment now. Cardiopulmonary bypass patients' hearts and lungs are arrested for a while and instead of these organs, the machine for the heart and lung is put to use. The blood taken from the patient with CPB by cannula and tubing sets is migrated from this device and after that it is given back to the patient's circulation. As a result of the contact of shaped elements of blood with prime solution and unknown material, the defence system of the body are necessarily activated. Our purpose in this study is researching the transformation of cytokines before, during and after bypass.

In this study, 15 male and 15 female for a total of 30 patients were chosen for the chest-cardiac surgery section who have cardiopulmonary bypass for the reason of heart valve problems, heart attack and coronary embolism. The average ages of the patients are 49,36. A working group was created of the patients by taking 5 cc of blood into the tubes with heparin before the cardiopulmonary bypass (before the preop anesthesia induction) after the patient is asleep (CVP) and cross clamp is gotten from the patient and the patient is sent to the service from the intensive care.

An attempt has been made to blood samples in VEGF. During the surgery which means in the cross clamp, there was found a significant difference in VEGF system and between the pump and postoperative period. When the patient is connected to the pump, VEGF system fell while waiting for rising. It is thought that the factors which reduce the VEGF system are prime solutions, heparin and anesthetic drugs given to the patient during the surgery.

Keywords: Cardiopulmonary Bypass, VEGF System, Cytokines, Heart-Lung Machine, Heparin, Immune System, Prime Solution.

1.GİRİŞ veAMAÇ

Kardiyopulmoner Bypassın uygulanması için kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması gerekmektedir. Bu ameliyat sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonları vücut dışında dolaşımı kalp akciğer makinesi tarafından sağlanır. Kalp akciğer makinesinden yapılan dolaşıma vücut dışı dolaşım veya ekstrakorporeal dolaşım adı verilir. Kardiyopulmoner bypass, esas itibariye akciğerlerin fonksiyonunu üstlenen bir oksijenatör ve kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompadan ibarettir. İlerleyen teknoloji ile birlikte bu cihazlar günümüzde olabildiğince gelişmiştir. Halen kullanılmakta olan sistemlerde, akım hızları, akım miktarı, kanın ısısı, kan gazı değerleri, hatta kan elektrolit değerleri sürekli olarak monitörize edilebilmekte ve istenilen şekilde ayarlanabilmektedir. (1)

Kardiyopulmoner bypass uygulamasında, kalbin fizyolojik çalışmasına göre önemli farklılıklar vardır. Bunlar, kanın KPB devre yüzeyleri ile teması, pulsatil kan akımının laminar akıma değişmesi, kalbin kardiyopleji ile soğuk iskemiye maruziyeti, beyin, böbrekler, akciğerler ve karaciğerin iskemi/reperfüzyonu, vücut ısısının önemli derecelere kadar düşürülmesidir. Bu değişiklikler nedeniyle organizmada, endotel hücreleri, lökositler, trombositler, kompleman sistemi ve koagülasyon kaskadının da içinde bulunduğu yaygın bir inflamatuvar reaksiyon başlar. Ayrıca özellikle barsaklardan oluşan bakteriyel translokasyona ikincil gelişen endotoksemi ve cerrahinin kendisinin getirdiği stres yük, oluşan inflamatuvar yanıtın nedenleridir (1,3,4,5,6,8).

Sitokinler hücre yüzeyindeki reseptörlere etki ederek hücrelerin büyümesini, matürasyonunu ve tamirini düzenleyen, bazen lenfokin, monokin, interlökin, interferon olarak da isimlendirilen heterojen bir grup proteindir. Aktive lökositlerden, özellikle monositlerden ve aktive fibroblast ve endotel hücrelerinden salgılanırlar. Bu hücrelerin aktivasyonu doku harabiyetine en erken hücre sel yanıtı oluşturur. Hücre büyüme ve diferansiyasyonuna, organizmanın hücre aracılıklı savunma mekanizmalarına ve kronik inflamatuvar hastalıklara ek olarak inflamatuvar olaylar gibi çeşitli akut etkilerde de aracılık ederler. Sitokinler, arazi donik asit metabolitleri, kompleman sistemi, nötrofildegradasyonu ve serbest oksijen radikali oluşumu gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile de ilişkilidir (1,3,5,8).

Çoğu sitokin depolanmayıp ihtiyaç olduğunda sentezlenir. Ancak bazı sitokinler önceden sentezlenir ve sitoplazmik granüllerde depolanır. Örneğin TGF-1 β (Transforminggrowth faktör-1 β) trombositlerin α -granüllerinde depolanır ve trombin tarafından stimuli edildiğinde salınır. Bu şekilde depo edilen sitokinler arasında TNF- α , bazı mast hücrelerinde granülosit/makrofajstimüle edici faktör, platelet faktör 4, plateletderivedgrowth faktör yer alır. Önceden sentezlenen sitokinler TNF- α , IL-1 β , endotelyalgrowth hormon, transforminggrowth faktör- α gibi membran proteinleri olarak depolanabilirler veya çeşitli proteinler ile birleşerek kompleksler oluşturabilirler (1,3,8).

Sitokinlerin salınımı iskemi-reperfüzyon, endotoksin salınımı, kompleman aktivasyonu ve diğer sitokinler gibi birçok nedene bağlı olabilir. TNF- α , makrofaj ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda ilk tespit edilen sitokinlerdendir. Endotoksin TNF- α salınımı için güçlü bir uyarandır. Proinflamatuvar uyarıyı takiben TNF- α düzeyi hızla yükselir ve çok çabuk kaybolur. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan proinflamatuvarsitokin seviyesi ile KPB süresi arasında belirgin ilişki vardır. TNF- α 'nın KPB sonrası dönemde miyokardiyaldisfonksiyon ve hemodinamikinstabilitede önemli rol oynadığı bilinmektedir (1,3,6).

Kardiyak cerrahi hastalarında TNF- α 'yı takiben IL-1 β düzeyi artar. Ölçülen düzeyler düşüktür ve KPB'yi izleyen birkaç saat içerisinde tepe noktasına ulaşırlar. İnterlökin-1 β KPB sonrası vaskülerendotel hücrelerinde nitrik oksit sentezini indükleyerek sistemik vasküler rezistansı azaltabilir. İnterlökin-1 β inflamatuvarcascadein başlamasında ve devamında önemli görünürken zararlı etkilerin organ hasarı ve hasta sağ kalımına etkisi tam açıklanamamıştır (1,3,6,8).

İnterlökin-6 akut faz yanıtının modülasyonunu sağlar. İmmun yanıtın ve hematopoezin düzenlenmesinde görev alır. Ateş oluşumunda rol oynar ve adrenokortikotropik hormon salınımını tetikleyebilir. Majör nonkardiyak cerrahi sonrası cilt insizyonundan sonraki 2 ve 4'üncü saatlerde plazma ve serum IL-6 düzeylerinde yükselme başlar ve 4-24 saat sonra tepe konsantrasyonlara ulaşır. Komplike olmayan vakalarda IL-6 düzeyleri cerrahiden 3 ila 5 gün sonra preoperatif değerlere döner (28,29). IL-6, doku harabiyetinin, cerrahi travmanın boyutu ile plazma/serum düzeyleri arasında korelasyon gösteren sensitif, erken belirteci olarak görülmektedir. Plazma IL-6 düzeyleri cerrahi süre, CRP yanıtı ve kan kaybı ile koreledir. Postoperatif IL-6 düzeyleri, komplikasyon olan hastalarda komplikasyon olmayanlara göre

anlamli olarak yuiksek bulunmuştur. Kardiyopulmonerbypass'ta IL-6 plazma/serum seviyeleri yuikselir. Bir çalişmada önceden 30 mg/kg metilprednizolon ile KPB'a bağlı IL-6 artışının baskılandığı gösterilmişken, başka bir çalişmada aynı dozun akciğer cerrahisi geçiren hastalarda IL-6 dizeyelerine etki etmediği belirtilmiştir. TNF- α ve IL-1 β 'den farklı olarak IL-6 in vivo olarak doku harabiyeti veya hemodinamikinstabilite yapmaz (1,3,8).

İnterlökin-8 nötrofiller için potent bir kemoatraktan olup pulmonersekestrasyon ve akciğer hasarında önemli rol oynar. Proinflamatuvar faktörlerin salınımı çoklu organ yetmezliğinde önemli bir etkendir. Bunların aksine KPB sırasında salınan IL-10 gibi antiinflamatuvar faktörler ise proinflamatuvarsitokinleri baskılar. Bu ikisi arasındaki denge klinik seyirde önemli etkendir. Ayrıca IL-10 kan mononükleer hücreleri ve konnektif doku hücreleri üzerinde de düzenleyici etki gösterir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kalbin Anatomisi

Kalp; orta göğüs kemiğinin hemen arkasında ve her iki akciğer arasında olan, kendisine ait özel bir kas yapısı ile tüm bölgeleri kasılıp gevşeyerek (senkron) hareket ederek temel görevi olan tüm vücuda kan pompalama işlemini gerçekleştirir.

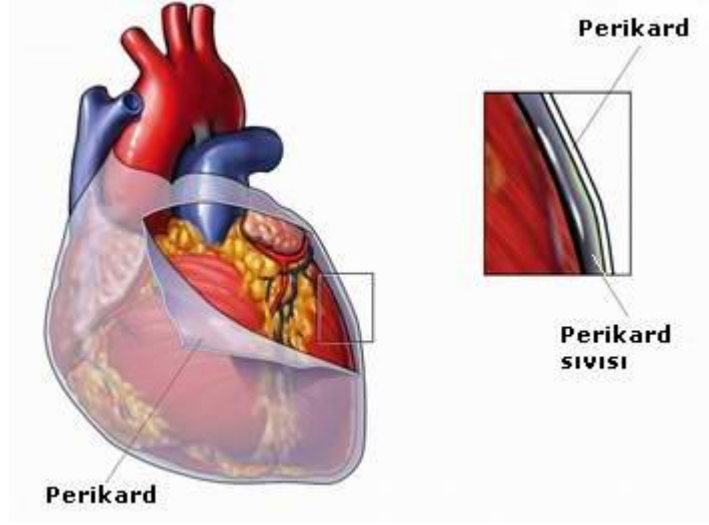


Şekil 1. Kalbin Pozisyonu

Kalbin ağırlığı ve boyutu kişiye ve cinsiyete göre değişmektedir. Ağırlığı ortalama olarak bayanlarda 230-280, erkeklerde ise 280-340 olarak kabul edilmektedir.

Kalp; vücudumuzun ihtiyacı olan kanın dolaşımını sağlayan bir organdır. Güçlü kaslardan oluşan bir yapısı vardır. Üç ana tabakası vardır. Pericard dış tabaka, Miyocard orta tabaka, Endocard denilen iç tabakası vardır.

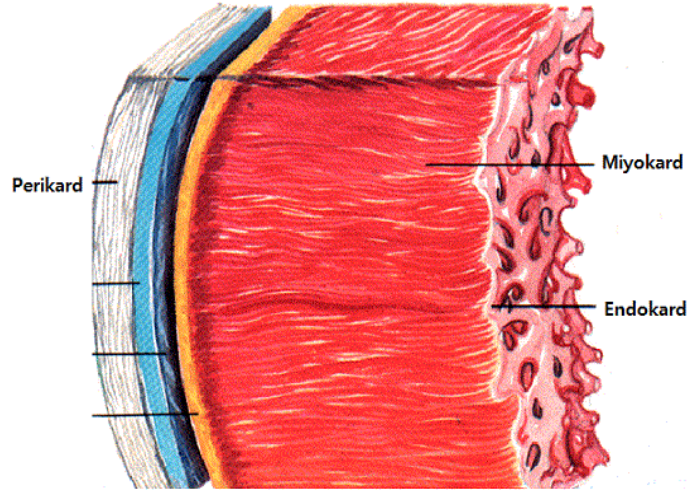
Kalbin dış yüzünü saran iki tabakalı zar ile kalbin çalışması sırasında sürtünmeyi ve yakın olan organlardan enfeksiyonu karşı korumayı sağlayan Perikard zarı vardır. Perikard yaprakları arasında perikardiyal sıvısı bulunmaktadır. Bu sıvının önemi kalp pompalama sırasında perikard yapraklarının birbirine sürtünmesini önlemektedir.



Şekil 2.Perikard Yapısı

Kalbin ince kaslardan oluşan orta tabakasına Miyokard denir. Miyokardatriumlarda ince, ventriküllerde ise kalındır.

Kalbin en içteki tabaka olup kalp bölmelerin iç yüzeyini saran endotel ve konnektif dokulardan oluşan tabakaya Endokarddenir.Endokard iç yüzü düz ve kaygandır. Bu sayede kanın boşluk duvarlarına sürtünmesi son derece azalır.



Şekil 3.Kalbin Tabaka Sıralaması

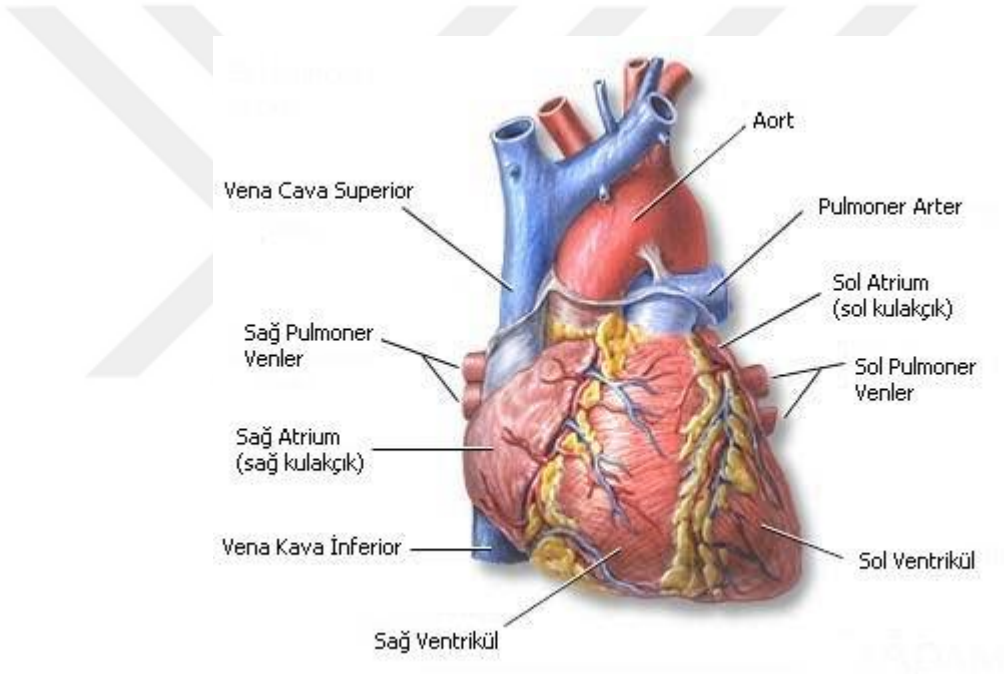
Kalp sağ ve sol olmak üzere septum ile ayrılmaktadır.Kalbin odacıkları diyebileceğimiz dört ana kısım mevcuttur. Sağ Atrium,(Sağ Kulakçık) Sağ Ventrikül(Sağ Karıncık) Sol Atrium,(Sol Kulakçık) ve Sol Ventrikül (Sol Karıncık) olmak üzere.

Sağ Atrium, Alt ana toplar damar (Vena cava inferior), Üst ana toplar damar (Vena cava superior) bu kısma kirli kanı taşır.

Sağ VentrikülSağAtriumdan gelen kirli kan triküspid kapaktan geçerek buraya gelir. Buradan da oksijenlenmek üzere akciğer atardamarı (ArteriaPulmonalis) akciğerlere gönderilir.

Sol VentrikülAkciğerlerde temizlenen kan akciğer toplar damarları (Vena Pulmonalis) vasıtasıyla buraya taşınır.

Sol AtriumTemiz kanı vücuda pompalayan bölümdür. Sol kulakçıktan mitral kapak vasıtasıyla buraya taşınan temiz kan buradan bütün vücuda gönderilir.



Şekil 4. Kalbin Odacıkları

2.1. KardiyopulmonerBypassın Gelişimi

Kalbin cerrahi açıdan zor bir organ olduğu düşünüldüğünden tüm organlar içinde en çok korkulan ve en son müdahale edilen organ kalp olmuştur. Bu yüzden kalp hastalıklarının tedavisi uzun bir süre boyunca hiç uygulanmamış olup kalp yaralanmalarına bile müdahale edilememiştir. Kalbi ruhun makinesi olarak belirten, yaşayan ve ölen en son organ olarak ifade eden AmbrosePare'nin bu sözlerinden tam üç asır sonra bile kalbe müdahale etmek olanaksız olarak düşünülmüştür(11)

Kalbe cerrahi bir operasyon yapılması düşüncesi 16. ve 17. yy'da gerçekliğini yitirmeye başlamıştır.

Kardiyopulmoner bypass ile ilgili gelişme 1916 yılında tıp fakültesi öğrencisi JayMclean tarafından antikoagülan maddesi olan heparinin bulunmasıyla başlamıştır. Heparinin bulunması özellikle ekstrakorporal dolaşım konusunda önemli adımlar atılmasına sebep olmuştur.

İlk kez heparin ile antikoagülasyonun sağlanması 1935 yılında AlexisCarrel ve Charles Lindberg'in bir kedinin tiroid bezini 18 gün boyunca perfüze edebildikleri bir cihaz geliştirmeleri ile sağlanmıştır (12)

John Gibbon, 1930 yılında masif pulmoner emboli nedeniyle ölen bir hastasından esinlenerek ekstrakorporal dolaşım konusuna ilgi duymuştur. 6 Mayıs 1953'de IBM ile beraber tasarladıkları kalp akciğer makinesi yardımıyla genç bir bayan hastada atrialseptaldefekt onarımını KPB yardımı ile başarılı bir şekilde gerçekleştirebilmiştir. Aynı tarihlerde C. Walton Lilleheiveark. "kontrollü kros-sirkulasyon" adıyla yeni bir teknik geliştirmişlerdir. Bu teknik, aynı kan grubuna sahip bir aile bireyi ile hastanın arteriyel ve venöz sistemlerini birbirlerine bağlamakta, hastaya operasyon sırasında gerekli dolaşım desteğini sağlayarak ameliyat gerçekleştirmektedir. Lillehei ilk defa 26 Mart 1954'de ventrikulerseptaldefekti (VSD) olan 5 yaşındaki bir çocukta başarılı bir şekilde bu ameliyatı gerçekleştirmiş ve 1954 - 1955 yılları arasında bu teknikle aralarında dünyada ilk defa VSD kapatılması ve fallottetralojisine yönelik total korreksiyon operasyonları da olmak üzere 45 hastalık bir seri operasyonu gerçekleştirmiştir.

Bu ameliyatlardaki yüksek komplikasyon oranları nedeni ile Lillehei bu teknikten bir süre sonra vazgeçmiştir.

Aynı tarihlerde Mayo Clinic'te John W Kirklin ve arkadaşları Gibbon-IBMbenzeri bir kalp akciğer makinesini modifiye ederek açık kalp operasyonlarına başlamışlardır.

Kirklin ve ark. Dünyada ilk defa kalp akciğer makinesi kullanarak VSD ve Fallottetralojisitotalkorreksiyon ameliyatlarını başarı ile gerçekleştirmiş ve açık kalp ameliyatlarının klinikte yaygın olarak kullanımının önünü açmışlardır (12)

De Wall ve C Walton Lillehei kros-sirkülasyonaBubbleoksijenatör eklemişler. Anevrizma cerrahisinde çalışma yapan DentonCooley ve DeBakey açık kalp amaliyatı yapma kararı almışlar (13,14,15)

Ülkemizdeki gelişimlere baktığımızda ilk olarak 1950 yıllarda pri kardiyektomi ve kapalı mitral komissurotomi ile gelişmeler başlamış.

1980-1990 yılları arası kalp akciğer makinesi yaygın olarak kullanılmaya ve gelişimi başlamıştır.

2.2. Kardiyopulmoner Bybass

Kardiyopulmoner bypass kalp hastalarının açık kalp cerrahi tedavisinde, cerrahi görüşün ve güvenliğin sağlanması amacıyla kalbin hareket etmediği, ve kansız bir ortamın sağlanması ve diğer organların hasar almaması için kalp-akciğer makinesi adı verilen bir cihaz yardımıyla kalp ve akciğer fonksiyonlarının belirli süreliğine durdurularak kanın vücut dışında dolaşması ve oksijenlenmesine ekstrakorporeal dolaşım denir. Yapılan bu işleme de kardiyopulmoner bypass (CPB) adı verilir.

Kardiyopulmoner Bypass (CPB) temel amacı kalbe ve akciğere uğramayan kanı kalp akciğer makinesi yardımıyla bu cihaz esas itibari ile iki organın yerine geçip dış ortamda organların görevini yapar. Bu görevleri yaparken iki etmeden yararlanır akciğerlerin görevlerini üstlenen bir oksijenatör ve kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompadır. İlerleyen teknoloji ile birlikte bu cihazlar sürekli değişerek günümüzde olabildiğince gelişme göstermiştir. Halen kullanılmakta olan sistemlerde akım hızları, akım miktarı, kanın ısısı, kan gazı değerleri sürekli olarak monitorize edilebilmektedir.



Şekil.5. Kalp Akciğer Makinesi

Kardiyopulmoner Bypass (CPB) Total Bypass ve Parsial Bypass olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

2.2.1. Total Kardiyopulmoner Bypass

Kalbe gelen tüm sistemik venöz kanın tutulması ve CPB devresinde toplanarak hastaya geri dönmesine total CPB denir. Total CPB en iyi şekilde ya superior vena kava (SVC) ve inferior vena kavanın (IVC) her ikisinin direkt kanülasyonu ya da sağ atriyumdan iki aşamalı tek bir venözkanül kullanımı yoluyla kurulur.

2.2.2. Parsiyel Kardiyopulmoner Bypass

Sistemik venöz kanın yalnızca bir kısmının tutularak CPB devresinde toplanmasına ise parsiyel CPB denir. Parsiyel CPB sırasında sistemik venöz dönüşün kalan kısmı sağ atriyuma döner ve bu kan sağ ventriküle ve gaz değişiminin yapıldığı pulmoner yatağa gider daha sonra sol atriyuma ve sol ventriküle dönerek sistemik dolaşıma katılır. Parsiyel CPB kanülasyontechnikleriyle venöz drenaj hattının klemplenmesi ve CPB devresine dönen kanın kısmen engellenmesi yoluyla oluşturulabilir (16)

2.3. Kalp akciğer makine devreleri (CPB)

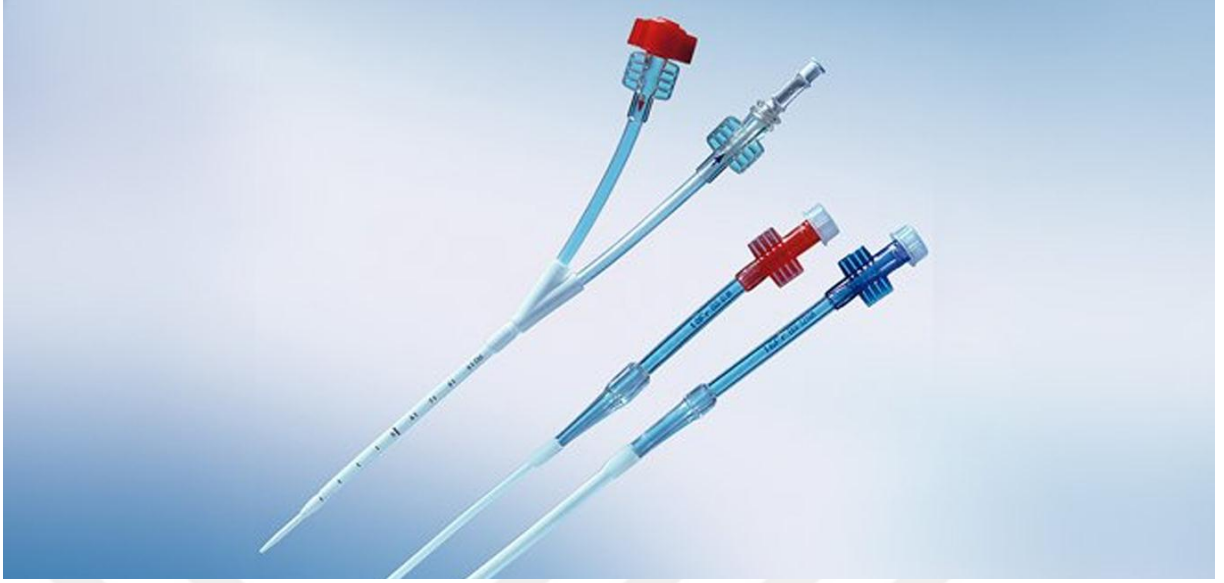
Cihazın ana prensibi; hastadan alınan kanın yer çekimi yardımıyla bir rezervuara toplanması, oksijenize edilip pompa yardımıyla bir filtreden geçirilerek tekrar hastaya geri döndürülmesidir.

CPB devresi (kalp akciğer makinesi) ana ve yardımcı kompenetleri

- Arter ve Venüs hatlar (devre elamanları)
- Venüz rezervuar
- Oksijenatör
- Pompa
- Isı değiştirici
- Vent ve kardiyotomi rezervuarı
- Aspirasyon sistemleri
- Filtreler
- Kardiyopleji sistemi

2.3.1 Arteriyel Kanül

Arteriyel kanülün nominate arterin hemen proksimalinde asendana aortaya, sağ brakiosefalik trunkusun hemen proksimaline yerleştirilmektedir. Arteriyel kanül; femoral arter, iliak arter ve aksiller arterlere yerleştirilebilir. Femoral ven kanülleri ve arter kanülleri daha çok disekanaortik anevrizmalı hastalarda, porselen aortası olanlarda, reoperasyon gereken hastalarda ve acil olarak CPB yapılması gereken durumlarda kullanılır. İnternal çapı 6-24 F arasındadır ve internal çapa göre basınç farkı değişir. Arteriyel kanül çapı hastanın BSA'sına ve pompa debisine göre seçilir.



Şekil. 6. Arteriyel Kanül

2.3.2. Venöz Kanül

İç çapı 1/2'' olan ve venöz kanüller venöz rezervuara aktaran hattır. Hastadan alınan kan yerçekimi etkisiyle hastadan daha alçakta bulunan bir rezervuara sifonaj yoluyla drene edilir. Venöz kanül sağ atriuma veya femoral, iliyakjugulerven yoluyla sağ atriuma koyulan kanüllerdir. Venöz kanülasyon atriya pendiks yoluyla sağ atriuma bir ya da iki venöz kanül

yerleştirilir. Koroner arter cerrahisi ve pek çok kapak operasyonları için bir venöz kanül yeterlidir. Açık kalp cerrahisi için iki ayrı kaval kanül gereklidir.(17)



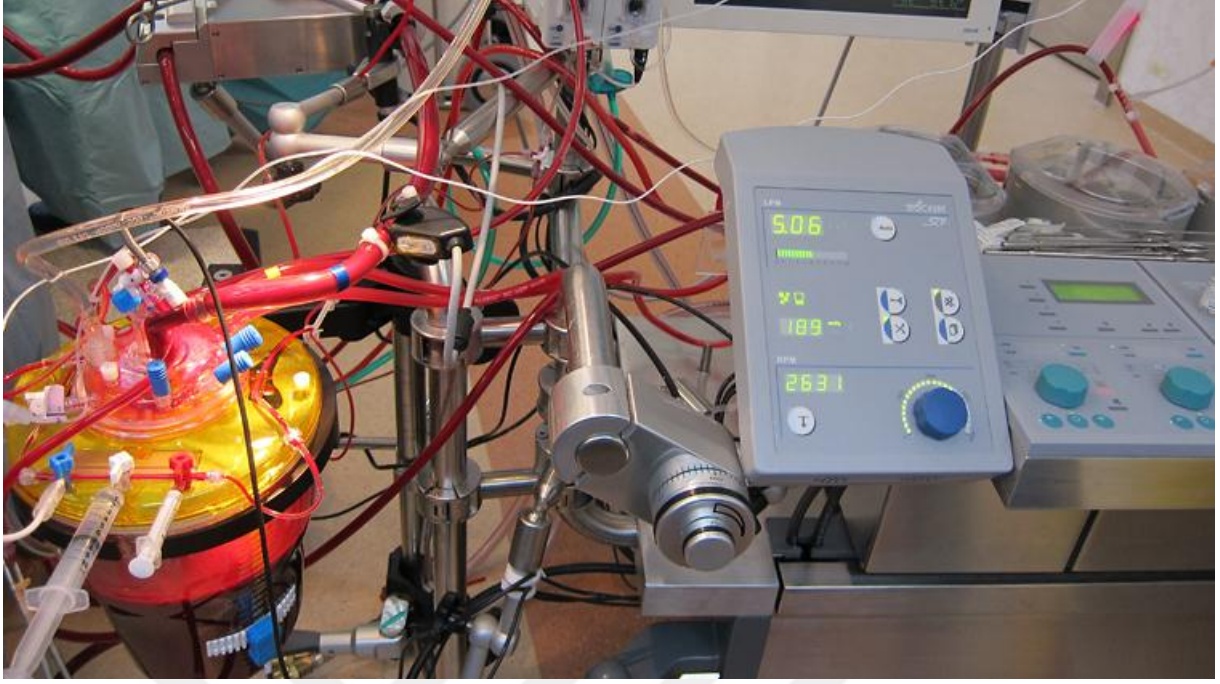
Şekil.7. Venöz Kanüller

VücutYüzeyAlanı (BSA); BSA = (boy×kilo)3600'un kareköküolarakhesaplanmaktadır.							
BSA(m²)	DEBİ (2,4/lt/dk/m²)	AORTA (mm)	FEM. AR. (fr)	FEM. VEN. (fr)	SVC (fr)	IVC (fr)	TEK VENÖZ (fr)
0,25-	600-720	3,0	6	12	12	16	18
0,31-	744-912	3,0	6-8	12	12	16	18
0,39-	936-1104	3,0	8	12-14	16	16	18
0,47-	1128-1248	3,8	8-10	14	16	18	20
0,53-	1272-1392	3,8	10	14	18	18	20
0,59-	1416-1608	3,8	10-12	16	18	20	22
0,68-	1632-1704	4,5	12	16	20	20	24
0,72-	1728-1800	4,5	12-14	18	20	22	24
0,76-	1824-2016	4,5	14	18	22	22	24
0,85-	2040-2208	4,5	14	20	22	24	24
0,93-	2232-2304	5,2	14	20	22	24	28
0,97-	2328-2856	5,2	16	22	24	24	28
1,20-	2880-3120	5,2	16	24	24	24	32
1,31-	3144-3216	6,5	16-20	28	24	24	32
1,35-	3240-3720	6,5	16-20	28	24	28	32/40
1,56-	3744-4008	6,5	20	28	28	28	32/40
1,68-	4032-4080	6,5	20	30	28	32	32/40
1,71-	4104-4704	8	22	30	30	32	36/50
1,97-	4728-5160	8	24	30	30	32	36/50

Tablo 1. Pompa debisi ve hasta vücut yüzey alanına (BSA) göre arterial ve venözkanül çapları

2.3.3. Venöz Rezervuar

Venöz rezervuarların kapasitesi yaklaşık 3000-5000 cc olup sert "hard shell" ya da yumuşak polivinil-polikarbonat "soft shell" yapıdadır. Kardiyopulmoner Bypass sırasında hastanın kanını venöz kanüllerle yer çekimi etkisiyle kan venöz rezervuara toplanır. Venöz basınç normalde çok düşük olduğundan kanı rezervuara iten güç hasta ve rezervuar arasındaki yükseklik ile doğru; kanül ve tüplerin direnci ile ters orantılıdır. Cihaz çalıştırıldığında bir sifon etkisi yaratır. Venöz tüplere hava girmesi bir kilit etkisi (air lock) yaratıp kan akımını engelleyebilir. Belirli bir seviyenin altına düşmesi halinde ana pompaya hava gidebileceğinden rezervuardaki seviyenin takibi kritik önem taşır.(17)



Şekil.8. Venöz Rezervuar

2.3.4 Oksijenatör

Kan, yerçekiminin etkisiyle venöz rezervuarın tepesinden oksijenatörün içine akar.

KPB devresinde akciğerin gaz değişim fonksiyonunu sağlamak üzere tasarlanmışlardır. Oksijenatörler, kanın basınç altında pompalandığı bir sistemin parçası olmalarına rağmen atmosfere açıktırlar. Öylelikle tüm gaz değişimi atmosferik basınçta oluşur. Günümüzde bubleksijenatörler ve membran oksijenatörler olmak üzere iki tip kullanılmaktadır.(17)

2.3.5. Pompa

Ameliyatlarda kalp görevi üstlenen pompa yerçekiminin etkisi ile gelen venöz kanı oksijenatöre oradanda hastaya gönderir. Venöz sistemden gelen ve venöz rezervuarda toplanan kanı belli bir basınçta ve akım hızında oksijenatöre, oradan da arteriyel sisteme ulaştırarak kalbin görevini geçici olarak üstlenen yapılardır. Ayrıca ameliyat sahasındaki kanın tekrar aspire edilerek dolaşıma katılmasına, sol ventrikülün dekomprese edilmesine ve kardiyoplejinin gönderilerek koroner arterlerin perfüze edilmesine olanak sağlar. Pompalar devamlı akım sağlayan(non-pulsatil) veya kesintili akımlı(pulsatil) şekillerde

olabilmektedirler.(18.19.20). Bu işlevi sağlayan üç tip pompa vardır. Bu pompalar roller pompa, impeller ve sentrifugal kan pompasıdır.



Şekil.9. pompa çeşitleri a) iki başlıklı roller pompa birbirlerine 180 derecelik açılarla yerleşmiş. b) impeller pompa c) sentrifugal pompa

Kalp akciğer makinasında kullanılan pompa çeşitleri

2.3.5.1. Roller pompalar:

Çift başlıdır. Geniş kalın bir tüpün,(polivinil, silikon yada latexten yapılmış olan bir tüp) ana pompa dönen başlık kısmına sıkıştırılması ile kanın ileri doğru atılması sağlanır. Bu şekilde kesintisiz akımı sağlar. Roller pompalarda dikkat edilmesi gereken bir nokta var. Başlık bölgesinde hava oluşumu. Eğer oklüzyon yeterli değilse geri kaçış, hatlarda yırtılma oluşabilir. Roller pompalar güvenilir ve ucuzdur.(21, 22). Perfüzyonistin seviyeyi iyi takibi gerekli yoksa hastaya hava gönderilir.

2.3.5.2. Sentrifugal pompa:

Elektromanyetik alanda dönen kinetik bir pompadır. Sentrifugal pompa geri basınç oluşturmaması ve gaz embolisi oluşturmaması yönünden daha avantajlıdır.

2.3.5.3. İmpeller pompa:

Hızla dönen koniler yada bıçaklar yardımıyla çalışır. bu nedenle çark kanı yüksek hızla çevirir ve kan pompanın çıkışına ulaşır.

2.3.6. Isı Değiştiriciler - Heat Exchanger

KPB sırasında özellikle santral sinir sistemi ve kalp olmak üzere organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için sistemik hipotermi uygulanması ve operasyon sonunda ise

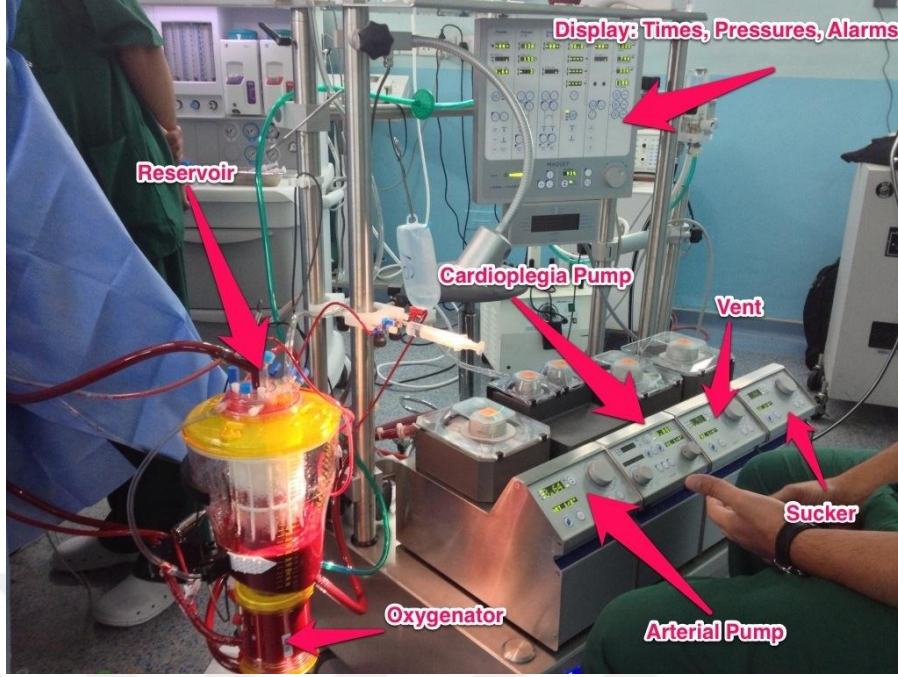
hastanın yeniden ısıtılması gerekmektedir. Isıtıcı-soğutucu ünitesi ile kontrol edilen soğuk ve sıcak su ısı değiştiriciden geçirilerek vücut ısısı ayarı yapılmaktadır. Cihaz içerisinde 1 ila 42 derece arasında su gezinir. Soğuma ile her 10 °C de metabolizma %50 yavaşlar, iskemik hasar azalır (23). Hipotermi derinliğine göre dört gruba ayrılır; hafif (35-32°C), orta dereceli (32-28°C), derin (28-18°C) ve çok derin (18-14°C) olmak üzere. Orta dereceli hipotermi rutin kardiyak cerrahide en sık kullanılan hipotermi şeklidir. Avantajları metabolik ihtiyaçların ısı ile azalması ve soğuk kardiyopleji ile kalp kası arasındaki ısı farkının az olmasından dolayı kardiyak iskeminin güvenli olmasıdır (24).

2.3.7. Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı

Venöz rezervuar volüm rezervuarı olarak işlev görür. Asendan aort, sol atrium, pulmoner arter veya doğrudan ventriküle yerleştirilen bir kanül ile vücuttan alınan kan filtreli bir kardiyotomi rezervuarının ardından venöz rezervuara ya da direkt filtre içeren bir venöz rezervuara gider.

Kardiyotomi veya venöz rezervuarda pıhtı olmaması için, kullanımı öncesinde yeterli Vent ve Kardiyotomi Rezervuarına haperin yapılır.

Kalbin iinin boşaltılmasını sağlayan Venting CPB sırasında miyokardın gerilip iskemiye maruz kalmaması için sol kalbin drene edilmesiyle yapılır. Bu görev yapılırken aynı zamanda dolaşan kanla kalbin ısınması ve elektriksel aktivitenin başlaması da engellenmiş olur. Kardiyak Cerrahi sahanın kandan temizlenmesi, özellikle kollateral akımı artmış konjenital olgularda sağladığı diğer bir yarardır. Kalbin sol tarafından havanın tahliyesi de bu yolla sağlanır. Venting asendan aort, sol atrium, pulmoner arter veya doğrudan ventriküle yerleştirilen bir kanül ile yapılabilir.



Şekil 10.Kardiyotomi rezervuarı

Venting CPB devresinde bulunan iyi bir kan koruma kaynağıdır. Yeterli çekimi sağlamak için döner başlıklı roller pompa kullanılır. Toplanan kan filtreli bir kardiyotomi rezervuarının ardından venöz rezervuara ya da direkt filtre içeren bir venöz rezervuara gider. Sıklıkla CPB başlamadan önce kanül yerleşimi sırasında kullanılır. Venting ve Suction CPB esnasında kanın travmatize olmasının en büyük sorumlusu olarak görülür. Kanın perikard yüzeyi ile teması, trombosit ve lökosit agregasyonunda rol oynamakla beraber, travmatize olmasının esas nedeni, hava ve kanın eş zamanlı olarak aspirasyonudur. Kardiyotomi aspiratörü, CPB başlamadan önce kanül yerleşimi sırasında kullanılır. Kardiyotomi veya venöz rezervuara pıhtı gitmemesi için, kullanımı öncesinde yeterli heparinizasyon sağlanmış olmalıdır. heparinizasyon sağlanmalıdır.

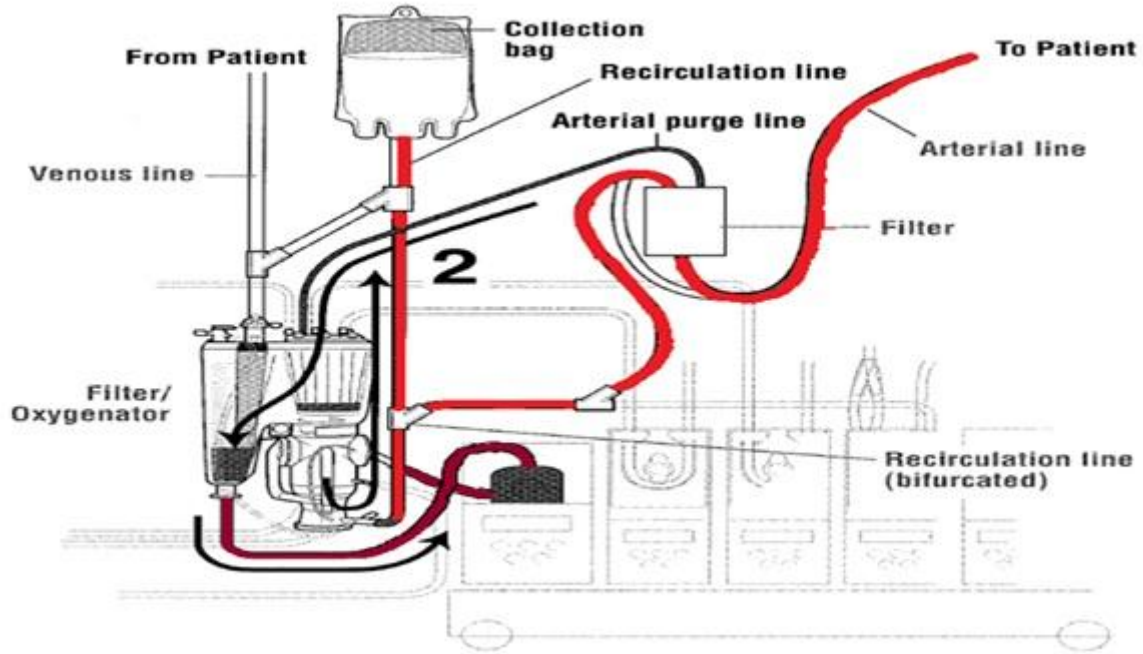
2.3.8.Aspirasyon Sistemleri

CPB sırasında kanın cerrahi sahada ve ventrikülde kanın toplanmasını engellemeye yöneliktir. Aspirasyon hattı cerrahi saha ve ventrikülden kanı toplayarak, filtre edilmiş kardiyotomi rezervuarına, oradan venöz rezervuara ya da direkt olarak filtre içeren venöz rezervuara iletir. Aspirasyon esnasında cerrahi sahadan aspire edilen yağ, kemik parçaları

veya prime solüsyonu ile dolaşıma karışan yabancı cisimler olaşa bileceğinden filtre kullanmak zorunludur (25).

2.3.9. Filtreler

Ekstrakorporal dolaşımda hava ve partikül embolileri en önemli komplikasyonlardan biridir. Bu partiküller cerrahi sahadan aspire edilen yağ, kemik parçaları veya prime solüsyonu ile dolaşıma karışan yabancı cisimler olabileceği gibi aktive edilen trombosit kümeleri de olabilir (26). Filtreler bunları sistemden süzen bölümlerdir. Kardiyopulmoner Bypass devrelerinde kullanılan filtreler, tarama ve derinlik filtreleri olarak ikiye ayrılır. Tarama filtreleri dokuma polyesterden ve naylondan yapılan tanımlanmış boyutta porlar içeren filtrelerdir, hem hava hem de partiküllü mikroembolileri yüksek akıma direnç yaratmadan ve kan elemanlarına zarar vermeden yakalamak için elverişlidir. Derinlik filtreleri ise paketlenmiş fiberden ya da porlu köpükten yapılmıştır ve genellikle venöz rezervuar içerisinde kullanılır (27).



Şekil 11. Kardiyopulmoner Bypass devrelerinde kullanılan filtrelerin çalışma prensibi

Filtreler naylon yada polyesterden yapılmıştır. Hayati öneme sahip filtreler hava ve partikülleri (kemik, doku, yağ parçacıkları) mikroembolileri, kan elemanlarına zarar vermeden partikülleri yakalamak için kullanılmaktadır. 7L/dak gibi yüksek bir debide çalışabilir. Kan filtreleri gaz embolilerini, partikülleri kan elemanlarına zarar vermeden ve

akıma yüksek direnç yaratmadan sisteme almak için kullanılmaktadır. Filtreler, venöz rezervuarın iç kısmında, arteriyel hat üzerinde ve daha başka yerde bulunabilir. Kardiyopulmoner bypass sırasında perfüzyon devresinde hava veya pertükül embolileri meydana gelebilir. Zaman içinde havayı filtre etme yeteneğini kaybeder, kan elemanlarına daha fazla zarar verir. Kardiyotomi rezervuarlarının çoğunda, derinlik ve tarama filtreleri kombinasyonları kullanılır. Buna bağlı postoperatif morbidite oluşabilir.

Hava girişinin oluşumunun başlıca sebepleri vardır:

- Kan örneği alma
- Sistemdeki injeksiyon böğelerindeki tıkaçlar
- Priming solusyon verilirken
- İntravenöz sıvılar
- Vent ve kardiotomi rezervuarı
- Sistemdeki hatlarda meydana gelen açılmalar
- Pursestring dikişlerinin çevresinden
- Kanın aniden bir defada hızlı bir şekilde ısıtılması veya soğutulması sonucu
- Oksijenatörler
- Venöz rezarvarın olması gereken seviyeden çok düşük olması...

Gibi daha birçok neden hava girişine ve mikroembolilere neden olmaktadır. (23,24)

2.3.10.Kardiyopleji Sistemi

Kalbin diastolde durmasını sağlayan kardiyopleji Antegrad (aortik kanül) ve Retrograd (koroner sinus kanülasyonu) olmak üzere iki yolla verilebilir. Farklı ısılarda hastanın ihtiyacına göre verilebilen kardiyopleji soğuk, ılık, izotermik ve sıcak olarak verilebilir. Amaç kardiyak aktiviteyi durdururken iskemik dönemde, miyokarda yeterli substratların sağlanması ve hasarın minimuma indirilmesidir.

Antegrad ve Retrograd olmak üzere iki yolla verilebilir. Pompadan soğuk (+4 0C), izotermik veya (37 c) sıcak olarak verilebilir.

Miyokardın korunması için aortik root yoluyla antegrad veya koroner sinus yoluyla retrograd olarak potasyumdan zengin kan veya kristaloid solüsyonlar ile kalbin durdurulması

ve miyokardın perfüzyonu gerekmektedir. Asendan aort açılacaksa özel kateterler vasıtası ile koroner ostiumlardan direk olarak da kardiyopleji verilebilir

2.3.11. Ultrafiltratörler

Ultrafiltratörler yarı geçirgen membrandan yapılmışlardır. EKD sistemindeki fazla sıvıyı alıp hemokonsantrasyon sağlamak için kullanılırlar. Bu şekilde, denetimli bir sıvı ve elektrolit çekişi sağlanır. Trombositleri ve plazma proteinlerini korur. Fazla potasyumun atılımını sağlar.(26)

Ameliyat sırası ve sonrasında CPB devresindeki fazla sıvıyı uzaklaştırıp hemokonsantrasyon oluşturmak amacıyla kullanılırlar. Bu yöntem, kontrollü bir sıvı ve elektrolit çekişi sağlarken, özellikle pediatrik yaş grubunda hastanın hematokrit değerinin yükseltilmesinde ultrafiltrasyon yöntemi yeterli olamayabileceğinden, modifiye ultrafiltrasyondan faydalanılır. Bu yöntem, enflamatuvar mediyatörleri uzaklaştırarak, klinik prognozu etkileyebilir. Modifiye ultrafiltrasyon CPB'tan ayrıldıktan sonra gerçekleştirilen bir yöntemdir.

2.4. Kardiyopulmoner Bypassda Oluşabilecek Hasarlar

EKD her ne kadar yapıcı olumlu bir işlem olsada hastalarda bir miktar zarar oluşmaktadır. Bu zararların geri dönüşü olduğu gibi geri dönüşü olmayan hücre hasarında meydana gelmektedir. Doku ve organlar non-fizyolojik etkenlerle karşılaşır. Süre uzadıkça zarar artmaktadır. Modern tıbbın harikalarından biri olan Kardiyopulmoner Bypassda CPB yapılan hastalarda bir dereceye kadar zarar oluşmaktadır. Ayrıca bypass süresi uzadıkça zarar ortaya çıkma ihtimali de artmaktadır (28).

Membran oksijenatörler, arteryel filtreler, hava dedektörleri ve diğer yenilikler yıllardan beri ciddi zararların miktarını azaltmıştır ve yeni yapılan cihazlar da hastaların güvenliğini arttırmaya devam etmektedirler. CPB 'nin zararlı etkilerini azaltmak için olabilecek hasarları anlamak önemlidir. Perfüzyonistinin amacı tanınabilen zarar verici durumların ortaya çıkması halinde hastayı normal fizyolojik durumuna geri döndürmektir. Çoğu hastada durum normal olmasına karşın, bazı hastalarda olumsuz durumlar görülebilmektedir. En ağır biçimde CPB'ye bu yan etki post perfüzyon sendromu adını alır ve az yada çok akciğer disfonksiyonu klinik bulgularını içerir.

Yapılan bazı araştırmalar sonucunda bu etkilerin incelenen temel mekanizmalar olmadan da var olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak hem nleme hem de tedavi ampirik kalmaktadır.

2.4.1.Kardiyopulmone Bypassda Hasar Oluşturan Etmenler

- 1- Kanın normal damar yapısı dışında bulunması
- 2- Arterial kan akımı örneklerini bozması
- 3- Miyokardın yetersiz perfüzyonu
- 4- Serbest oksijen radikalleri
- 5- Oksidatif stres
- 6- DNA hasarı
- 7- Katekolaminler
- 8- Aortik kros klemp
- 9- İlaçlar: (Opioidler:fentanil, alfentanil, subfentanil,morfin
Benzodiazepinler: midazolam
İntravenöz anestezik ajanlar: etomidat, tiopental, propofol
Volatil anestezik ajanlar
Kas gevşeticiler
- 10- Reperfüzyon
- 11- Embolizm
- 12- Ventriküler distansiyon
- 13- İnflamatuar yanıt
- 14- Koagülasyon ve nötralizasyon
- 15- Bypass sresinin uzunluğu artıkça hasar artmaktadır.(60)
- 16- Mikrovasküler geçirgenliğinde değişiklikler

Bunlar hasar oluşturan etmenlerdir. Bu etmenlerin eşliğinde organ ve doku hasarı gelişmektedir.

2.5. Hipotermi Ve Normotermi

1950-53 yıllarında Bigelow ve arkadaşları; doku ve miyokard korunmasında hipotermimin faydalı etkileri olduğuna dair bir fikir ne sürmüşlerdir (29,30).

Hipotermi;

Hafif hipotermi (35-32°C),

Orta hipotermi (31-26°C),

Derin hipotermi (25-20°C),

Çok derin hipotermi (19-14°C) olmak üzere 4 gruba ayrılmaktadır (31, 32).

Hipotermi ile CPB sırasında düşük akım hızlarıyla çalışmak mümkündür. Hipotermi, bazal oksijen ihtiyacını ve glikozun kullanımını azaltmanın yanı sıra ATP üretimini de sınırlamaktadır. Bundan başka kan viskozitesini ve vasküler geçirgenliği artırır, oksijen dissosiyasyon eğrisini sola kaydırır, ekstrasellüler alkaloz oksijenin serbestleşmesini engeller, eritrosit esnekliğini azaltır ve doku hasarına neden olur (33,34,35, 36).

Hipotermi; sebep olabileceği frenik sinir felcinden dolayı bazı cerrahlar tarafından kullanılmamaktadır. 1989'da Lichtenstein ve arkadaşları hipotermimin zararlarından bahsederek o zamana kadar kullanılan çok daha fizyolojik olduğuna dair normotermik tekniğini ileri sürmüşlerdir. Normotermik indüksiyon iskemik hasara maruz kalmış, enerji ve substrat kaybı bulunan miyokardı canlandırabilir ve sonraki iskemi ataklarına karşı toleransın artmasını sağlayabilir (37,38,39).

Normotermik tekniği ile yapılan operasyonlarda sistemik vasküler direncin azaltıldığı bildirilmiştir. CPB için optimum sıcaklık değeri ile ilgili tartışmalar kesin bir sonuca ulaşmaksızın devam etmektedir (40).

2.6. Kardiyopulmoner Bypass ve İnflamasyon

İnflamasyon, vücudun yabancı olarak algıladığı çeşitli enfeksiyonlar ve zararlı etkilere karşı geliştirdiği hücrel ve hümmoral immün sistemi içeren karmaşık koruyucu bir mekanizmadır. Bu yanıtta immün sistem dışında trombin, kompleman (C)sistemi, sitokinler, nötrofiller, adhezyon molekülleri ve diğer inflamasyon mediatörlerinin aktifleşmesi ve birbirleriyle etkileşimleri de önemli role sahiptir. Ayrıca homeostazisin sağlanmasında temel sistemlerden olan koagülasyon, kompleman sistemi, fibrinolitik sistem, kinin-kallikrein kaskadı, CPB sonrası gelişen sistemik inflamatuvar yanıtın parçalarını oluşturmaktadır (41).

CPB'da sistemik inflamatuvar yanıt çok yönlü olup CPB'ın kullanılmaya başlandığından bu yana, önemli organ hasarı ve postoperatif morbiditeye yol açan bir sistemik inflamatuvar cevap durumunun ortaya çıktığı bilinmektedir (42,43).

CPB'a bağlı sistemik inflamatuvar yanıtın oluşmasına neden olan birtakım unsurlar vardır. Bu unsurlardan bazıları şunlardır:

- Kanın bypass dolaşımındaki yabancı yüzeylerle etkileşimi ve süresi

- İskemi-reperfüzyon hasarı
- Endotoksemi
- Operasyon travması
- Anestezik ilaçlar
- Prime solüsyonu vb.

2.7.1. İnflamatuar Yanıt Hücreleri

2.7.1.1. Nötrofiller

Nötrofiller granülosit olarak da adlandırılan lökosit hücrelerinin en sık bulunan tipleri olup toplam lökosit sayısının %70 ini oluştururlar. Kemik iliğinde üretilen aktif fagositozlardır ve ortalama ömürleri bir günden azdır (44,45).

Nötrofiller total vücut inflamatuar yanıtının birçok tablosunun temelini oluşturmaktadır. Dolaşımdaki C5a, bradikinin, trombin, hipoksi veya sitokinler ile normalde aktif halde olmayan endotel hücreleri aktive olduklarında nötrofil adhezyon moleküllerini CPB sırasında şiddetli olarak uyarırlar. Dolaşımda aktif hale geçen nötrofillerden serbest oksijen radikalleri, intraselüler proteazlar ve araziidonik asit metabolitleri salınmaya başlar (46). Ayrıca nötrofillerin aktivasyonu endotele lökositlerin tutunmasını ve inflamatuar hücrelerin, mikroagregatların birikmesine neden olur. Mikroagregatlar mikrovasküler tıkanıklıklara ve bölgesel kan akımındaki azalma ile oksijen miktarında azalmaya yol açarak organ disfonksiyonuna ve reperfüzyon hasarına neden olabilir (47).

Nötrofil sayısı CPB başlangıcında hemodilüsyona bağlı olarak azalsa bile CPB süresince inflamatuar yanıtı bağlı olarak sayısı yükselmektedir (44,45).

2.7.1.2. Monositler

Lökositlerin %7'si monositlerden oluşmaktadır. Kemik iliğinde üretildikten sonra kan dolaşımına ve dokulara geçen monositler dokularda olgunlaşarak makrofaja dönüşürler. İn vitro çalışmalarda monositlerin kompleman proteinleri ve nötrofillere oranla daha yavaş aktive olduğu belirlenmiştir. Monositler hatlara yapışarak aktive olurlar. Ayrıca cerrahi

sahada daha fazla oranda aktivasyonun meydana geldiği belirtilmektedir. Bu aktivasyon ile doku faktoru (TF) ekspresyonuna neden olarak prokoagulan etki yaratırlar. TF ekspresyonu intrinsik kaogulasyon yolunu başlatır. Monositler proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin oluşumuna da neden olur. Bunlar interlokin1,2,4,6,8,10 ve 12'dir. Tumor nekroz faktor salınımında da etkili olduğu bildirilmektedir. (48,49).

2.7.1.3. Trombositler

Platelet olarak da adlandırılan, hematopoezde görev alan kan pulcuklarıdır. Trombositlerin dolaşımdaki ömrü 9-10 gündür. CPB esnasında trombin tarafından aktive olurlar. Aktifleşen trombositlerin diskoid yapıları bozular, agregasyona uğrarlar, sentetik yüzeylere yapışma ilgisi artar ve içerdikleri granüllerde bulunan çeşitli maddeleri bırakırlar. Granüllerde, çeşitli kemotaktik ve koagulasyona sebep olan proteinler ve faktörler bulunur ki bunlar kapiller permeabilite artışından ve düz kas hücresi proliferasyonundan sorumludurlar. Ayrıca trombosit agregasyonuna sebep olan Tromboksan A2 sentezi ve salınımını da trombositler gerçekleştirir. CPB sonunda hemodilüsyon, adezyon ve agregasyon nedeniyle total trombosit sayısında %30-50 oranında bir azalma meydana gelmektedir. Yapılan araştırmalar sonucunda trombosit sayısındaki bu düşmenin yanında CPB boyunca ve sonrasında trombositlerin fonksiyonunda da değişiklikler olduğu tespit edilmiştir. Hastanın heparinize edilmesi bunda en büyük faktördür (50).

2.7.1.4. Endotel Hücresi

Endotel; vazoaktif maddelerin sekresyonunda ve düzenlenmesinde, lökosit adezyonunda, kardiovasküler hemostazisin sürdürülmesinde görev almasının yanı sıra membran geçirgenliğinin, lipid transportunun, koagülasyonun, inflamasyonun ve vasküler duvar yapısının düzenlenmesinde de önemli rolü bulunmaktadır. Ayrıca vasküler sistemin sürekliliğini ve işlerliğini sağlayan birçok işlem, vasküler sistem fonksiyonlarının devamlılığını sağlayan birçok vazoaktif maddenin yapımından da yine endotel hücreleri mesuldür (51,52).

Endotel fiziksel uyarılara ileri derecede hassastır ki bu uyarılar endotelde değişikliklere ve inflamatuvar yanıtta artışa neden olmaktadır. CPB sırasında vücuttaki tüm endotel hücreleri hücre bariyer fonksiyonunu bozacak endotel kökenli faktörlere, vasokonstriksiyona, koagülasyona, lökosit adhezyon moleküllerinin oluşumuna ve de düz kas

hücre poliferasyonuna neden olacak bir biçimde aktive olur (51). Bu moleküllerin oluşumu CPB başlar başlamaz önce komplemanın aktivasyonu sonucu ile olurken ilerleyen saatlerde çeşitli sitokinlerin ve endotokseminin etkisiyle endotel hücre membranında gerçekleşen ikincil mesaj sisteminin aktiflenmesi ve bu transdüksiyonun spesifik genlere translokasyonu sonucu hücreler arası adhezyon molekülü (ICAM), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM), E-selektin, P-selektin gibi yeni adezyon moleküllerinin sentezi ile olur. Bu moleküller nedeniyle endotele yapışan nötrofillerin salgıladıkları sitotoksik proteazlar ve burada gerçekleşen enzimatik reaksiyonlar sonucu oluşan oksijen kaynaklı serbest radikaller ile endotel hasarına yol açarlar. Endotel hücrelerinin hasarı sonucu lökositler kan-endotel bariyerini geçerek organ hasarına neden olabilmektedir (49,52).

Şekil 12. İnflamasyon sürecindeki endotel hücresi hasarı sonucu lökosit olayları

2.7.2. İnflamatuvar Mediatörleri

Mediatörler hasarlı dokudan, hücrelerden veya plazmadan köken alan çeşitli kimyasal maddelerdir. Spesifik kimyasal mediatörler şunlardır:

1. Vazoaktif aminler
2. Plazma proteinleri a) Kininler: Bradikinin, kallikrein kaskadı b) Kompleman sistemi c) Koagülasyon ve fibrinolitik sistem
3. Araşidonik asid metabolitleri
4. Trombosit Aktive Eden Faktör (TAF)
5. Sitokinler

2.7.2.1. Vazoaktif Aminler

Vazoaktif aminler histamin ve serotonin olup akut inflamasyonda artmış permeabiliteden sorumlu mediatörlerdir (53).

2.7.2.2. Plazma Proteinleri

Dolaşımda bulunan ve ekstrakorporal dolaşım devre sistemlerinin negatif yüklü yüzeyleri gibi maddelerle karşılaştığında aktive olan ve inflamatuvar yanıtta plazmadan kaynaklanan mediatör türleridir (54,55).

2.7.2.3. Araşidonik Asid (AA) Metabolitleri

Membran fosfolipidlerinden açığa çıkan poliansatüre yağ asitleri olan araşidonik asit C5b-9 kompleksi tarafından aktif hale gelir ve bu yolla meydana gelen ürünler granüosit aktivasyonuna sebep olur (41,56,57).

2.7.2.4. Trombosit Aktive Eden Faktör (TAF)

Trombositlerin toplanmasına ve içeriklerinin salınmasına sebep olan antijenle uyarılmış nötrofil, bazofil, monosit ve çeşitli endotel hücrelerinden açığa çıkan mediatördür. Trombosit stimülasyonuna ilaveten TAF, artan vasküler geçirgenliğe, lökosit toplanmasına ve adezyonuna, kemotaksise ve bir seri hemodinamik değişikliklere neden olur. irgenliği arttırmasıdır (58).

2.7.2.5. Sitokinler

Sitokinler hücre yüzeyindeki reseptörlere etki ederek hücrelerin büyümesini, matürasyonunu ve tamirini düzenleyen, bazen lenfokin, monokin, interlökin, interferon olarak da isimlendirilen heterojen bir grup proteindir. Aktive lökositlerden, özellikle monositlerden ve aktive fibroblast ve endotel hücrelerinden salgılanırlar. Bu hücrelerin aktivasyonu doku harabiyetine en erken hücreseel yanıtı oluşturur. Hücre büyüme ve diferansiyasyonuna, organizmanın hücre aracılıklı savunma mekanizmalarına ve kronik inflamatuvar hastalıklara ek olarak inflamatuvar olaylar gibi çeşitli akut etkilerde de aracılık ederler. Sitokinler, araşidonik asit metabolitleri, kompleman sistemi, nötrofil degradasyonu ve serbest oksijen radikali oluşumu gibi çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin salınımı ile de ilişkilidir (1,3,5,8).

Çoğu sitokin depolanmayıp ihtiyaç olduğunda sentezlenir. Ancak bazı sitokinler önceden sentezlenir ve sitoplazmik granüllerde depolanır. Örneğin TGF-1 β (Transforming growth faktör-1 β) trombositlerin α -granüllerinde depolanır ve trombin tarafından stimuli edildiğinde salınır. Bu şekilde depo edilen sitokinler arasında TNF- α , bazı mast hücrelerinde granüosit/makrofaj stimüle edici faktör, platelet faktör 4, platelet derived growth faktör yer alır. Önceden sentezlenen sitokinler TNF- α , IL-1 β , endotelial growth hormon, transforming growth faktör- α gibi membran proteinleri olarak depolanabilirler veya çeşitli proteinler ile birleşerek kompleksler oluşturabilirler (1,3,8).

Sitokinlerin salınımı iskemi-reperfüzyon, endotoksin salınımı, kompleman aktivasyonu ve diğer sitokinler gibi birçok nedene bağlı olabilir. TNF- α , makrofaj ve diğer proinflamatuvar hücrelerin aktivasyonunu takiben kanda ilk tespit edilen sitokinlerdendir. Endotoksin TNF- α salınımı için güçlü bir uyarandır. Proinflamatuvar uyarıyı takiben TNF- α düzeyi hızla yükselir ve çok çabuk kaybolur. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan proinflamatuvar sitokin seviyesi ile KPB süresi arasında belirgin ilişki vardır. TNF- α 'nın KPB sonrası dönemde miyokardiyal disfonksiyon ve hemodinamik instabilitede önemli rol oynadığı bilinmektedir (1,3,6).

Kardiyak cerrahi hastalarında TNF- α 'yı takiben IL-1 β düzeyi artar. Ölçülen düzeyler düşüktür ve KPB'yi izleyen birkaç saat içerisinde tepe noktasına ulaşırlar. İnterlökin-1 β KPB sonrası vasküler endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezini indükleyerek sistemik vasküler rezistansı azaltabilir. İnterlökin-1 β inflamatuvar kaskadın başlamasında ve devamında önemli görünürken zararlı etkilerin organ hasarı ve hasta sağ kalımına etkisi tam açıklanamamıştır (1,3,6,8).

İnterlökin-6 akut faz yanıtının modülasyonunu sağlar. İmmun yanıtın ve hematopoezin düzenlenmesinde görev alır. Ateş oluşumunda rol oynar ve adrenokortikotropik hormon salınımını tetikleyebilir. Majör nonkardiyak cerrahi sonrası cilt insizyonundan sonraki 2 ve 4'üncü saatlerde plazma ve serum IL-6 düzeylerinde yükselme başlar ve 4-24 saat sonra tepe konsantrasyonlara ulaşır. Komplike olmayan vakalarda IL-6 düzeyleri cerrahiden 3 ila 5 gün sonra preoperatif değerlere döner (28,29). IL-6, doku harabiyetinin, cerrahi travmanın boyutu ile plazma/serum düzeyleri arasında korelasyon gösteren sensitif, erken belirteci olarak görülmektedir. Plazma IL-6 düzeyleri cerrahi süre, CRP yanıtı ve kan kaybı ile koreledir. Postoperatif IL-6 düzeyleri, komplikasyon olan hastalarda komplikasyon olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kardiyopulmoner bypass'ta IL-6 plazma/serum seviyeleri yükselir. Bir çalışmada önceden 30 mg/kg metilprednizolon ile KPB'a bağlı IL-6 artışının baskılandığı gösterilmişken, başka bir çalışmada aynı dozun akciğer cerrahisi geçiren hastalarda IL-6 düzeylerine etki etmediği belirtilmiştir. TNF- α ve IL-1 β 'den farklı olarak IL-6 in vivo olarak doku harabiyeti veya hemodinamik instabilite yapmaz (1,3,8).

İnterlökin-8 nötrofiller için potent bir kemoatraktan olup pulmoner sekestrasyon ve akciğer hasarında önemli rol oynar. Proinflamatuvar faktörlerin salınımı çoklu organ yetmezliğinde önemli bir etkendir. Bunların aksine KPB sırasında salınan IL-10 gibi

antiinflamatuvar faktörler ise proinflamatuvar sitokinleri baskılar. Bu ikisi arasındaki denge klinik seyirde önemli etkidir. Ayrıca IL-10 kan mononükleer hücreleri ve konnektif doku hücreleri üzerinde de düzenleyici etki gösterir.



3.MATERYAL VE METOD

3.1.Çalışma Grubunun Oluşturulması

Bu çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Göğüs Kalp DamarCerrahisi bölümüne koroner damar tıkanıklığı, kalp kapağı sorunları ve kalp krizi nedenlerinden dolayı Kardiyopulmoner Bypass(KPB) ameliyatı olan 15 erkek 15 bayan toplam 30 hasta seçildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 49,36. Bu hastalardan Kardiyopulmoner bypass öncesinde (Preop anestezi induksiyonundan önce), hasta uyuduktan sonra(CVP), kros klempin çıkarıldıktan sonra, pompadançıktıktan sonra ve hasta (postop) yoğun bakımdan servise indikten sonrası olmak üzere toplam 5 defa heparinli tüplere 5 cc kan alınarak bir çalışma grubu oluşturuldu.

3.2. Örneklerin Hazırlanması

Hastalardan alınan bu 5 (beş) farklı zamandaki kan örnekleri Harran Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında 5000rpm de 10 dk santrifüj edildikten sonra plazma kısmı ayrılıp eppendorf tüplerine alınıp -80 C^0 de derin dondurucuda daha sonra çalışılmak üzere saklandı. Yeterli sayıda numune elde edildiğinde numuneler Biyokimya laboratuvarında çözülerek VEGF humanelisa yöntemi ile çalışıldı.

3.3. Kullanılan Araç Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanılmıştır.

Laboratuvarda var olan donanımlar.

- a. Elisabio-tek ELX800
- b. PlateWasher
- c. -80 OC derin dondurucu
- d. ± 4 Soğutucu
- e. Distile su cihazı
- f. Deiyonize su cihazı
- g. Pipet
- h. Multi pipet
- i. Phmetre

3.4 .VEGF Düzeyinin Ölçülmesi

Serum örneklerinin VEGF düzeyleri Human marka ticari Elisa kitlerle ELS 800 Eliza cihazında çalışılmıştır. Sonuçlar mg/pl olarak ifade edilmiştir.

3.5. İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.5 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi *One-Way ANOVA* testi ile karşılaştırılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki Pearson korelasyonanalizi ile araştırılmıştır. $p < 0.05$ ''den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

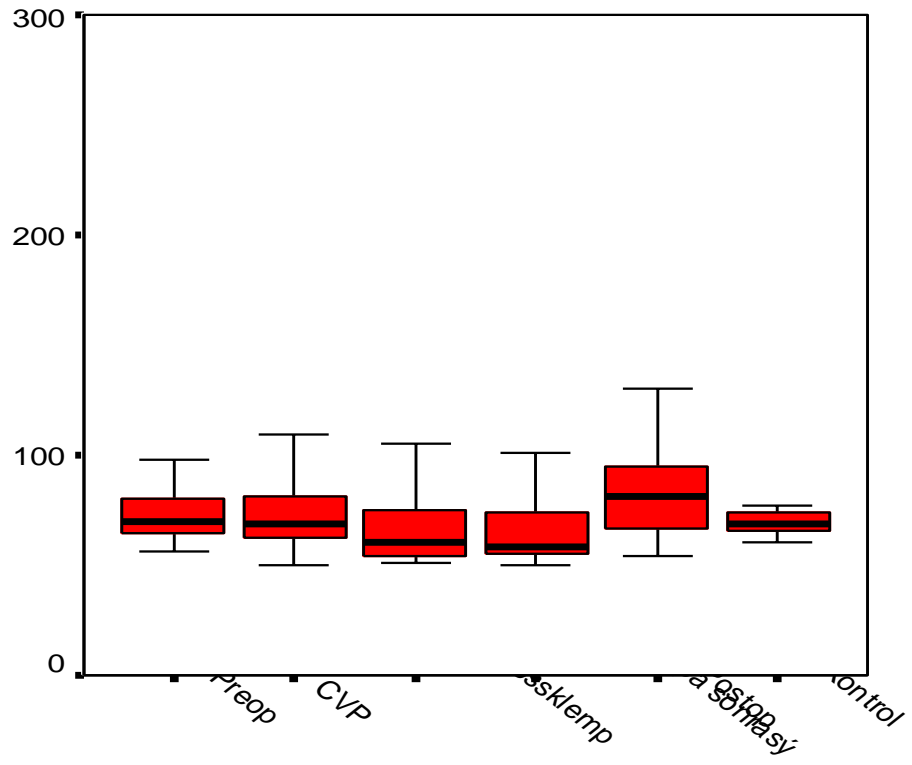
	Preop	CVP	Crossklemp	Pompa Sonrası	Postop	Kontrol	<i>p</i>
VEGF, pg/mL	74,23±14,52	74,77±21,39	66,32±15,87 ^a	68,75±22,49 ^b	82,93±20,30	74,82±23,50	0,045

Tablo 2. Çalışma gruplarının VEGF Seviyeleri
Median±Standart Deviation

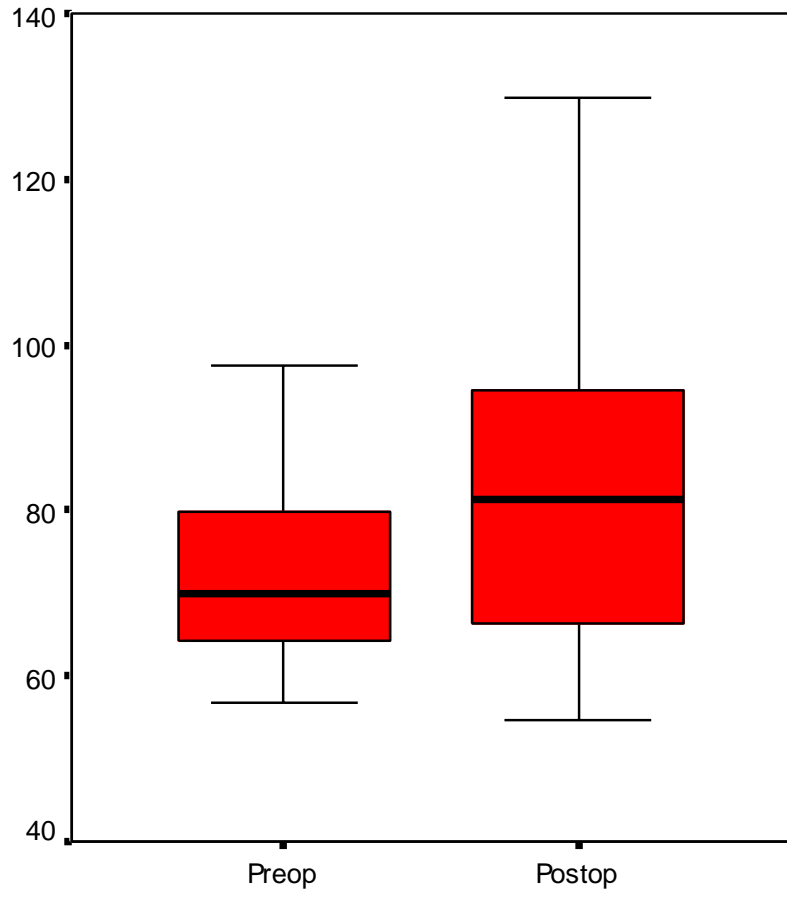
	Preop(N=28)	Postop (N=28)	<i>p</i>
VEGF, pg/mL	74,23 ± 14,52 ^c	82,93 ± 20,30 ^c	0,070

Tablo 3. Çalışma gruplarının preop ve postop arasındaki VEGF Seviyeleri
Median±Standart Deviation

- a. Crossklemp sonrası ile Postop arasında fark vardır.
- b. Pompa sonrası ile Postop arasında fark vardır.
- c. Preop sonrası ile Postop arasında fark vardır.



Grafik 1. Kardiyopulmuner by pass ameliyatı geçiren hastaların VEGF düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları



Grafik 2. Kardiyopulmuner bypass ameliyatı geçiren hastaların VEGF düzeylerinin preop ve postop dağılımları

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Açık kalp cerrahisinin ilk yıllarından itibaren, bu cerrahiye geçiren hasta gurubunda diğer cerrahi operayon geçiren hastalardan farklı bir takım yan etilerin ortaya çıktığı görülmüştür. Kardiyopulmoner bypass geçiren hastalarda diğer cerrahi hastalarına oranla daha fazla kanama, ödem, enfeksiyon ve solunum problemleri gibi mortalite ve morbiditeyi artıran sorunlar oluşmaktadır.

Ekstrakorporal dolaşım (EKD) sırasında, kan atriuma yerleştirilen kanül vasıtası ile kalp akciğer makinesine bağlanan bir rezervuara direne edilir. Buradan sisteme bağlanan bir oksijenatöre aktarılır. Ve burada oksijen karbondioksit değişimi sağlanır. Oksijenlenmiş kan tekrardan aortaya yerleştirilen bir kanül vasıtasıyla vüçüta verilir.

Ekstrakorporal dolaşım (EKD) sırasında,kanın endotel kaplı olmayan yüzeylerle teması ve sonrasında tekrardan vücut dolaşıma girmesi nedeniyle, kanın bu sentetik yüzeylerle ve sonrasında farklı dokularla teması, vüçütda değişik reaksiyonlara yol acar. Bir başka dğışle vücut bu vücut dışı EKD dolaşımı yapancı olarak kabu eder ve spesifik (immün) ve non-spesifik (inflamatuvar) yanıtlar verir. Spesifik immün yanıt, genel olarak çok kuvvetli bir etki oluşturmaz ve etkisi EKD sonrası ikinci ve üçüncü günlerde ortaya çıkar. Non-spesifik inflamatuvar ise aksine çok kuvvetli bir etki oluşturur ve EKD' nin ilk dakikalarından itibaren belirtilerini gösteriri. Non-spesifik inflamatuvar yanıtı bağılı gelişen reaksiyonlara topluca sistemik inflamatuvar yanıt sendromu (SIRS) adı verilir bunlar katekolaminler, nötrofil, kompleman sistemi, sitokinler, iskemi reperfüzyon sürecinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, endotel hasarı ve endotoksinlerdir.

Sitokinler, hasar gören alanda değişik hücre tipleri tarafından ve sistemik immun hücreler tarafından salgılanan polipeptit veya glikoproteinlerdir. Esas olarak parakrin ve otokrin mekanizmalar aracılığıyla fonksiyon gören sitokinler önceden depolanmamaktadır. Hasardan sonraki hızlı yanıt, hasarlanan veya stimule edilen hücreler tarafından aktif gen transkripsiyonunuve translasyonunu yansıtmaktadır. Sitokinler, spesifik hücre reseptörlerine bağlanarak gen transkripsiyonunu regüle eden intraselüler sinyal yollarını aktive etmektedirler.(59,60)

Kardiyopulmoner baypas, TNF- α , IL-1, IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınımı tetikler. Bu sitokinler SIRS gelişiminde önemli rol oynarlar.(61)

İnvitro çalışmalarda monositlerin kompleman proteinleri ve notrofillere oranla daha yavaş aktive olduğu belirlenmiştir. Monositler hatlara yapışarak aktive olurlar. Ayrıca cerrahi sahada daha fazla oranda aktivasyonun meydana geldiği belirtilmektedir. Bu aktivasyon ile doku faktörü (TF) ekspresyonuna neden olarak prokoagulan etki yaratırlar. TF ekspresyonu intrinsik kaogulasyon yolunu başlatır. Monositler proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinlerin oluşumuna da neden olur. Bunlar interlokin 1,2,4,6,8,10 ve 12'dir. Tumor nekroz faktör salınımında da etkili olduğu bildirilmektedir.

CPB'ye giren hastalarda plazma sitokin seviyeleri ölçülmüş ve IL-6 düzeyinin CPB'den çıktıktan üç saat sonra tepe yaptığı ve postoperatif dönemde 24 saat boyunca aynı seviyede kaldığı, IL-6 düzeyleri ile hemodinamik parametreler veya postoperatif pulmoner fonksiyonlar arasında bir bağlantı bulunamadığı gösterilmiştir.(62,63)

Öte yandan, son yıllarda sitokin toleransından, dokuların sitokinlerin tekrarlayan dozlarına dirençli hale geldiklerinden söz edilmektedir(63, 64)

Montenegro L.M ve arkadaşların yaptığı bir araştırmada KPB sonrası dolaşımdaki IL-6, IL-8,C5a ve TNF- α düzeyin düşürüldüğü durumlarda miyokard ve akciğer fonksiyonların daha iyi olduğu gösterilmiştir.(65)

Sonuç olarak;

Bu çalışmamızda koroner damar tıkanıklığı, kalp kapağı sorunları ve kalp krizi nedenlerinden dolayı, Kardiyopulmoner Bypass(KPB) ameliyatı olan hastalardan Kardiyopulmoner bypass öncesinde (Preop anestezi induksiyonundan önce), hasta uyuduktan sonra(CVP), kros klempin çıkarıldıktan sonra, pompadan çıktıktan sonra ve hasta (postop) yoğun bakımdan servise indikten sonrası olmak üzere toplam 5 defa heparinli tüplere 5 cc kan alınarak sitokin VEGF değerlerinin değişiminin izleme grubu oluşturuldu.

CPB dolaşımına başlamadan önce kan seviyelerindeki VEGF normal seviyelerdeki hasta uyutulduktan sonra alınan kan değerlerine bakıldığında VEGF seviyelerinde artış olduğuna bunun da heparin ve aneztesi ilaçlarının etkisi olduğu düşünülmektedir.(Taplo2)

CPB dolaşımında kros klempte iken alınan kan ile postop arasındaki VEGF seviyesine bakıldığında kros klemp ile postop arasında önemli fark gözlemlenmiştir. VEGF sisteminin düşüren ameliyat sırasında kardiyopleji ilçaları hastaya prime solusyonu heparin anestejik ilaçların etkisinde olduğu düşünülmektedir.(Taplo2)



KAYNAKLAR

1. Laffey JG, Boylan JF, Cheng DHC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 97; 215-52, 2002.
2. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J of Card-Thorac Surg* 21; 232-44, 2002.
3. Larmann J, Theilmeier G. Inflammatory response to cardiac surgery: cardiopulmonary bypass versus noncardiopulmonary bypass surgery. *Clin Anaesth* 18; 425-38, 2004.
4. Grawlee J, Hornick P. Cardiopulmonary bypass principles and practice. Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. 2000.
5. Brix Christensen V. The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 45; 671-9, 2001.
6. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112; 676-92, 1997.
7. Lee JW. Statins and cardiovascular risks. *Int Anesthesiol Clin* 43(2):55-68, 2005.
8. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major non-cardiac vascular surgery. *Circulation* 107; 1848-51, 2003.
9. Lee JW. Statins and cardiovascular risks. *Int Anesthesiol Clin* 43(2):55-68, 2005.
10. Poldermans D, Bax JJ, Kertai MD. Statins are associated with a reduced incidence of perioperative mortality in patients undergoing major non-cardiac vascular surgery. *Circulation* 107; 1848-51, 2003.
11. Solak H, Görmüş N. Ekstrakorporeal Dolaşım. Nobel Tıp Kitapevleri, 2005.
12. Stephenson Larry W. History of Cardiac Surgery. Ed: Cohn LH, Cardiac Surgery in the Adult. 2008; 3rd Edition, pp.3-28, McGraw-Hill, Pennsylvania, USA.
13. Solak H, Görmüş N. Ekstrakorporeal Dolaşım. Nobel Tıp Kitapevleri, 2005.
14. Cooley DA, Frazier OH. The past 50 years of cardiovascular surgery. *Circulation*. 2000; 102:IV-87-IV-93.
15. Cooley DA. A milestone in Cardiovascular surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126:1243-4.
16. Dikme R. Kardiyopulmoner bypass sırasında oluşan oksidatif stres ve DNA hasarının araştırılması. Harran Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Göğüs Kalp Damar Cerrahisi AD, Yüksek Lisans Tezi, Şanlıurfa, 2010.

17. Paç M, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi 1 ed. MN Medikal& Nobel Basım Yayın Tic.ve San. Ltd. Şti.P. Ankara, 2004;115-151, 116-121,14.
18. Loudianos G, Gitlin JD, Wilson's Disease Sem Liv Dis 2000; 20353-64.
19. Cross, CE., Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W A., Ames, BN., SauL. R.L. McCord. J.M. Harman, D. Oxygen radicals and human disease. Ann. intern Med. 1987; 107 (4), 526- 545.
20. McCord, JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. N. Engl. J. Med. 1985; 312 (3), 159-163.
21. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. Science, 1987; 235:4792;1043-6.
22. Yiğit S, Yurdakök M, Kilin K ve ark. Yenidoğanlarda serbest radikallere bağlı hastalıklar. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi, 1997; 39: 749-65.
23. Miller GW. King of Herts: The True Story of the Maverick Who Pioneered Open Heart Surgery. Crown, 2000.
24. Cooley DA, Frazier OH. The past 50 years ofcardiovascular surgery. Circulacion. 2000; 102:IV-87-IV-93.
25. Edmunds LH Jr, Saxena NC, Hillyer P, Wilson TJ. Relationship between platelet count and cardiomy suction return. Ann Thorac Surg 1978; 25: 306-10.
26. Coolley DA. A milestone in Cadiovascular surgery. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126:1243-4.
27. Melrose DG. Ahistory cardiopulmonary bypas. In Taylor KM editor. Cordiopulmonary bypass. London:Chapman and Hall Ltd; 1986. P.1-7.
28. Cooley D. Fifty years of Cardiovasculer Surgery. Ann Thorac Surg 1994; 57: 1059-63.
29. BigelowWG, Lindsay WK, Greenwood WF. Hipotermia; its possible role in cardiac surgery: an investigation of factors governing survival in dogs at low body temperatures. Ann Surg 1950.
30. 30. Linchtenstein SV, Salerno TA, Slutsky AS: Warm continuous cardioplegia versus intermittent Hypotermic protection during cardiopulmonary bypass. J Cardio Thorac Anesth 1990; 4:279.
31. 31. Schaff HV:New Surgical technigues;implications for the cardiac anesthesiologist;mini thoracotomy without cardiopulmonary Bypass.J.Ccrdiothorac vasc.anesth, 1997 Apr;112 suppl 1;6-9.

32. Davis FM, Parimelazhagan KN, Haris EA: Thermal balance during cardiopulmonary bypass with moderate hypothermia in man. *Br. J. Anaesth.* 1977; 49: 1127.
33. Kaijser L, Jansson E, Schidt W, Bonfin V: Myocardial energy depletion during profound hypothermic cardioplegia for cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90:896.
34. Magovern GJ Jr, Flaherty JT, Gott VL, et al: Failure of blood cardioplegia to protect myocardium at lower temperatures. *Circulation* 1982; 66:60.
35. Baraka A, Baroody M, Haroun S et al: Continuous venous oximetry during cardiopulmonary bypass: Influence of temperature changes, perfusion flow and hematocrit levels. *J. Cardithorac. Vasc. Anesth.* 1990; 4: 35.
36. Ralley FE, Wynands JE, Ramsay JG et al: The effects of shivering on oxygen consumption and carbondioxide production in patients rewarmed from hypothermic cardiopulmonary bypass. *Can. J. Anaesth* 1988; 35: 332.
37. Beyesdorf F MD, Allen BS MD. Myocardial protection with integrated blood cardioplegia. In: Franco KL MD, Verrior ED MD. Editors. *Advanced therapy in cardiac surgery*, Hamilton: B C Decker; 1999.
38. Linchtenstein SV, El-Dalati H, Panos A, et al: Long cross-clamp time with warm heart surgery. *Lancet* 1989; 1:1443.
39. Panos A, Linchtenstein SV, Wittnich C, et al: Assessment of continuous oxygenated blood cardioplegia in surgery for acute postinfarction mitral insufficiency. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:816.
40. Shaaban Ali M, Harmer M, Kirkham F. CPB temperature and brain function. *Anaesthesia* 2005; 60:365-372.
41. American College of Cardiology. Position report on cardiac rehabilitation; Recommendations of the American college of cardiology on cardiovascular rehabilitation. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:451.
42. Boyle EM, Pohlman TH, Johnson MC. The systemic inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 1997; 64:31-7.
43. Edmunds LH. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1998; 66:12-6.
44. Downing SW, Edmunds LH Jr. Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1992; 54:1236-1243.
45. Rinder CS, Bonan JL, Rinder HM, Mathew J, Hines R, Smith BR. Cardiopulmonary

- bypass induces leukocyte-platelet adhesion. *Blood* 1992; 79:1201-1205.
46. Pober JS, Cotran RS. Cytokines and endothelial cell biology. *Immunol Rev* 1990; 76:427-48.
 47. Royson D, Fleming JS, Desai JB, et al. Increased production of peroxidation products associated with cardiac operations: Evidence for free radical generation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91:759
 48. Wewers MD. Cytokines and macrophages. In: Remick DG, Friedland JS (eds). *Cytokines in Health and Disease*. Marcel Dekker; New York, 1997; 339.
 49. Dignan RJ, Kadletz M, Dyke CM, Lutz HA, Yeh T, Wechsler AS. Microvascular dysfunction after myocardial ischemia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:892-898.
 50. Ascione R, Caputo M, Angelini GD. Off-pump coronary artery bypass grafting: Not a flash pan. *Ann Thorac Surg* 2003; 75:306-13.
 51. Hennein HA, Ebba H, Rodriquez IL, et al. Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108:626-635.
 52. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21:232-244.
 53. Bienvenu J. Exploration of cytokines in biological fluids. *CR Seances Soc Biol Fil* 1995; 189:545-55.
 54. Smith EEJ, Naftel DC, Blackstone EH et al. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypas. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 94:225.
 55. Takabayashi T, Vannier E, Clark BD. A new biologic role for C3a and C3a des Arg: Regulation of TNF- α and IL-1 β synthesis. *J Immunol* 1996; 156:570 - 83.
 56. Cheeseman KH, Slater TF. An introduction to free radical biochemistry. *British Med Bulletin* 1993; 49:481-93.
 57. Haeggstrom JZ, Kull F, Rudberg PC, Tholander F, Thunnissen MM. Leukotriene A4 hydrolase. *Prostaglandins Other Lipid Mediat* 2002; 68:495-510.
 58. Aghabeigi B. The pathophysiology of the pain. *Br Dent J* 1992; 173:91-7.
 59. Van Berge Henegouwen MI, van der Poll T, van Deventer SJH, Gouma DJ: Peritoneal cytokine release after elective gastrointestinal surgery and postoperative complications. *Am J Surg* 1998. 175: 311-16.
 60. Dr. Bledar Hodo Kardiyopulmoner Bypass Uygulanan Pediyatrik Olgularda Modifiye

Ultrafiltrasyonun Sitokinler Üzerindeki Etkisi. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kalp Merkezi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2015.

61. Elliott MMJ: Minimizing the bypass circuit: A rational step in the development of paediatric perfusion. *Perfusion* 1993. 8:81-86
62. Kilbourn RG, Belloni P. Endothelial cell production of nitrogen oxides with response to interferon in combination with tumor necrosis factor, interleukin-1, or endotoxin. *J Nat Cancer Inst* 1990; 82:772.
63. Kardiyopulmoner bypass ve sistemik inflamatuvar yanıt *Hacettepe Tıp Dergisi* 2004; 35:18-26
64. Stedman's medical dictionary. In: Spraycar M (ed). 26th ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1995: 869.
65. Montenegro L.M, Greeley W.J: Pro: The use of modified ultrafiltration during pediatric cardiac surgery is a benefit. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 1998.12.4:480-482