

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

KARDİYOPULMONER BYPASSIN KOMPLEMANLAR ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEHMET DOĞAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr Salih AYDIN

ŞANLIURFA

2015

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

KARDİYOPULMONER BYPASSIN KOMPLEMANLAR ÜZERİNE ETKİSİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

MEHMET DOĞAN

DANIŞMAN

Yrd. Doç. Dr Salih AYDIN

Bu tez, Harran Üniversitesi Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 15018 proje numarası ile Desteklenmiştir

ŞANLIURFA

2015

HARRAN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Mehmet DOĞAN'ın hazırladığı "Kardiyopumoner Bypassın komplemanlar üzerine etkisi" konulu çalışma 28 /09/2015 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Perfüzyonist Yetiştirme Programı YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.



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

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



Doç. Dr. Ahmet ÇALIŞKAN
Dicle Üniv. Üye



ONAY

28.09.2015

Prof. Dr. Nuriye AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜRLER...

Yüksek lisans eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen Saygı değer hocam Anabilim Dalı Başkanımız Doç. Dr. Mustafa Göz'e...

Eğitimim boyunca her türlü konuda yardımcı olan danışmanım Yrd. Doç. Dr. M. Salih Aydın'a Yrd. Doç. Dr. Aydemir Koçarlan' a değerli kardeşim Öğr. Gör. Reşat Dikme 'ye

Enstitü Müdürümüz, Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız saygı değer hocam Prof. Dr. Nurten Aksoy başta olmak üzere tüm Biyokimya bölüm hocalarıma verilerin istatistiksel analizinde katkısı olan değerli kardeşim Öğr. Gör. Abdullah Taşkın'a, Arş. Gör. Seyhan Taşkın'a ve Biyokimya Laboratuvarı tüm personeline yüksek lisans boyunca bilgisiyle bize yardımcı olan arkadaşım Kadir Rastgeldi 'ye kanların toplanmasında bize yardımcı olan hemşire Gülten Akcan'a

Hayatımın her anında desteklerini hissettiğim eşime biricik kızım ALİYE 'ye

Sonsuz Teşekkürler ederim

Mehmet DOĞAN

2015

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
GRAFİK LİSTESİ.....	vi
TABLO DİZİNİ.....	vii
ŞEKİL DİZİNİ.....	viii
KISALTMALAR.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kalbin Anatomisi	3
2.1.2 Kalbin Büyüklüğü.....	6
2.1.3 Kalp zarı.....	6
2.1.3.1 Perikard	6
2.1.3.1.1 Fibröz Perikard	6
2.1.3.1.2 Seröz perikard	6
2.1.4 Kalbin duvarlar.....	6
2.1.4.1 Endokard	6
2.1.4.2 Myokard	6
2.1.4.3 Epikard	6
2.1.5 Kalbin bölümleri	6
2.1.5.1. Sağ kulakçık (Atrium dextrum)	7
2.1.5.2. Sol kulakçık (Atrium sinistrum)	7
2.1.5.3. Sağ karıncık (Ventriculus dexter)	7
2.1.5.4. Sol karıncık (Ventriculus sinister)	7
2.1.6 Kalbin İletim sistemi	7
2.1.7 Kalbi Besleyen Damarlar.....	9
2.1.7.1 Sağ koroner arter (RCA)	10
2.1.7.1 Sol ana koroner arter	10
2.1.7.1.1 Sol ön inen arter (LAD)	10
2.1.7.1.2 Sirkumfleks arter (Cx)	10

2.1.8 Kalp Kapakları	11
2.1.8.1 Triküspit kapak	11
2.1.8.2 Pulmoner kapak	11
2.1.8.3 Mitral kapak	11
2.1.8.4Aort kapağı	11
2.2.Kardiyopulmoner Bypass (CPB).....	12
2.2.1. Kardiyopulmoner Bypass Tarihçesi.....	12
2.2.2 Kardiyopulmoner Bypass Sisteminin Komponentleri.....	13
2.2.2.1 Kanüller.....	14
2.2.2.1.1 Venöz Kanüller.....	15
2.2.2.1.2 Arteriyel Kanüller.....	15
2.2.2.1.3 Kardiyopleji Kanülleri.....	15
2.2.2.2.Venöz Rezervuar.....	15
2.2.2.3 Pompa.....	16
2.2.2.3.1. Roller pompa.....	16
2.2.2.3.2. Sentrifugal pompa.....	16
2.2.2.3.3 .Pulsatil akım.....	16
2.2.2.4 Oksijenatör.....	17
2.2.2.4.1 Hava kabarcıklı (buble) oksijenatör.....	17
2.2.2.4.2 Membran oksijenatör.....	17
2.2.2.5 Isı Değiştiriciler.....	17
2.2.2.6 Emici Sistemler (suction).....	18
2.2.2.7 Vent Sistemi.....	17
2.2.2.8 Filtreler.....	17
2.2.2.9 Ultrafiltratörler/ Hemofiltrasyon.....	18
2.2.2.10 Kardiyopleji Sistemi.....	19
2.2.2.11.Tüp set ve konektörler.....	19
2.2.2.12.Perfüzyon Güvenliğini Arttırıcı Cihazlar.....	19
2.2.3. Kardiyopulmoner Bypassda Kullanılan Prime Solüsyonları.....	19
2.2.3.1 Kristalloid Solüsyonlar	19
2.2.3.2 Kolloid Solüsyonlar	20
2.2.4 Antikoagülasyon.....	20
2.2.5.Kardiyopleji.....	21
2.2.5.1.Kardiyopleji Çeşitleri.....	23

2.2.5.2.Kardiyopleji Uygulanma Yolları.....	23
2.2.5.2.1 Antegrad Kardiyopleji Uygulanma Yolu.....	23
2.2.5.2.2Retrograd Kardiyopleji Uygulanma Yolu.....	23
2.2.6.Ventilasyon.....	23
2.2.7.Solunum Gazlarının Kontrolü.....	23
2.2.8.Ekstrakorporal Dolaşım Sırasında Anestezi.....	25
2.3 Kardiyopulmoner Bypass'ın Sonlandırılması.....	25
2.3.1 Kardiyopulmoner Bypassda Sonrası Dönem.....	26
2.3.2.AntikoagülasyonunSonlandırılması.....	26
2.4.Kardiyopulmoner Bypassın Hasar Etkileri.....	27
2.4.1.Kanın Anormal Olaylarla Karşılaşması.....	27
2.4.2.Kompleman Aktivasyonu.....	28
2.4.3. Serbest Oksijen Radikalleri.....	28
2.5. Kardiyopulmoner Bypassda Etkilenen Organlar.....	29
2.5.1 .Akciğerler.....	29
2.5.2 .Böbrekler.....	29
2.5.3. Nörolojik Etkiler.....	30
2.5.4.Hematolojik Etkiler.....	30
2.5.5.Kompleman Sistemine Etkiler.....	31
2.5.6.Endokrin Sistemdeki Etkiler.....	31
2.5.7.Karaciğerdeki Etkiler.....	31
3. KOMPLEMAN SİSTEM.....	32
3.1 Kompleman Aktivasyon Yolları	32
3.1.1 Alternatif Yol.....	33
3.1.2 Lektin Yolu.....	34
3.1.3 Klasik yol.....	34
3.2 Kompleman Aktivasyonunun Regülasyonu	35
3.3 Adaptif İmmüntenin Kompleman Regülasyonu	36
4. MATERYAL METOD.....	37
4.1 Çalışma Gruplarının Oluşturulması.....	37
4.2. Örneklerin Hazırlanması.....	37
4.3 Kullanılan Araç ve Gereçler.....	37
4.4 C3 ve C4 Düzeyinin Ölçülmesi.....	37
4.5.İstatistiksel Analizler.....	37

5.BULGULAR.....	38
6 .TARTIŞMA.....	41
7. SONUÇ.....	46
8.KAYNAKLAR.....	48



GRAFİK LİSTESİ

Grafik	Sayfa No
1. Kardiyopulmuner by pass ameliyatı geçiren hastaların C3 düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları.....	39
2. Kardiyopulmuner by pass ameliyatı geçiren hastaların C4 düzeylerini ortalama, standart sapma ve dağılımları.....	40



TABLO LİSTESİ

	Tablo Sayfa No
Tablo 1 .Klasik bir kardiyoplejik solüsyonun içeriği.....	22
Tablo 2.Çalışma gruplarının C3 ve C4 Seviyeleri	38



ŞEKİL LİSTESİ

	Şekil Sayfa No
Şekil 1. Kalbin göğüs içindeki pozisyonu.....	3
Şekil 2 Kalbin Anatomisi.....	5
Şekil 3. Kalbin iletim Sistemi.....	8
Şekil 4. Kalbi Besleyen Damarlar.....	9
Şekil 5. Kalp Kapakları.....	11
Şekil 6. Kalp akciğer makinesinin kalbe bağlanma şekli.....	14
Şekil 7. Kompleman aktivasyon yolları (48)	33



KISALTMALAR

DNA : Deoksiribonükleik asit

İRH : İskemi Reperfüzyon Hasarı

TNF : Tümör Nekrozis Faktör

KPB : Kardiyopulmoner Bypass

C: Kompleman

VSD : Ventrikuler septal defekt

MBL: Mannoza bağlayıcı lektin;

PO₂-Parsiyel Oksijen Basıncı

PCO₂-Parsiyel Karbondioksit Basıncı

LAD :Sol İnen Ön Arter

LİMA :Sol İnteryal Mamaryan Arter

EKDD :Ekstrakorporal Dolaşım Devreleri

CO: Kardiyak Output

VSD: Ventriküler Septal Defekt

CRP : C-Reaktif Protein

SVC: Süperior Vena Kava

IVC : İnferior Vena Kava

BSA : Vücut Yüzey Alanı

ATP : Adenozin trifosfat

IL:İnterlökin

İP:Periton içi (intra peritoneal)

PTX: Pentraksin

CABPG : Koroner Arter Bypass Grafting

DAF :Decay Acceleration Factor

EKD: Ekstrakorporal Dolaşım

ÖZET

KARDİYOPULMONER BYPASSIN KOMPLEMANLAR ÜZERİNE ETKİSİ

Mehmet DOĞAN

Kalp Damar Cerrahisi Yüksek Lisans Tezi

Kardiyopulmoner bypass'ta (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. KPB sırasında kan damar dışına çıkarak vasküler endotelden farklı yapay materyal yüzeylerden geçmektedir. Yapay yüzeylerden dolayı kandaki ve metabolizmadaki değişim neticesinde plazmada bulunan birçok parametre değişmektedir

Kompleman ilk olarak 1980 yıllarda keşfedilmiş protein yapısında moleküllerdir. Bu proteinlerin, antikor içeren normal serumda bakterilerin öldürülmesine yardımcı olduğu keşfedilmiş ve bu sebeple kompleman olarak tanımlanmıştır. Kanda inaktif olarak bulunan proteinlerinin küçük bir miktarını oluştururlar. Kompleman sisteminin aktive olması ile bir dizi ardışık enzimatik reaksiyon başlar ve bunun sonucunda da C3a, C5a gibi kemotaksisten apoptoza kadar birçok fizyolojik yanıtın oluşumunu başlatan potent anafilotoksinler oluşur. Sistemdeki proteazlar özgül proteinlere sitokinleri salgılatmak üzere ayrılırlar ve daha ileri ayrılmaları yükseltecek kaskadları başlatırlar. Bu kaskadın aktivasyonunun sonucu, hücre-öldürücü yüzey saldırıcı kompleksinin etkinleştirilmesi ve yanıtının oldukça yükseltilmesidir. Serum proteinleri, serozal proteinler ve hücre yüzey proteinlerini kapsayan yirminin üzerinde protein ve protein parçaları kompleman sistemini düzenler. Kardiyopulmoner bypass sırasında üç farklı zamanda kompleman sistemi aktive olur. Kardiyopulmoner bypass sırasında kompleman sisteminin aktif olması kanın endotel dışı koagülasyon sisteme etki ederken humoral bir yanıt oluşturmaktadır. İmmün sistemi aktive olması sonucunda ise sistemik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır.

Çalışmamıza kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan toplam 30 hasta dahil edildi. Hasta kanları kardiyopulmoner bypass olacak hastalar servise geldiğinde alınan kan, ameliyat sırasında hasta uyutulduktan sonra alınan kan, crossklemp sonrası alınan kan, pompa sonrası alınan kan, hasta serviste iken alınan kan ve hastaneye başvurmuş herhangi bir hastalığı olmayan kontrol kanı olmak üzere 6 grup oluşturuldu.

Kan örneklerinde C3 ve C4 çalışıldı. Ameliyet sırasında yani crossklemp ve pompa çıkış dönemi kompleman sisteminde preop ve postop arasında anlamlı fark bulundu. Hasta pompaya bağlı iken kompleman sistem yüksek beklenirken düşmüştür. Kompleman sistemini düşüren etkenler ameliyat sırasında hastaya verilen prime solusyonu, heparin ve anestejik ilaçlar olduğu düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner bypass ,Kompleman sistem, Kalp akciğer makinesi Heparin, İmmün Sistem, prime solusyonu



ABSTRACT
THE EFFECT OF CARDIOPULMANARY BYPASS ON COMPLEMENT SYSTEM

Mehmet DOĞAN

Cardiovascular Surgery, Master Thesis

In cardiopulmonary bypass (CPB), the patient's heart and lungs are stopped for a while, a heart-lung machine is used instead of these organs. After blood taken from patient by CPB used cannulas and tubing set it is oxygenated in the machine and then given back to the patient's circulation. During CPB blood flow from vascular endothelial system to an artificial material surface. As a result of the artificial surface in blood and metabolism many parameters are changes.

Complement are the molecular structure proteins first discovered in 1930. These proteins have been found helping to kill bacteria in normal serum which contain antibodies and therefore is defined as the complement. They constitute a small amount of inactive proteins in the blood. With the activation of the complement system an array sequential enzymatic reaction is starts and consequently from chemotaxis such as C3a, C5a to apoptosis initiate many physiological responses that forming potent anafilotoxins. Proteases in the system are separated from specific protein to release cytokines and initiate the cascade separation which increase further. As a result of this activation cascade, the activation of cell surface-fatal attack is raise and response is highly increase. Serum proteins, serosal proteins, and cell surface proteins consisting of more than twenty proteins and protein fragments regulate the complement system. During cardiopulmonary bypass the complement system is activated in different three times. During cardiopulmonary bypass when complement system is activated blood effect outside of the endothelium of coagulation system and constitutes a humoral response. As a result of the immune system to be activated systemic inflammatory response is occur.

In our study, 30 patients who undergoing cardiopulmonary bypass surgery were included. Patient blood samples separated to 6 groups; blood taken from patients undergoing cardiopulmonary bypass when comes to service, blood taken after general anesthesia during surgery, blood taken after crossklempe, blood taken after the pump, blood taken while the patient received in the service and blood taken from control without any disease and admitted to the hospital.

C3 and C4 were studied in blood samples. During the operation, cross clamp and pump outlet in the complement system, there was a significant difference between preoperative and postoperative. While The patient was connected to the pump complement system fallen but expected to be higher. The factors which reduced the complement system were premium solution administered to the patient during surgery, heparin and anesthetics drugs.

Keywords: Cardiopulmonary Bypass, The Complement System, Heart Lung Machine, Heparin, Immune System, Premium Solution



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyak cerrahinin yapılmasını olanaklı kılan kardiyopulmoner bypass sırasında kalp ve akciğer devre dışı kalmakta, bunların yerine pompa ve oksijenatörden oluşan kalp akciğer makinesi kullanılmaktadır. Cerrahi sahadan kanül ve tüp setlerle alınan kan bu cihazdan geçirilip oksijenlendirildikten sonra tekrar hastanın aort damarından sistemik dolaşıma geri verilmektedir. Bu dolaşıma *ekstrakorporeal dolaşım*, yapılan işleme de Kardiyopulmoner Bypass denilmektedir.

Ekstrakorporeal dolaşım sistemi kalp için sirkülasyonu, akciğerler içinde ventilasyonu sağlayan mekanik bir sistemdir. Fakat bu sistem tam bir insan vücudu fizyolojisinin fonksiyonlarını taşımadığından nonfizyolojiktir. Ekstrakorporeal dolaşım sisteminde bazı organlar ve bu organlara bağlı olarak bazı sistemlerin fonksiyonu bozulmaktadır. Buna rağmen tercih edilen bir yöntemdir.

Ekstrakorporeal sisteminde şu elemanlar bulunmaktadır. Venöz hat, arterial pompa hattı, arterial çıkış hattı, arterial filitre, arterial hat, aspiratörler, vent hattı, kordiotomi hatları, Quick prime hattı, gaz hattı, manifold sistem, kardiyopileji verme hattı, venöz rezarvuvar, pompa, oksijenatör, ısı değiştirici ve ultrafiltrasyon filtresi.

Ekstrakorporeal dolaşım sisteminde vücut içindeki kan hatlar aracılığıyla yerçekiminin etkisiyle burada akciğerin görevini yapan oksijenatöre, oksijenlenen kan oradanda arteriyel hatlar aracılığıyla arteriyel sisteme pompalanır. Bu sistemin altında ısıtıcı soğutucucihazı yardımı ile ısıtma ve soğutma işlemi yapılır.

Normal insan fizyolojisi ve ekstrakorporeal dolaşım sistemindeki nonfizyolojik olan durum arasında farklar vardır. Bu farklar; sistemik kan akımını (kalp debisi), input basınç dalgasını, sistemik venöz basıncını, pulmoner venöz basıncını, ilk perfüzatın hematokritini ve kimyasal birleşimini, arteriyel oksijen, karbon dioksit düzeylerini, perfüzatın , hastanın ısısını ve diğer organlarda oluşan farklılıklardır.

Kalp damar cerrahisi morbiditesi düşük, post operatif morbiditeye bakıldığında daha fazla görülen bazı komplikasyonlardan dolayı morbidite artmaktadır. Bu komplikasyonlara bakacak olursak; atrial fibrilasyon, infeksiyon, gastrointestinal disfonksiyon, karaciğer hasarı, renal bozuklular, serebrovasküler olay, kardiyak olmayan birçok nedene dayanan komplikasyonlar vardır. Cerrahide postoperatif inflamatuvar şiddetli ise birden fazla organın disfonksiyonunu devamında ölümdür. Fakat postoperatif yanıt hafif ise hastanede kalış süresi ve maliyeti arttırır.

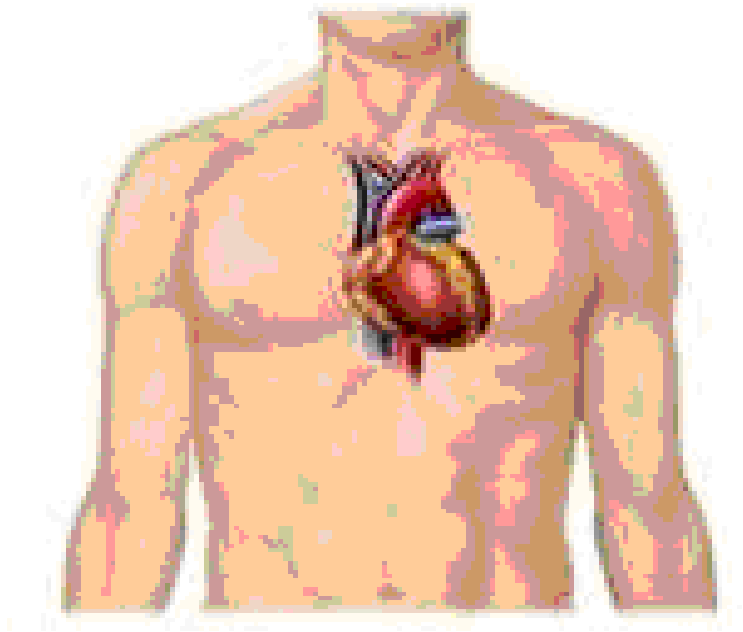
Kompleman sisteminde yer alan plazma proteinleri vücudun savunma sisteminin önemli kısmını oluştururlar. Kemoatraksiyon, opsonizasyon, aktivasyon ve hücre lizisinde önemli rol oynarlar. Bu proteinler intrasellüler alanın yanı sıra plazmada da enzim prekürsörü olarak bulunurlar. Kardiyopulmoner bypass kompleman sistemini hem klasik yoldan hem de alternatif yoldan aktive eder. Kanın ekstrakorporeal devrelerle teması ile alternatif yol (C3a, C5a), protamin antagonizasyonu ile de klasik yol (C4a, C3a) aktive olur. Dolaşıma endotoksin salınımı hem klasik hem de alternatif yolu tetikler. Aktive olan kompleman sistemi C3a ve C5a anaflatoksinleri ile bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını artırarak vasküler permeability, serbest oksijen radikallerini ve lizozomal enzimleri artırır. C3a aynı zamanda potent bir trombosit agregasyon stimülatörüdür. C5a ise nötrofilleri aktive ederek endotel hücrelerine adezyonlarını artırır. Anaflatoksinler LT-B₄, PAF, histamin prostaglandinler, tromboksanlar ve TNF- α gibi birçok mediyatörü aktive eder. Bu sayede interstisyel ödem artmış doku kanlanması ve vasküler geçirgenliğe neden olurlar. Kompleman sistem aktivasyonu ve klinik seyir arasında ilişki tam açıklanamamış olsa da birçok çalışmada postoperatif morbidite ile kompleman aktivasyonu arasında anlamlı ilişki bulunduğu belirtilmiştir (1,2,3,4,5)

Kardiyak cerrahi sırasında kullanılmakta olan kardiyopulmoner bypass cerrahi çalışmayı kolaylaştırır ve anastomoz işlemleri sırasında oluşabilecek hemodinamik komplikasyonların azaltılabilmesine olanak sağlar. Ancak, miyokardın iskemi ve infarktüstten korunmasına yönelik olarak yapılan koroner arter revaskülarizasyonu sırasında da miyokardda iskemi ve hasar oluşabilmektedir. Kardiyopulmoner bypass inflamatuvar mediyatörlerin sentez ve salınımını içeren kompleks bir inflamatuvar reaksiyonu indükler. Bu inflamatuvar yanıt postoperatif dönemde oluşabilecek miyokard disfonksiyonu, solunum yetmezliği, renal ve nörolojik bozukluklar, kanama diyatezi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği (multiple organ failure, MOF) gibi komplikasyonların nedeni olabilir(1,5,6).

2. GENEL BİLGİLER

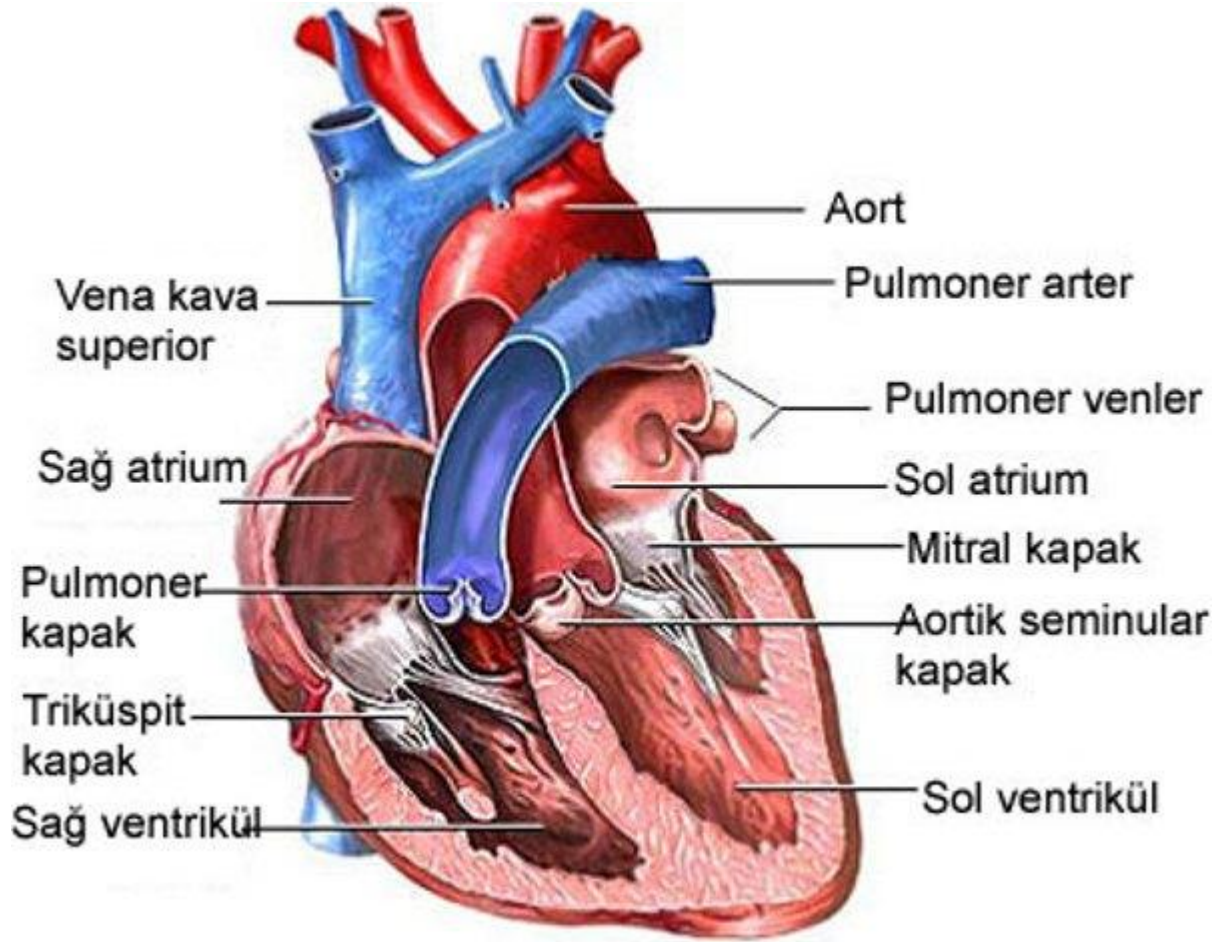
2.1. Kalbin Anatomisi

Kalp göğüs boşluğu içinde her iki akciğer arasında büyük bir alanı kapsar. Etrafı, perikard adı verilen bir zar ile sarılıdır. Kalp, iki akciğer arasında tepesi aşağıda tabanı yukarıda bir koni gibidir. Üçte biri orta çizginin sağında, üçte ikisi sol yanındadır. Genel olarak sternum arkasında eğik olarak durur. Ekseni, yukardan aşağıya, arkadan öne ve sağdan sola doğrudur (7).



Şekil 1. Kalbin göğüs içindeki pozisyonu

Kalp, vücudun tüm bölümlerine kanı gönderen dolaşım sisteminin pompasıdır. Dolaşım sistemi kalp, arter (atardamar), ven (toplardamar) ve kapillerlerden (kılcaldamarlar) oluşmuştur. Kalp ritmik kasılmalarla kanı arterlere pompalar. Pompa görevi ventriküllerindir. Vücuttan venler aracılığıyla toplanan kan alt ve üst kava veni (vena cava superior ve vena cava inferior) ile sağ atriuma, oradan da sağ ventriküle gelir. Sağ ventrikül kanı, ana pulmoner arter (akciğer atardamarı) aracılığı ile oksijenlenmesi için akciğerlere gönderir. Akciğerlerden sol atriuma gelen oksijenlenmiş kan hemen aşağıdaki sol ventriküle geçer. Kuvvetli kas yapısına sahip sol ventrikül kanı aort aracılığıyla tüm vücuda gönderir. Bu nedenle sol ventrikülün duvar kas kalınlığı sağ ventriküle oranla daha kalındır. Kalbin Kapakları: Mitral kapak, sol atriumu sol ventriküle bağlayan ve tek yönlü akımın oluşmasını sağlayan bir kapaktır. Kan kalbin gevşeme periyodunda (diastolde) sol atriümden sol ventriküle mitral kapakların açılması ile geçebilir. Kasılma periyodunda (sistolde) ise mitral kapakların kapanması ile kanın sol ventrikülden sol atriüme kaçması engellenir. Triküspit kapak, sağ atrium ile sağ ventrikül arasındaki sistem, triküspit kapak sistemidir. Kapak 3 parçadan yapılmıştır ve her bir parça üçgen şeklindedir. Bu nedenle kapağa triküspit kapak adı verilmiştir. Pulmoner kapak, sağ ventrikül ile pulmoner arter arasındaki ön, sol ve sağ olmak üzere 3 adet semilunar (yarım ay) kapakçıktan oluşur. Aort kapağın, sol ventrikülden tek yönlü kan akımına imkan sağlayan; aort ile sol ventrikülü birbirinden ayıran oluşumdur. Aort kapağı darlıkları çocukluk yaşlarda doğumsal, genç ve erişkin çağda romatizma, ileri yaşlarda da kalsifik-degeneratif tip daha sık görülür. Kalbin damarları (koroner arterler) vücudun diğer kısımlarını besleyici kanı pompalayan kalbin kendisinin de kana ihtiyacı vardır. Kalpten çıkan ana atardamar olan aortanın ilk iki dalı kalbi besleyen sağ ve sol ana koroner arterlerdir. Sol ana koroner arter iki büyük dala ayrılır. Kalbin arkasına dolanan "sirkumfleks koroner arter" ve ön yüzünde aşağı doğru ilerleyen "sol ön inen arter (LAD)" koroner arterler kalbin yüzeyine doğru ilerlerler ve daha küçük dallara ayrılırlar. Bu atardamarlardan inen kan kalbi besledikten sonra koroner toplardamar sisteminde toplanarak sağ atriüme dökülür. Kalp krizi bu damarların tıkanması sonucu olur. Damar tıkanınca; o damarın kanı ilettiği bölgelere artık besin maddeleri ve O₂ gidemeyeceği için bu bölgeler ölür ve kasılma düzeni bozulur ve kalp pompa işini iyice yapamaz. Bir damarın önemi beslediği kalp kası bölgesine bağlıdır. Tıkanan damarın önemine göre kalpte oluşan hasar az ya da çok olur(8).



Şekil 2. Kalbin Anatomisi

2.1.2. Kalbin Büyüklüğü

Kalbin büyüklüğü, yetişkin bir insanın kalbinin büyüklüğü yaklaşık olarak yumruğunun büyüklüğü ile eşdeğer sayılır. Taban tepe uzaklığı 12 cm, en geniş yerinde 8-9 cm, ön-arka çapı 6 cm' dir. Erkeklerde ağırlığı 280-340 gr., Kadında 230-280 gr. arasındadır. Bu ağırlık farkı mesleğe, spor yapıp yapmamaya göre değişir. Kalbin bölümleri; sağ atrium, sol atrium, sağ ventrikül, sol ventrikül (7).

2.1.3. Kalp zarı

2.1.3.1 . Perikard

iki tabakalı ve arasında sürtünmeyi azaltmak amaçlı az miktarda sıvı bulunan koruyucu bir tabaka ile kaplıdır. Perikard, fibröz ve seröz perikard

2.1.3.1.1. Fibröz Perikard

Dış tabaka olup sağlam, beyaz bir dokudan oluşmuş ve gevşek yapıdadır.

2.1.3.1.2. Seröz perikard

İçteki tabaka olup bu da kendi içinde pariyetal ve visseral olarak ikiye ayrılır. Pariyetal tabaka, fibröz tabakayı kaplayıp, fibröz tabakanın altında büyük damarlara doğru 2 cm kadar giderek kendi üstünde geri dönmesiyle oluşturduğu tabakada visseral tabakadır (9).

2.1.4. Kalbin duvarlar

2.1.4.1. Endokard

En içteki tabaka olup kalp odacıklarının iç yüzeyini kaplayan, bir hücre katmanlı endotel tabakasından oluşmuş, odacıklarda düzgün bir yüzey oluşmasını sağlayan tabakadır. (9).

2.1.4.2. Myokard

Kalbin kas tabakasıdır. Buradaki kas hücreleri kasılmalara izin verecek yapıda bağlantılara sahip, kas hücreleri uzun şekillidir. (9).

2.1.4.3. Epikard

Kalbin en dış tabakasıdır. Tek katlı mezotel hücre tabakası visseral perikard) olup fibroelastik membran üzerinde yer almaktadır (9).

2.1.5. Kalbin bölümleri (kalp odacıkları)

Kalbin sağ ve sol kısımları birbirinden bir duvarla (Septum) tamamen ayrılmaktadır. Kalp memelilerde 4 odacıklı ve 4 kapakçıklıdır. (Sağ atrium (Sağ Kulakçık), Sol atrium (Sol Kulakçık), Sağ Ventrikül (Sağ Karıncık), Sol Ventrikül (Sol Karıncık)). Bu odacıkları kalbin içini bölen duvarlar oluşturmuştur. Septum interatriale (Atriumlar arası bölme), septum interventriculare (Ventriküller arası bölme) ve septum atrioventriculare (Atriumlar ve

ventriküller arası bölme) ile kalp bölümlere ayrılmış dört odacık oluşturmuştur. Bu odacıklardan kalbin tepe bölümündekilere Kulakçık (Atrium), taban bölümündekilere ise Karıncık (Ventrikül) adı verilir. Bu odacıklar şunlardır;

2.1.5.1. Sağ kulakçık (Atrium dextrum) :

Kalbin basis bölümünün sağında bulunur. Sağ atriuma yukarıdan üst ana toplardamar (Vena cava superior), aşağıdan alt ana toplardamar (Vena cava inferior) açılır. Bu damarlar ile venöz kan, kalbe döner.

2.1.5.2. Sol kulakçık (Atrium sinistrum) :

Sol kulakçık kalbin arkasında, sol üst yanında yer almaktadır. Bu boşluğa, akciğerlerden oksijenlenerek dönen kanı getiren dört adet akciğer veni (Vena pulmonales) açılır. Buraya gelen kan, sol karıncığa geçer.

2.1.5.3. Sağ karıncık (Ventriculus dexter) :

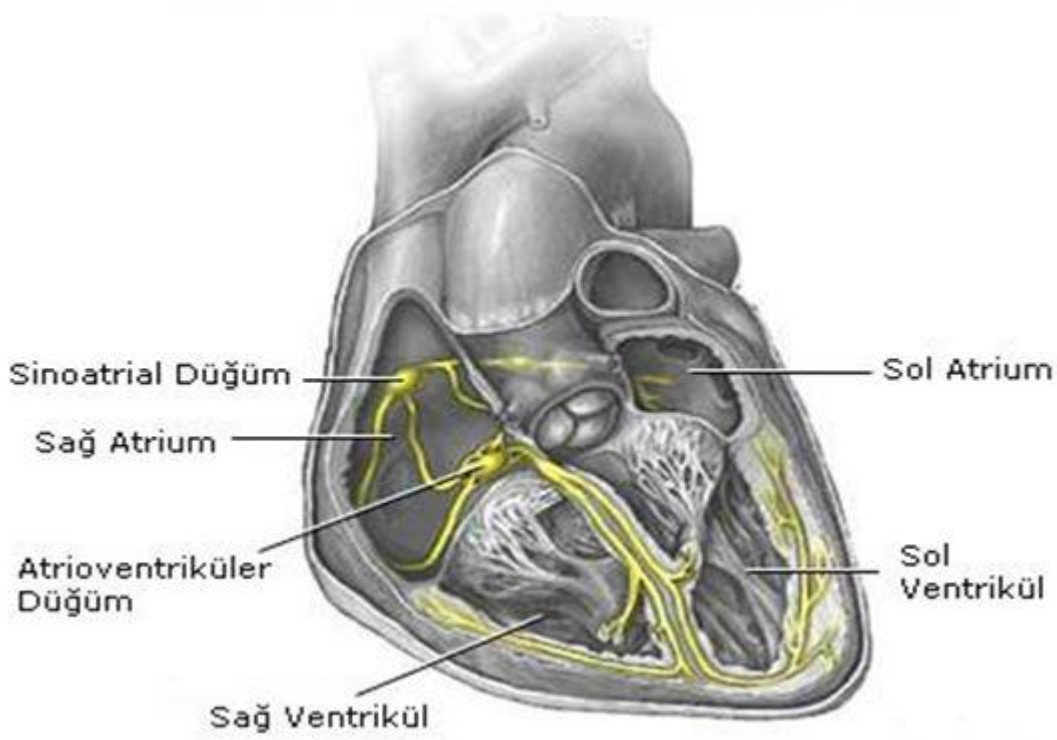
Piramit şeklinde bir boşluktur. Kalbin ön yüzünün büyük bir kısmını oluşturur. Bu boşluktan venöz kan akciğerlere pompalanmaktadır. Pompalama görevi nedeniyle duvarı kalındır. Sağ ve sol karıncıklar aynı anda kasılır. Kasılan ventrikülden (karıncıktan) kan akciğer atardamarı (Arteria pulmonalis) yolu ile akciğerlere gönderilir.

2.1.5.4. Sol karıncık (Ventriculus sinister) :

Kalbin diyafragma'ya bakan yüzünde yer alır. Apex cordis, sol karıncık tarafından meydana getirilmiştir. Sol kulakçıktan gelen arterial kan, bu boşluktan pompalanmakta ve Aortla (Aortae) vücudun en ince kapillerine kadar gönderilmektedir. Pompalama görevinden dolayı duvar yapısı diğer boşluklara göre oldukça gelişmiştir (10).

2.1.6. Kalbin İletim sistemi

Kalbin dakikada düzenli bir ritim ile belli sayıda atmasını, vücudun anlık durumlarına göre artan kan ihtiyacını karşılayacak şekilde kalbin dakikadaki atım sayısının artması veya azaltılmasını sağlayan. Ayrıca dolaşım sırasında önce kulakçıkların kasılıp bir süre sonra karıncıkların kasılmasını sağlayan, aynen bir binanın elektirik ve kablo sistemi gibi, eletiriki uyarımın çıktığı ve bu uyarımın bütün kalp hücrelerine düzenli bir şekilde iletildiği adına kalbin işletim sistemi denilen bir oluşum vardır



Şekil 3. Kalbin iletim Sistemi

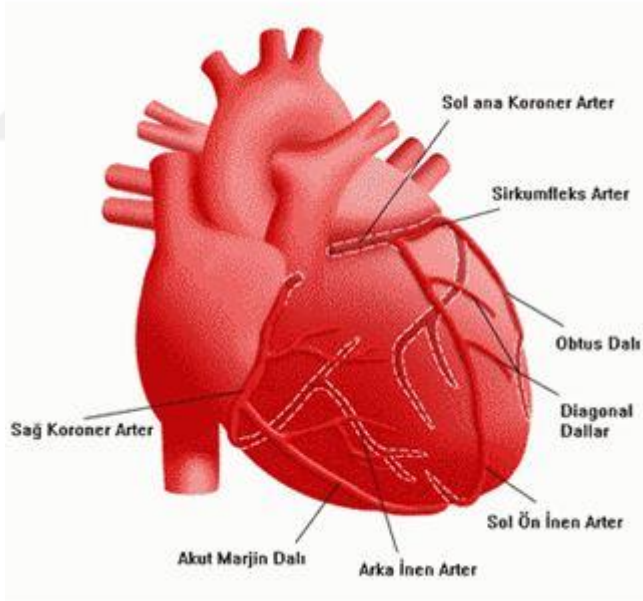
Burada kalbin ön bölümü çıkarılmış halde, sarı ile gösterilen iletim sistemini görüyoruz. Uyarı ilk olarak sinoatrial düğümünden çıkar atriumları (kulakçıklar) dolaştıktan sonra atrioventriküler düğümüne gelir ve burada biraz bekledikten sonra aşağı inerek ventrikülleri (karıncıkları) uyarır. Bir kalp atımı, kalbin sağ kulakçığının üst taraflarında bulunan ve sinoatrial (veya sinüs) düğüm adı verilen özelleşmiş bir hücre demetinden oluşan bölgenin elektriksel bir uyarı çıkarması ile başlar.

Bu bölge kalbin doğal pili olarak bilinir (pacemaker) Sinüs düğümünden çıkan bu uyarı kalbin her iki kulakçığı boyunca ve aşağıya doğru yayılır ve kulakçıklar kasılarak içlerindeki kanı karıncıklara gönderirler. Daha sonra uyarı kulakçıklar ile karıncıklar arasında bulunan başka bir özel bölgeye; atrioventriküler (AV) düğümüne gelir. Elektrik iletisi karıncıklara ulaştırılmadan önce atrioventriküler düğümde kısa bir süre bekletilir. Böylelikle kulakçıklarla karıncıklar aynı anda kasılmaz.

Kulakçıkların kasılması bittikten sonra His-Purkinje sistemi adı verilen bir elektriksel ağ ile uyarı tüm karıncıklara yayılır ve kasılarak içlerindeki kanı akciğerlere ve aort yoluyla vücuda pompalarlar. Sinüs düğümü tekrar başka bir uyarı çıkararak yeni bir döngüyü başlatır. Normalde sinüs düğümünden dakikada 60-100 civarında uyarı çıkar. Bu da kalp hızını oluşturur

2.1.7. Kalbi Besleyen Damarlar

Kalp de tıpkı diğer organlarda olduğu gibi hücrelerden oluşur ve oksijenlenmesi / kanlanması gerekir. Her ne kadar kalbin her dört odacığı kanla dolu olsa da kalp beslenmesini kendi içindeki kanla değil; aort damarından ayrılan sağ ve sol kalp atardamarlarından (koroner arterler) beslenir.



Şekil 4. Kalbi Besleyen Damarlar

2.1.7.1. Sağ koroner arter (RCA)

Kalbin arka yüzünü ve sağ ventrikülü kanlandırır. Kendisinden; akut marjin, sol ventrikül, sinüs düğümü arteri gibi dallar çıkarlar. Bazen posterior descending dalını da verir

2.1.7.1. Sol ana koroner arter

2.1.7.1.1. Sol ön inen arter (LAD)

Kalbin ön yüzünde yukarıdan aşağıya doğru uzanır. Kalbin ön yüzünü kanlandırır. Kendisinden çıkan dallar diyagonal ve septal dallar olarak adlandırılır. Kalp kasının en büyük bölümünü

sulayan damardır, Sol-ön-inen arter sol karıncığın ön yüzünü ve iki karıncık arası bölmenin ön kısmını besler dolayısıyla kalbin en önemli damarıdır. Bu damara bağlı miyokart enfarktüslerinde kalp kası hasarı daha büyük olur.

2.1.7.1.2. Sirkumfleks arter (Cx)

Atrium (kulakçık) ve ventriküllerin (karıncık) arasından dolanıp kalbin arkasına yönelen kalbin yan ve arkasını kanlandırırlar. Kendisinden çıkan yan dallara obtus adı verilir. Bazen posterior descending dalını da verir. Sağ koroner arter, sağ kulakçık ve karıncığı ve iki karıncık arası bölmenin arka kısmını besler.

Kalbi besleyen bu damarların açık kalması son derece önemlidir. Ateroskleroz dediğimiz hastalıkta bu damarlarda plak dediğimiz yapılar oluşur ve bunlar zamanla ilerleyip darlık ve tıkanıklıklara yol açarak kalp kasının beslenmesinin bozulmasına ve dolayısıyla ciddi problemlere neden olabilirler.

2.1.8. Kalp Kapakları

2.1.8.1. Triküspit kapak

Sağ kulakçık ve sağ karıncık arasında bulunur.

2.1.8.2. Pulmoner kapak

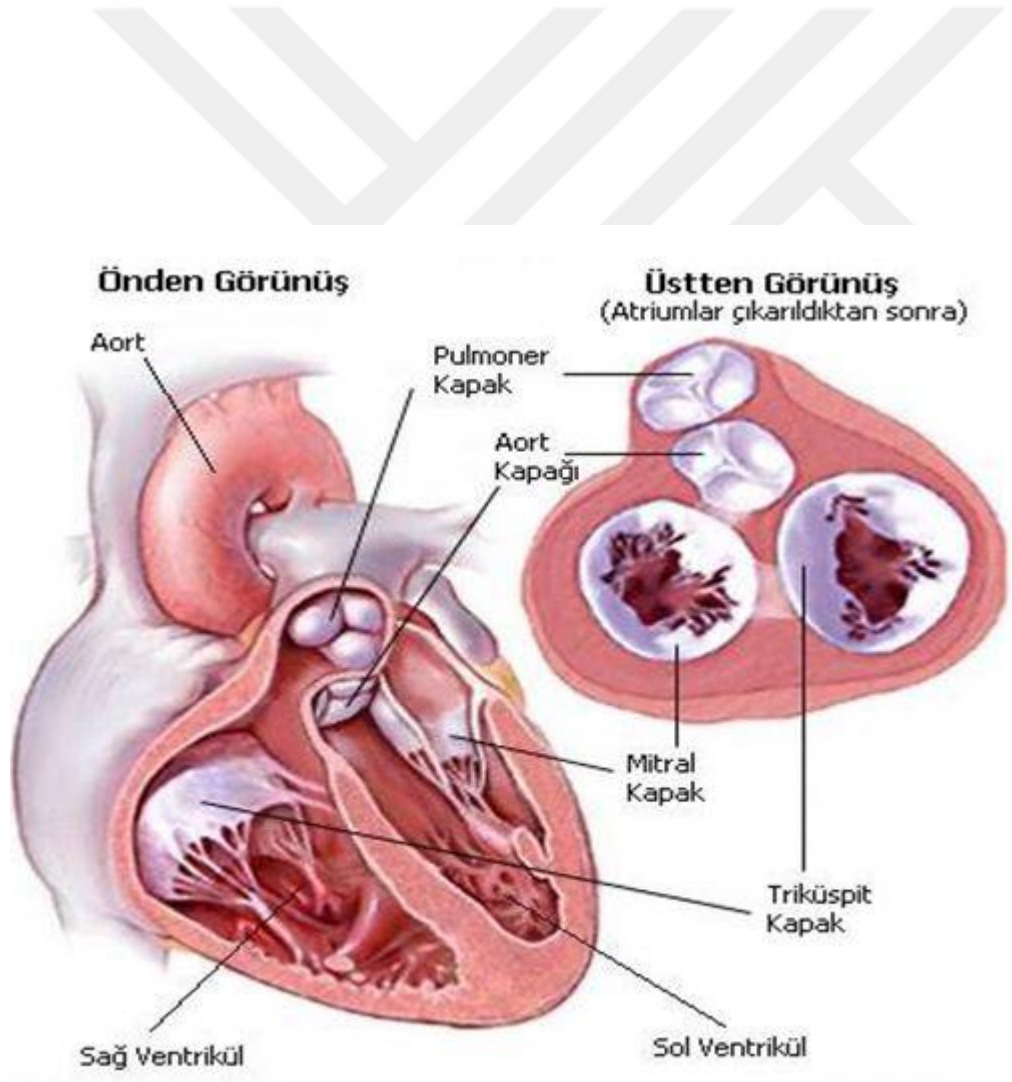
Sağ karıncık ile pulmoner arter (akciğer arteri) arasında bulunur.

2.1.8.3. Mitral kapak

Sol karıncık ve sol kulakçık arasında bulunur

2.1.8.4. Aort kapağı

Sol karıncık ile aort arasında bulunur



Şekil 5 Kalp Kapakları

2.2.Kardiyopulmoner Bypass (CPB)

2.2.1.Kardiyopulmoner Bypass Tarihçesi

Kalp tüm organlar içinde en son müdahale edilen organ olmuştur. Kalbi ruhun makinesi olarak belirten, yaşayan ve ölen en son organ olarak ifade eden Ambrose Pare'nin bu sözlerinden tam üç asır sonra bile kalbe müdahale etmek olanaksız olarak düşünülmüştür. Kalp cerrahisinin başlaması 20. Yüzyılın başlarına kadar gecikmiştir. Kalbin dokunulması gereken bir organ olduğu düşünüldüğünden, kalp hastalıklarının cerrahi tedavisi çok uzun süre hiç uygulanmamış ve kalp yaralanmalarına bile müdahale edilmemiştir (11).

Kalp cerrahisinde kalp akciğer makinesinin bulunması ve geliştirilmesi ile kardiyopulmoner bypass kullanılmaya başlanmış ve açık kalp cerrahisinin uygulanmasına olanak sağlanmıştır. Kardiyopulmoner bypass ile ilgili ilk gelişme 1916 yılında tıp fakültesi öğrencisi Jay Mclean tarafından heparinin bulunmasıyla başlamıştır. Heparinin bulunması özellikle ekstrakorporal dolaşım konusunda önemli adımlar atılmasına sebep olmuştur. İlk kez heparin ile antikogulasyonun sağlanması 1935 yılında Alexis Carrel ve Charles Lindberg'in bir kedinin tiroid bezini 18 gün boyunca perfüze edebildikleri bir cihaz geliştirmeleri ile sağlanmıştır (12).

John Gibbon, genç bir doktorken 1930 yılında masif pulmoner emboli nedeniyle ölen bir hastasından esinlenerek ekstrakorporal dolaşım konusuna ilgi duymuştur. Uzun yıllar bu konu ile ilgili çalışmalarına devam etmiş, II. Dünya Savaşı'nın araya girmesi ile çalışmalarına ara vermek zorunda kalsa da 6 Mayıs 1953'de IBM ile beraber tasarladıkları kalp akciğer makinesi yardımıyla genç bir bayan hastada atrial septal defekt onarımını CPB yardımı ile başarılı bir şekilde gerçekleştirebilmiştir. Aynı tarihlerde C. Walton Lillehei ve ark. "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

Kardiyopulmoner bypass sistemlerinde en önemli faktörlerden olan oksijenatörlerin gelişimi ise 1885 yılında geliştirilen disk oksijenatörlere kadar gitmektedir. Von Frey ve Gruber tarafından kanın bir disk etrafında döndürülerek atmosfer basıncı altında difüzyonunun sağlanması prensibine göre çalışan düzenek, oksijenatörlerin gelişimini başlatmıştır. İlk tasarlanan oksijenatörlerde dönme sırasında kan elemanları zarar görmekte ve kısa zaman

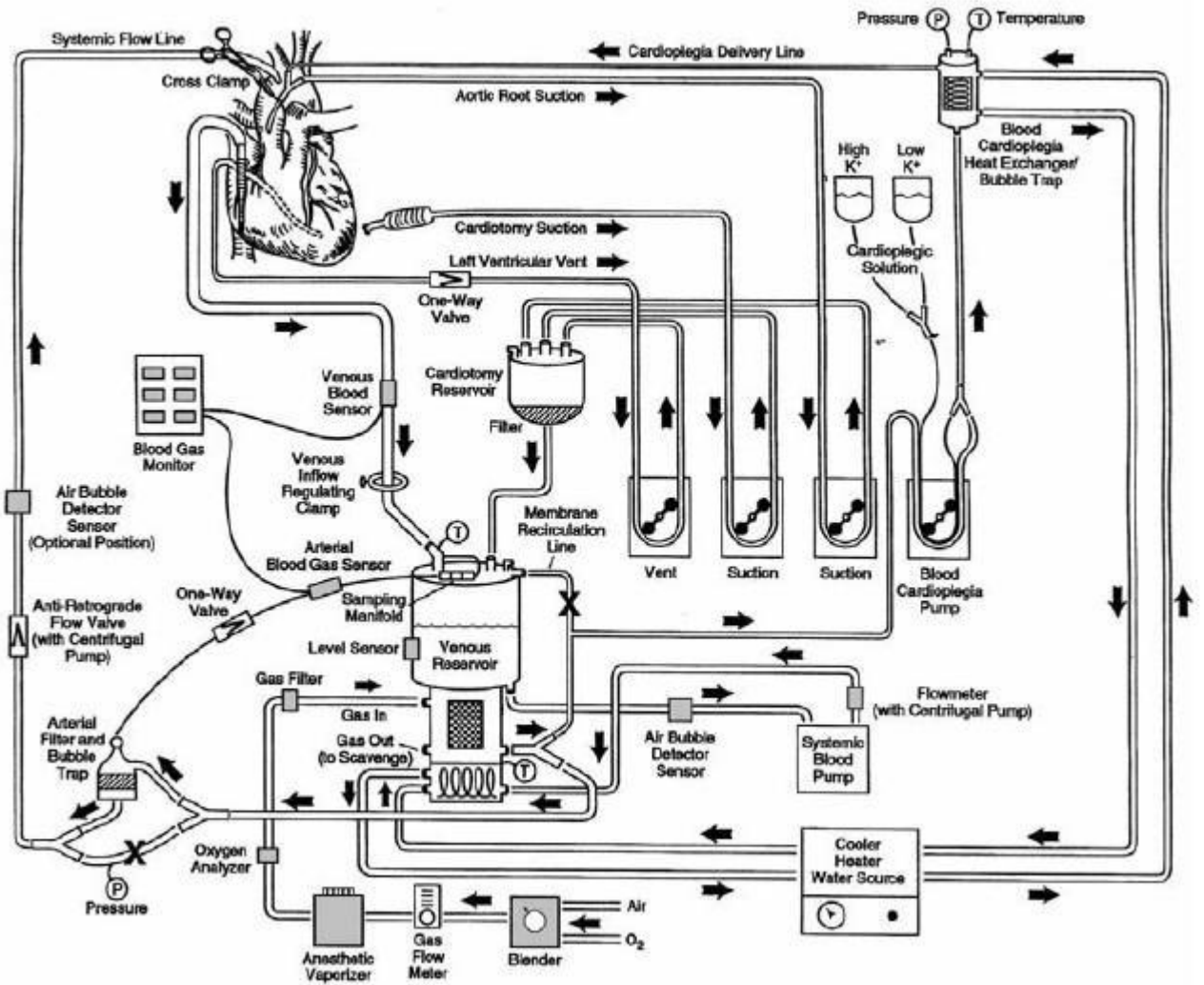
içinde oksijenatör içinde pıhtı oluşmaktaydı. Daha sonra 1920 ve 1930'lu yıllarda Brukhonenko ve John Gibbon daha uyumlu oksijenatörleri tasarlamak için çalışmışlardır.

Brukhonenko köpeklerin akciğer dokusunu kullanırken; Gibbon fiçı şeklinde, direkt olarak

kan ile gazların temas halinde olduğu bir oksijenatör kullanmıştır. Gibbon tasarladığı bu oksijenatör ile bir kediyi 25 dakika süre ile perfüze etmiştir. İlk defa 1953 yılında Gibbon'un çalışmaları kardiyopulmoner bypass operasyonuna olanak veren bir cihazın tamamlanmasıyla başarıya ulaşmıştır. Bu cihazda oksijenatör, yerleşik film tipiydi ve kan paslanmaz çelik levhalardan akarken oksijen kana difüze oluyordu. İlerleyen yıllarda kan ve havanın teması prensibi ile çalışan oksijenatörlerin zararları anlaşılmaya başlanmış ve daha az travmatik olan membran oksijenatörler geliştirilmiştir. İlk membran yapay akciğer Willem Kolff tarafından 1955 yılında geliştirilmiştir. Bu sistemlerin yeniden kullanılması için temizliğinin çok uzun sürmesi 1956 yılında ilk defa tek kullanımlık membran oksijenatörlerin geliştirilmesine neden olmuştur. İlk erken yapay akciğerlerde kısmen geçirgen olmayan homojen polyethylene veya teflon membranlar kullanılmıştır. 1960'lı yıllarda silikon lastik ve 1970'li yıllarda hollow fiber membranlar piyasaya sürülmüştür. Daha sonraki yıllarda düşük kütle dirençli mikroporlu hollow fiber membranların geliştirilmesi oksijenatör tasarımlarının kökten değişmesine neden olmuştur. Günümüzde kullandığımız oksijenatörlerde de tipik olarak ekstraluminal akım yöntemi kullanılmaktadır. Kan, gazla dolu hollow fiber bölgenin dışından akmakta ve bu sayede difüzyon sağlanmaktadır. Kısa süreli operasyonlarda tercih edilen bu sisteme karşılık uzun süreli yaşam desteği gereken durumlarda ise homojen membranların kullanıldığı oksijenatörler tercih edilmektedir (13,14).

2.2.2. Kardiyopulmoner Bypass Sisteminin Komponentleri

Kardiyopulmoner Bypass, Kalp Akciğer Makinesi olarak isimlendirilen bir cihaz tarafından gerçekleştirilir. Cihazın ana prensibi; hastadan alınan kanın bir rezervuara toplanması, oksijenize edilip bir filtreden geçirilerek tekrar hastaya geri döndürülmesidir.



Şekil 6. Kalp akciğer makinesinin kalbe bağlanma şekli.

2.2.2.1 Kanüller

2.2.2.1.1. Venöz Kanüller

Venöz kanüller genellikle sağ atriuma direkt olarak koyulan veya femoral, iliak juguler ven yoluyla sağ atriuma ulaştırılan kanüllerdir. Sağ atriuma olan venöz dönüşü perfüzyon devresine nakledeleler. Venöz kanüllerdeki kan akımı sadece yer çekimi etkisiyle gerçekleşmekte, ilave emici güç kullanılmamaktadır. Bu sebeple hastadan venöz kanüllerle alınan kan, hastadan daha alçakta bulunan rezervuara sifonaj yoluyla drene edilmektedir. Yerçekimi etkisiyle çalışan bu kanüllerin çapı arttıkça direnç azalır ve sağladıkları kan akımı artar.

2.2.2.1.2.Arteriyel Kanüller

Arteriyel kanüller genellikle asendan aortaya yerleştirilmekle birlikte alternatif kanülasyon yerleri femoral, iliak ve aksiller arterler veya desendan torasik ya da abdominal aortadır. Arteriyel kanüllerin büyüklüğü hastanın vücut yüzeyine göre hesaplanır. İnternal çapı 6-24 F arasındadır ve internal çapa göre basınç farkı değişir. Dar kanüller kullanıldığında akım, yüksek basınç farkları, türbülans ve kavitasyon yaratır.

2.2.2.1.3. Kardiyopleji Kanülleri

Kalbi diastolde durdurmak için kullanılan kardiyopleji sıvısının verilmesi için kullanılan kanüllerdir. Kalbe iki yolla verilebilir; Retrograd kardiyopleji kanülü sağ atrium yoluyla koroner sinüse yerleştirilir. Kanülün ucunda kanın geri gelmesini engellemek için şişirilen bir balon mevcuttur. Antegrad kardiyopleji kanülü ise aort içerisine yerleştirilen kısa iğne uçlu kanüllerdir. Buradan kardiyopleji aort köküne verilir.

2.2.2.2.Venöz Rezervuar

Venöz hattın ve emici sistemden gelen kan rezervuara iletilir. Böylece heparinlenmiş kan tekrar kazanılır ve kan kaybı önlenmiş olur. Venöz hattın kan yer çekimi etkisiyle rezervuara doğru akar. Venöz rezervuarların kapasitesi yaklaşık 3000-5000 cc olup sert ‘‘hard shell’’ ya da yumuşak polivinil-polikarbonat ‘‘soft shell’’ yapıdadır. Sert olanlar ile volüm ölçümü, prime eklenmesi ve venöz havanın çıkarılması daha kolaydır. Yumuşak yapıdakiler ise silikon

köpük önleyici içermediğinden masif hava emboli riskini ve kanın şekilli elemanlarının aktivasyonunu azalttığı için daha avantajlıdır. Genellikle hava embolisini önlemek için rezervuarda volüm belli bir seviyenin altına indiğinde veya arteriyel hat içinde hava saptandığında alarm veren sistemler vardır. Ama en önemli görev her koşulda perfüzyoniste düşmektedir.

2.2.2.3. Pompa

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.

2.2.2.3.1. Roller pompa

Çift başlıdır, döner başlıkları vardır. Geniş kalın bir tüpün, ana pompa odacığında sıkıştırılması ile kanın ileri doğru atılması sağlanır. Böylece kesintisiz nonpulsatil akımı sağlar. Roller pompa güvenli, ucuz ve kullanımı kolaydır. Çıkış hattında direnç olmadıkça ileri doğru olan akım etkilenmez (15,16).

2.2.2.3.2. Sentrifugal pompa

Kinetik bir pompadır. Yapay girdap prensibi ile çalışır. Elektromanyetik alanda dönen bir koni vardır. Bunun dönmesi ile oluşan merkezkaç kuvveti kanı sirküler olarak dönmeye zorlar ve ileri doğru iter.

2.2.2.3.3 .Pulsatil akım

Pulsatil akımda mikrodolaşıma ek enerji aktarımı söz konusudur. Vücut dışı dolaşım devresine ve hastaya bu enerjinin aktarımı asıl sorunu oluşturur. Bu ekstra kinetik enerji

- Eritrositlerin taşınmasına yardımcı olur,
- Kapiller perfüzyonu artırır,
- Lenfatik fonksiyona yardımcı olur,
- Hücrel metabolizmaya olumlu etkisi söz konusudur,
- Nöroendokrin yanıtın azalmasını sağlar.

Perivasküler interstisyel sıvıda pulsasyonların oluşturduğu küçük şokların oksijen ve diğer substratların difüzyonunu arttırdığı, lenfatik formasyonu artırırken böylece ödem gelişmesinin azaldığı söylenmektedir. Mikrovasküler etkilerin organ kan akımı ve oksijenizasyonunu arttırdığı varsayılmaktadır ancak henüz anlamlı fark saptayan çalışmalara rastlanmamıştır. Öte yandan pulsatil akım, daha pahalıdır, daha komplikedir, daha geniş arteriyel kanül gereksinimi

vardır, daha yüksek velosite hemolize neden olur, trombosit hasarı ve damar travması riski yüksektir.

2.2.2.4. Oksijenatör

Kardiyopulmoner Bypass sırasında kanın oksijenlenmesini sağlayan ünitelerdir. İlk yapılan oksijenatörlerde kanın oksijenasyonu kanın ince bir tabaka halinde geniş bir yüzeye yayılması ve üstüne oksijen üflenmesiyle gerçekleşmekteydi. Bunların disk, silindir ve tel kafes şeklinde tipleri vardı. Günümüzde kullanılan oksijenatörler ise iki tiptir:

2.2.2.4.1.Hava kabarcıklı (buble) oksijenatör

Bu oksijenatörlerde meydana getirilen küçük hava kabarcıkları, kan içindeki küçük hollerden geçer. Oksijen venöz kanın içine direkt verilir ve kanda binlerce küçük oksijen kabarcığı meydana gelir. Gaz değişikliği, oluşan bu her bir kabarcığın etrafındaki ince film tabakası ile elde edilir. Kabarcığın içine karbondioksit, kana ise oksijen difüze olur. Daha sonra bu kabarcıklar köpüklenmeyi önleyici bir ajan tarafından temizlenir

2.2.2.4.2. Membran oksijenatör

Günümüzde en çok kullanılan tiptir. Bu tip oksijenatörlerde direkt bir kan-gaz teması meydana gelmez, ince bir membran boyunca oksijen ve karbondioksit değişimi yapılır.Bu değişimin esas belirleyicileri oksijen ve karbondioksitin kandaki eriyirliği ve difüze olabirliği ile membrandaki parsiyel basınç farklarıdır. Gaz değişimi bu 2-5 m²,lik yapay tabakada olur. İnsan alveollerine en çok benzeyen tiptir.

2.2.2.5. Isı Değiştiriciler(Heat Exchanger)

CPB 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 (17).

Hipotermi derinliğine göre dört gruba ayrılır;

hafif (35-32°C),

orta dereceli (32-28°C),

derin (28-18°C)

çok derin (18-14°C)

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 (18).

2.2.2.6 .Emici Sistemler (suction)

Cerrahi alandaki görüşü engelleyen kanamaların toplanmasında ve sisteme dahil edilmesinde kullanılırlar. Emici gücün ve akımın sürekli ayarlanması, hava ve partiküllerin sistem dışında tutulması önemlidir. Trombosit hasarına ve kaybına sebebiyet veren en önemli faktördür. Aspire edilen kan miktarı ile hasara uğrayan trombosit miktarı orantılıdır.

2.2.2.7. Vent Sistemi

Kardiyopulmoner Bypass sırasında miyokardın gerilip iskemiye maruz kalmaması için sol kalbin drene edilmesi amacıyla yapılır. Aynı zamanda dolaşan kanla kalbin ısınması ve elektriksel aktivitenin başlaması da engellenmiş olur. Sol kalpten havanın uzaklaştırılması da yine bu sistemle yapılır. Vent sistemi asendan aort, sol atrium, pulmoner arter veya doğrudan ventriküle konulan bir kanül ile yapılır.

2.2.2.8 .Filtreler

Ekstrakorporal dolaşımında 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 .(19) 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 (20).

2.2.2.9. Ultrafiltratörler/ Hemofiltrasyon

Utrafiltratörler 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(21).

2.2.2.10. Kardiyopleji Sistemi

Antegrad ve Retrograd olmak üzere iki yolla verilebilir. Pompadan soğuk (+4 °C) izotermik ve sıcak olarak verilebilir.

2.2.2.11. Tüp set ve konnektörler

Önceden hazırlanmış disposable hatlar ve konektörler kullanılmaktadır. Polivinil hatlar ve yivli polikarbonat konektörlerle birbirine bağlanır (22).

2.2.2.12. Perfüzyon Güvenliğini Arttırıcı Cihazlar

Venöz rezervuardaki düşük seviye dedektörü

Arteriyel hattaki hava dedektörü ve alarmları

Arteriyel filtre/hava yakalayıcı

Otomatik veri toplama sistemleri

Arteriyel basınç monitörü

Kan gazı, hemotorit ve elektrolitler devamlı monitörize edilebilir(23).

2.2.3. Kardiyopulmoner Bypassa Kullanılan Prime Solüsyonları

Ekstrakorporal dolaşım de hemodilüsyonda kullanılan solüsyonlardır. Ekstrakorporal dolaşım başladığı ilk yıllarda kalp akciğer makinasında ekstrakorporal dolaşımı primen sağlamak için heparinize tam kan verilmekteydi. Hemodilüsyon kanın uygun bir sıvı ile sulandırılması işlemidir. Hemodülüsyon miktarı hemotorit seviyesine göre ayarlanır. Hastaya verilen diğer sıvılar ve hastanın idrar çıkışı hemodilüsyonu etkiler. Verilen sıvıların ozmolariteside önemli bir etkiye sahiptir (24).

Kristalloid solüsyonların pulmoner ödem oluşturduğu düşünülürken homolog kan kullanımının ise bazı problemlere yol açmıştır. Bypassın erken dönemlerinde arteriyel kan basıncında ve venöz dönüşte azalma görülmüştür. (25,26). Portal hipertansiyon, karaciğer göllenmesi iç organların dolaşımında bozukluk şeklinde seyretmiştir(27). Pulmoner göllenme böbrek yetmezliği ve koagülasyon bozuklukları birbirini takip ederken metabolik asidoza zemin hazırlanmıştır(28).

2.2.3.1 Kristalloid Solüsyonlar

Nomal insan plazmasına en yakın elektrolit içeriğine sahip solüsyonlardır. %5 Dekstroz sudaki solüsyonu dengeli kristolloid solüsyonlar: pH değeri ve elektrolitleri normal insan plazmasına daha yakındır.

-Mannitol

2.2.3.2 Kolloid Solüsyonlar

Kolloidler yüksek molekül ağırlığına sahiptirler.

- Albumin
- Jelatinler
- Hidroksietilstraç(HES)

Kristalloid solüsyoların kolloid solüsyonlardan avantajı

- Ucuzdur
- Kolay temin edilir
- Böbrekler daha iyi tolere eder
- Alerji riski yoktur
- Yan etkisi yoktur

2.2.4. Antikoagülasyon

Ekstrakorporal dolaşım kanın yabancı yüzeylere teması ile ve dolaşım devrelerinde pıhtılaşma olmaması gerekir. Heparinin keşfedilmesi ile antikoagülasyon yapılarak kalp damar cerrahi yeni bir döneme başlamıştır. Kanülasyondan önce bypass'a geçilmeden yeterli antikoagülasyon yapılması şarttır. Koagülasyonu ve pompada pıhtı oluşumunu önlemek amacıyla CPB başlamadan önce antikoagülasyon sağlanmalıdır. Yetersiz antikoagülasyonun belirtisi kanülasyon sırasında kanüllerde, oksijenatör de trombus oluşumu, cerrahi girişim sonunda

damar içi pıhtılaşmadır(29).

Ekstrakorporal dolaşım (EKD) sırasında cerrahi sahadan aspire edilen ve dokulara temas etmiş kanda plazma proteinlerinin varlığı, hipotermi, hemodilüsyonun varlığı pıhtılaşma üzerinde etki eder. EKD sırasında antikoagülasyon sağlansa bile bu saydığımız nedenlerden dolayı pıhtılaşma sistemi aktive olabilir.

Heparinin 1916 yılında JayMcLean tarafından bulunmuştur. Heparin polisakkarit olan Glikoz amino glikandan oluşmaktadır. Heparin etkisini AT-III'e bağlanarak gösterir. Genellikle aortaya kanülasyon amacıyla pursestring süturları sırasında 300-400 ünite/kg heparin verilir. Heparin anestezi tarafından verilecekse mutlaka bir santral hattan verilmeli ve 3-5 dk sonra ACT ölçümlü yapılmalı. Antikoagülasyon takibi, ACT ölçümüyle yapılır. 450 sn ve üzerinde değilse pompaya girilemez. ACT her 30-45 dakikada bir tekrarlanmalı yetersiz antikoagülasyon da ek doz heparin (100 ü/Kg) uygulanmalıdır.

2.2.5. Kardiyopleji

Kalbin sıcaklığı 28°C'nin altına indiğinde sıklıkla ventriküler fibrilasyon oluşur. Fibrilasyon, yüksek enerjili fosfatları hızla tüketeceğinden ve miyokardın korunmasını tehlikeye sokacağından fibrilasyon oluştuğunda hızla kardiyopleji oluşturulmalıdır. Miyokardın elektriksel aktivitesini durdurmakta en yaygın olarak kullanılan yöntem, potasyumdan zengin kan veya kristaloid kullanılmasıdır. Kardiyoplejik solüsyon perfüzyonist tarafından roller pompa kullanılarak da verilebilir veya anestezi tarafından basınçla verilebilir(30).

Kardiyopleji, aortik kanülün proksimalinden aortun klempe edilmesinden sonra krosklempe ile aort kapağı arasında kalan aortaya batırılan ufak bir kanül ile kardiyopleji solüsyonunun infüze edilmesi ile sağlanır. Alternatif olarak aorta açılıp koroner ağzlarından doğrudan uygulanması da mümkündür. Aorta koroner bypass cerrahisi sırasında kardiyopleji solüsyonu, distal anastomozun tamamlanmasını takiben greft yoluyla da verilebilir. Ciddi koroner obstrüksiyon varlığında koroner sinüse yerleştirilen bir kateter yardımıyla retrograd kardiyopleji de uygulanabilir. Kardiyopleji uygulamasının ardından ekstrasellüler K⁺ konsantrasyonunda oluşan artış, transmembran potansiyeli azaltır (daha negatif yapar). Bu da depolarizasyon sırasına normal Na⁺ akışını bozar, yükselme hızını, amplitüdünü ve peş peşe gelen aksiyon potansiyellerinin iletimini azaltır. Sonuçta, sodyum kanalları tamamen inaktive olur. Aksiyon potansiyelleri kaybolur ve kalp diyastolde durur. Kardiyoplejinin süratle yıkanması ve miyokardın ısınması nedeniyle soğuk kardiyoplejinin genellikle 20-30 dk'da bir yinelenmesi gerekir. Bu yıkanma; nonkolateral koroner kan akımının (interkostal arterlerin dallarından kanlanan perikardiyal damarlardan) sürmesine bağlıdır. Ayrıca yineleyen kardiyoplejik dozları anaerobik metabolizmayı inhibe edip aşırı metabolit yapımını önleyerek miyokardın korunmasına yardımcı olur. Desendan aortadaki daha sıcakkana temas ettiği için posterior ventriküler duvarın korunması daha zor olur.

Tablo 1. Klasik bir kardiyoplejik solüsyonun içeriği

K +	20-40 mEq/L
Na+	110-120 mEq/L
Cl -	110-120 mEq/L
Ca ⁺⁺	0,7 mEq/L
Mg ⁺⁺	15 mEq/L
Glikoz	28 mmol/L
HCO ₃	27 mmol/

Solüsyonun kompozisyonu klinikten kliniğe değişmekte ise de esansiyel elementler genellikle benzerdir. K⁺ konsantrasyonu 50 mEq/L'nin altında tutulur, aksi takdirde miyokardın enerji gereksiniminde paradoksal bir artışa ve K⁺ akümülyasyonuna neden olunabilir. İskemi, intrasellüler Na⁺ içeriğini arttırdığından kardiyoplejideki Na⁺ miktarı, plazmadakinden düşük tutulur. Sellüler bütünlüğün korunması için bir miktar Ca⁺⁺'nin hücre içine aşırı miktarda girişini engellemek için de Mg⁺⁺ gereklidir. Asit metabolitlerin aşırı yapımını engellemek için bir baz (sıklıkla bikarbonat) kullanılır. Alkalik perfüzyatların daha iyi miyokardiyal koruma sağladıkları da bildirilmiştir. Alternatif olarak histidin ve trometamin kullanılabilir. Diğer komponentler; sellüler ödem kontrol etmek amacıyla hipertonic bir ajan (mannitol), membran stabilize edici etkisi nedeniyle glukokortikoidler, prostasiklin (antiplatelet etkisi için) ve Ca-kanal blokerleri veya beta-adrenerjik blokerler (metabolik gereksinimi düşürmek için) olabilir. Enerji substratı olarak glikoz, glutamat veya aspartat kullanılabilir. Taşıyıcı olacak kristaloid mi yoksa kan mı kullanılmalı sorusunun yanıtı açık değildir. En azından bazı yüksek riskli hastalarda kan ile daha iyi sonuçlar alındığına dair veriler bulunmaktadır. Oksijenlenmiş kanın taşıyıcı olarak kullanılması kristaloidlere kıyasla oksijen fazlalığı olması nedeniyle yararlı olabilir. Ciddi obstrüksiyonun olduğu alanlara (ki bunlar en çok ihtiyaç duyan alanlardır.) kardiyoplejik ulaşamayacağından bazı cerrahlar, kardiyoplejiyi koroner sinüs yoluyla retrograd da uygulamaktadırlar. Aşırı K⁺, bypassın sonunda elektriksel aktivitenin başlamaması, AV ileti bloğu, zayıf kontraktile ile sonuçlanabilir. Persistan sistemik hiperkalemi oluşabilir. Ca⁺⁺ uygulaması bunu kısmen dengeleyebilirse de aşırı Ca⁺⁺

da miyokard hasarı oluşturabilir. Kalpten kardiyoplejik temizlendikçe genellikle miyokard performans düzelir.

2.2.5.1.Kardiyopleji Çeşitleri

Soğuk kristaloid kardiyopleji: orta hipotermide verilir.

Hipotermik kan kardiyoplejisi

Normotermik kan kardiyoplejisi

Ilık kan kardiyoplejisi

Sıcak (hoot shoot) kardiyopleji

2.2.5.2.Kardiyopleji Uygulanma Yolları

2.2.5.2.1. Antegrad Kardiyopleji Uygulanma Yolu

Kardiyopleji asendan aorta ve koroner ostimuluslardan uygulanır.

2.2.5.2.2 .Retrograd Kardiyopleji Uygulanma Yolu

Venöz kanülasyondan sonra koroner sinusa retrograd kanül yerleştirilir

2.2.6.Ventilasyon

Yeterli pompa akımı sağlanana ve kalbin kanı ejekte etmesi durana kadar ventilasyon sürdürülür. Full CPB'ın sağlanmasından kısa bir süre sonra sol ventrikülün enjekte ettiği volüm, çok düşük bir seviyeye iner. Ventilasyonun bu dönemden önce sonlandırılması, pulmoner kan akımının devam ediyor olması nedeniyle sağdan sola şanta ve hipoksemiye neden olabilir. Bazı merkezlerde, ventilasyon durdurulur, postoperatif pulmoner komplikasyonları azaltmak amacı ile ufak bir PEEP (5 cmH₂O) ve düşük bir oksijen akımı sürdürülür. Bazı merkezlerde ise tüm gaz akımı durdurulur veya sadece düşük bir gaz akımı (1-2 L/dk) sürdürülür. Kalp tekrar kan ejekte etmeye başladığında ise ventilasyon yeniden başlatılır

2.2.7. Solunum Gazlarının Kontrolü

Kardiyopulmoner Bypass süresince sık aralıklar ile kan gazları kontrol edilmeli, oksijenasyon ve ventilasyonun yeterliliği sağlanmalıdır. Asit-baz dengesi ve elektrolitler de sık aralıklar ile olarak ölçülmelidir. Hipotermik CPB sırasında arteryel karbondioksit basıncına göre düzeltilip düzeltilmemesi gerektiğine dair tartışmalar sürmektedir. Tartışmanın kaynağı, hipotermi ile

birlikte gaz eriyirliğinin artıyor olmasıdır. Sonuç olarak, total gaz içeriği (kapalı bir sistemde) değişmemekle birlikte, kanın sıcaklığı düştükçe gazın parsiyel basıncı da azalmaktadır. Problem, arteryel CO₂ basıncı yönünden çok önemlidir. Çünkü PaCO₂ , arteryel pH ve serebral kan akımını belirlemektedir. Plazma bikarbonat konsantrasyonu değişmediğinden arteryel CO₂ basıncındaki herhangi bir azalma pH'yı arttırır ve kanı daha alkalik yapar. 37°C de pH'sı 7.40, PaCO₂ 'i 40 mmHg olan kan, 25°C'ye soğutulduğunda PCO₂ değeri 23 mmHg'ye düşerken pH'sı 7.60'a yükselir. Normalde hastanın ısısı dikkate alınmaksızın alınan kan örneği, ölçüm yapılmadan önce kan gazı analizörü tarafından 37°C'ye kadar ısıtılır. Bu yöntem "alfa-stat" yöntemi olarak anılır. Eğer temperatüre göre düzeltilmiş bir okuma yapılacak ise cihaz, hastanın sıcaklığındaki gaz basıncı ve pH'yi değerlendirmek için bir tablo kullanır. Gaz basınçlarının temperatüre göre düzeltilmesi ve hipotermi sırasında PO₂ 'nın 40 mmHg, pH'nın da 7,40'ta tutulması için çaba sarfedilmesine "pH-stat" düzenlemesi denilir. Bu tür bir düzenlemede hipotermik CPB sırasında oksijenatöre giren gaz akımına sıklıkla CO₂ ilave edilir. Böylece total kan CO₂ içeriği artar. Bu koşullarda serebral kan akımının oksijen tüketiminden ziyade CO₂ basıncı ve ortalama arter basıncına bağlı olduğu bildirilmiştir. Hipotermi sırasında gaz basınçlarında temperatüre göre düzeltme yapılmaması yöntemi (alfa-stat) giderek daha sık kullanılmaktadır. Bu yaklaşımın temeli, hipotermi durumunda da normal protein fonksiyonunun, normal intrasellüler elektro nötraliteye (protein yüklerinin dengesine) bağlı olduğudur. Fizyolojik pH'da, bu yükler başlıca histidinin imidazol halkası üzerindedir. Ayrıca, temperatür azaldıkça Kw (suda çözünme katsayısı) da azalmaktadır. Bu nedenle düşük temperatürlerde, aköz solüsyonların elektro-nötralitesi, [H⁺]=[OH⁻] olduğunda daha düşük [H⁺] ve daha yüksek bir pH'ya karşı gelir. Bu nedenle hipotermik koşullarda “alkaloz” [OH⁻]>[H⁺] olmasını gerektirmez sadece H⁺ konsantrasyonunda azalmayı yansıtır. Hipotermik CPB'ta a stat yönteminin kullanılması, kanın total CO₂ içeriği ve elektro nötralitesi değişmediğinden, oksijenatöre CO₂ ilavesi gerekliliğini ortadan kaldırır. pH stat yönteminin aksine a stat yöntemi ile serebral kan akımı oto regülasyonunun ve miyokardiyal korunmanın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Teorik ve gözleme dayanan farklılıklara rağmen iki yöntemin hastanın prognozunu farklı yönde etkilediklerine dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

2.2.8. Ekstrakorporal Dolaşım Sırasında Anestezi

EKD sırasında vücut hemostazında değişikliğe neden olan faktörler vardır. Bunlar;

- Hemodilüsyon
- Hipotermi
- Dolaşım
- Asit-baz dengesi
- Birikim (sekestrasyon)

Hipotermimin kendisi genellikle anesteziktir. Hastada hipertansiyon gelişebilir. Kas gevşeticilerin etkisi azalmışa hasta kımıldayabilir. Bu durumda ek dazlar yapılır. . Oksijenatöre volatil anestezi ajan (izofluran) eklenebilir. Bypass eğer sonlandırılıyorsa önce inhalasyon anestezisi kesilir. Ek dozda opioid veya benzodiazepinler eklenebilir.(31,32,33,34)

2.3 Kardiyopulmoner Bypass'ın Sonlandırılması

Kardiyopulmoner Bypass'ın sonlandırılması için bazı işlemlerin yapılmış, bazı koşulların yerine getirilmiş olması gerekir

- yeniden ısınma tamamlanmış olmalıdır
- kalpten ve bypass greftlerinden hava çıkarılmış olmalıdır,
- aortik kros klemp kaldırılmış olmalıdır
- akciğerlerin ventilasyonu başlatılmış olmalıdır.

Cerrahın yeniden ısınmanın ne zaman başlatılacağına ilişkin kararı önemlidir; buna geç karar vermesi durumunda yeniden ısınmanın tamamlanması uzayacak, erken karar vermesi durumunda ise hipotermimin koruyucu etkisi erken sonlanacaktır. Hızlı bir yeniden ısınma; iyi perfüze olan organlar ile periferik vazokonstrikte organlar arasında sıklıkla büyük sıcaklık gradiyentine neden olur, bu da daha sonra dengelenmeye bağlı olarak santral sıcaklığın yeniden düşmesi ile sonuçlanır. Bu sırada bir vazodilatör ilacın (nitroprussid veya nitrogliserin) kullanılması, yeniden

ısınmayı daha hızlı ve homojen yaparak büyük sıcaklık gradiyentlerini azaltır. Ayrıca, yeniden ısınmanın hızlı olması kan akımındaki gazların eriyirliğini azaltacağından hava kabarcıklarının oluşmasına neden olabilecektir. Yeniden ısınma döneminde kalpte fibrilasyon gelişirse, hemen defibrile edilmelidir. Akciğerlerin inflasyonu, sol kalbe kan dönüşünü sağlayarak pulmoner damarlarda sıkışan havanın da çıkarılmasını kolaylaştırır. Transözofageal ekokardiyografi, intrakardiyak havanın tespitinde yararlı olur. Akciğerlerin yeniden

şişirilebilmesi, normal hava yolu basınçlarının üzerine çıkılmasını gerektirir. Bu durum bazen internal mamariyan arter greftini rahatsız edebilir.

2.3.1.Kardiyopulmoner Bypass Sonrası Dönem

Bypass sonrası dönemde; kanama kontrolü yapılır. Antikoagülasyon sonlandırılır ve göğüs kapatılır. Kanamanın, özellikle kalbin posterior yüzünden gelen kanamanın kontrolü kalbin kaldırılmasını gerektiğinden ciddi hipotansiyon nedeni olabilir. Operatör, hipotansiyonun ciddiyeti ve süresi hakkında yapılmalıdır. Önce atriyal kanüller çıkarılır, aortik kanül ise pompada kalan kanın hızla verilmesine olanak sağlamak için bir süre daha yerinde bırakılır. Pek çok olguda bypassın sonlandırılmasının ardından ilave kan replasmanı gerekli olur. Kan kolloid ve kristaloid uygulaması, dalış basınçları ve bypass sonrası Hct değerlerine göre yönlendirilir. % 27-30 civarında bir Hct'e ulaşılması uygun olur. CPB rezervuarında kalan kan, aortik kanül (eğer hala yerinde ise), bir sell-saver cihazı veya intravenöz olarak hastaya verilebilir. Sık ventriküler ektopiler, lidokain veya prokainamid ile tedavi edilmelidir. Bu sırada görülecek ventriküler fibrilasyona dönüşebilir.

2.3.1.1.Antikoagülasyonun Sonlandırılması

Hemostazın yeterli olduğuna karar verildiğinde hasta da stabil ise, protamin ile heparinin etkisi geri döndürülür. Genellikle her 100 ü heparin için 1-1.3 mg protamin uygulanır. Protaminin yeterliliği, ACT tayini ile kontrol edilmelidir. 50 100 mg ilave protamin bazan gerekebilir. Aşırı dozda verildiğinde protamin'in kendisinin de antikoagulan özelliği (heparinin 1/100'ü kadar) vardır. Protamin uygulaması, allerjik veya idiyosenkrazik reaksiyonlara bağlı gibi görülen çeşitli hemodinamik problemlere neden olabilir. Yavaş uygulandığında genellikle bu etkiler minimal iken bazan akut sistemik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon ve anlamlı pulmoner hipertansiyon oluşabilir. Protamin içeren insülin kullanan diyabetiklerde protamin uygulaması ile allerjik reaksiyonların oluşma riski artar (35).

Bypassı takiben ısrar eden kanamalar genellikle uzun sürmüş (> 2 saat) bypasstan sonra görülür ve multifaktöryeldir. Kanayan sahaların yetersiz cerrahi kontrolü, heparinin yetersiz antagonizması, reheparinizasyon, trombositopeni, platelet disfonksiyonu, atlanmış preoperatif hemostatik defektler, ya da yeni oluşan defektler sorumlu olabilir. Protamin uygulamasından sonra ACT, kontrol değerine dönmeli, gerekiyorsa ilave protamin yapılmalıdır. Heparin etkisi yeterli olarak geri döndürüldükten sonra bile reheparinizasyon- (heparin rebound) gelişebilir. Bu durum, heparinin protaminden ayrılıp yeniden periferik kompartmana ya da periferde bağlı bulunan heparinin santral kompartmana dönüşü ile oluşabilir. Yeterli cerrahi hemostaza ve normal bir ACT değerine rağmen sızıntılar devam ediyorsa, trombositopeni veya trombosit

fonksiyon bozukluğu düşünölmelidir. Her ikisi de CPB'in bir komplikasyonudur. Trombosit sayısını, 40.000, 60.000 /µL üzerine çıkarmak amacıyla trombosit infüzyonu gerekli olabilir. Kalitatif trombosit defektlerini düzeltmek amacıyla desmopressin (DDAVP) kullanılabilirse de etkinliğine ilişkin araştırmalar henüz yeterli sayıda değildir. Nadiren dissemine intravasküler koagülopati ve fibrinoliz ile karşılaşılabilir. Tanı; fibrinojen, PT ve PTT seviyesinin tayini ile konulur. Bu olgularda, taze donmuş plazma veya kriyopresipitat kullanılabilir. Aminokaproik asit, aprotinin veya traneksamik asit de bazı olgularda elektif olabilir.

2.4.Kardiyopulmoner Bypassın Hasar Etkileri

Kardiyopulmoner Bypass modern tıbbın harikalarından biridir CPB yapılan hastalarda bir dereceye kadar zarar oluşmaktadır. Ayrıca bypass süresi uzadıkça zarar ortaya çıkma ihtimali de artmaktadır (36). 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. Perfüzyonistın 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 postperfüzyon sendromu adını alır ve az yada çok akciğer disfonksiyonu klinik bulgularını içerir. Renal disfonksiyon, anormal kanama diyatezi, enfeksiyona meyil interstisyel sıvı artışı ve lökositoz, ateş, vazokondriksiyon ve hemoliz görülebilir. Ayrıca oksidatif stres adlı kimyasal işlemlerle genetik materyal DNA hasara uğratılarak hücre ölümünü artırılmaktadır.. Yapılan bazı araştırmalar sonucunda bu etkilerin incelenen temel mekanizmalar olmadan da var olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak hem önleme hem de tedavi ampirik kalmaktadır.

2.4.1.Kanın Anormal Olaylarla Karşılaşması

Kardiyopulmoner bypass sırasında kan üzerindeki nonbiyolojik etkiler endotelial olmayan yüzeylerde temasta olmak, shear stresine maruz kalmak, kabarcık, fibrin partikülleri ve platelet agregatları gibi anormal maddelerle temas etmektir. Diğer bir etki ise temas yüzeyi artıkça nonendotelial yüzeye değen kan miktarındaki hasarın artmasıdır. Böylece en hassas yüzey, büyük bir kan miktarının gaz değişimine verildiği oksijenlenme yüzeyidir. Kabarcık, disk, screen oksijenatörde non biyolojik yüzey gazdır. Membran oksijenatörlerde yüzey genellikle membrandır. Ancak yapılan çalışmalar; hava mikrokabarcıklarının zar yüzeyine yapışma eğiliminde olduğunu ve non biyolojik yüzeyin düşünöldüğünden daha karmaşık bulunduğunu göstermiştir. Diğerleri ısı değiştiricisinin biyolojik olmayan yüzeyleri, çeşitli köpük alıcı, kabarcık alıcı ve filtre aygıtlarıdır. Kanın rezervuarlardaki, tüpler ve kanüllerdeki yüzeyi

ufaktır ve daha az kritik olarak değerlendirilir. Nonbiyolojik yüzeylerin "plateletler" doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Böylece, plateletler embolize olur, platelet sayıları azalabilir ve yapışma ve agregat özelliklerinde aynı anda azalma meydana gelir. Kanın biyolojik olmayan yüzeylere maruz kalması, beyaz kan hücreleri üzerinde birtakım etkilere sahiptir. fakat kesilme stresi en önemli etkidir. "Taşıyıcı proteinler" kanın nonbiyolojik yüzeylere temas etmesiyle hasara uğrar. Taşıyıcı gammaglobülinler yabancı yüzeylerde özellikle kan-gaz değişim yüzeyinde denatüre olur (37).

2.4.2. Kompleman Aktivasyonu

Vücudun immünolojik hasara, enfeksiyonlara ve travmaya yanıtının temelini oluşturan etkilerden birisi dolaşımdaki glikoproteinlerdir. Kompleman aktivasyonunda iki yol vardır. Klasik yol, genelde antijen-antikor interaksyonu ile başlar, diğer yol olan properdin yolu kanın yabancı yüzeylere teması ile başlar. Kompleman şelalesi bir kez aktive olunca güçlü "anafilatoksinlerin" üretimiyle sonuçlanır. Bunlar C3a, C4a ve C5a olarak adlandırılır ve damar geçirgenliğini artırır, düz kas kontraksiyonuna neden olur, beyaz hücre kemotaksisine aracılık eder, beyaz kan hücreleriyle agregasyonu ve enzim salınımını kolaylaştırır (30). Kompleman aktivasyonu CPB'siz ameliyatlarda da görülmekle birlikte, aktivasyonun boyutu CPB ile olduğundan çok daha azdır (30,38,39) Sonuçta; Kompleman aktivasyonu, bazofil ve mast hücre uyarımı kapiller permeabiliteyi artırarak vazodilatasyona neden olur (36,40).

2.4.3. Serbest Oksijen Radikalleri

Oksijenden türeyen radikaller; krosklampli iskemik dönemde ve reperfüzyonun erken dönemlerinde oluşan oksijenin değişikliğe uğramış molekülleridir. Reperfüzyon safhası tam krosklempin kaldırıldığı ve kalbe yeniden kan akımının başladığı zamandır. Oluşan kimyasal reaksiyon oksijen molekülünün dış yörüngesine tek bir elektronun eklenmiş olmasıdır. Sonuçta oluşan serbest oksijen radikalleri birçok şekilde zararlı etkiye sebep olurlar. Bu radikallerin hücre membranında ve miyokarda hasar yaptıkları gösterilmiştir. Bu radikallerin sonucu olarak kalpte birçok zararlı etkilerinin olduğu ortaya çıkmaktadır. Etkiler arasında aritmiler de görülmektedir.

Kardiopleji solüsyonunun düzenlenmesindeki amaçlardan biri de radikalleri zararsız hale getirecek koruyucuları yapmaktır. Mevcut koruyucuların sonuçları koruyucu etkilerine göre değerlendirilir. Yine de birçok araştırmacı kardioplejiye SOD (Süperoksit Dismutaz), MPG, katalaz, allopurinol veya oksipurinor, gibi koruyucuların eklenmesinin yararlı olacağını düşünmektedirler.

2.5. Kardiyopulmoner Bypassa Etkilenen Organlar

2.5.1 Akciğerler

Akciğerlerde oluşan hasar CPB'nin en sık hasarıdır. Cerrahi insizyona bağlı olarak göğüs duvarının bütünlüğü ve mekaniği bozulmaktadır. Solunum membranlarının kalınlığı sadece 6 mikrondur. Akciğerlerin bypass yapılmasındaki etki kendisini anormal fizyolojik koşullarla karşı karşıya bırakmaktadır. Pompa süresi uzadıkça akciğerde bozukluk olma ihtimali artmaktadır. Akciğerler ayrıca; pompa hatlarının yol açtığı temas aktivasyonuna bağlı kanda oluşan İnflamatuar cevaplara da özellikle maruz kalmaktadır. C3a ve C5a'nın kompleman aktivasyonu lökositlerin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu da nötrofillerden proteolitik enzimler ve serbest oksijen radikallerinin salınmasıyla akciğerlerde lökoembolizasyona sebep olur. Pompa akciğeri (interstisyel ödem, atelektazi ve alveol içi ödem ile konjesyon olan akciğerler) akut solunum yetmezliğinin bir şeklidir. Akciğerlerde kapillerlerden kaçığa yol açan artmış damar geçirgenliği kompleman aktivasyonunun, nötrofil araziidonik asit metabolitleri ve diğler faktörlerin sonucunda ortaya çıkmaktadır.(41) Hemodilüsyona bağlı olarak kolloid ozmotik basınçta (COP) azalma da interstisyel pulmoner ödemin oluşmasına katkıda bulunabilir. Pulmoner damarların aşın dolması sıvı birikimiyle sonuçlanan hidrostatik basınç artışına sebep olabilir. Atelektazi, kollabe olan akciğer, kalp cerrahisinden sonraki sık bir durumdur. Akciğerler bypass sırasında değışmiş bir durumda bulunmakta (sönmüş, sabit şişirilmiş ya da aralıklı şişirilme) bu da atelektaziye katkıda bulunmaktadır. Hipotermiye bağlı frenik sinir hasarı da pulmoner disfonksiyona neden olabilir

2.5.2. Böbrekler

Bypastan sonra böbreklerde bozulma nispeten sık rastlanan bir olaydır. Yaklaşık olarak kardiyak outputun %25'i böbreklere gönderilmektedir. Bypasa bağlı olarak ortaya çıkan dilüsyona bağlı endokrin değışiklikler de böbrek fonksiyonunu azaltabilir. Böbreklerin hasarlı eritrositleri ve bypass hatlarında hasar görmüş diğler elemanları da filtre etmesi gerekebilir. Eritrositlerin harabiyeti (hemoliz) hemoglobinin plazmaya salınmasına sebep olur. Bu da hemoglobin silindirlerine yol açabilir. Serbestleşen hemoglobin miktarı çok fazla olursa böbrek filtre edilen hemoglobini reabsorbe edemez ve hemoglobinuri ortaya çıkar. Akciğerlerde olduğu gibi postop yetmezliğin en iyi göstergesi preoperatif kötü renal fonksiyondur. Uzamış bypass süresi ve pompa prime'ına fazla miktarda albumin eklenmesi böbrek fonksiyonlarına kötüleştirci yönde etki eder(42).

2.5.3.Nörolojik Etkiler

CPB sonrasında bir miktar nörolojik bulguya rastlanabilmektedir. Bunlar genellikle minimal bulgular olup devam eden bir soruna yol açmazlar. Bununla birlikte vakaların ufak bir yüzdesinde de olsa ciddi kalıcı hasarlar ortaya çıkabilir. Kalıcı olan hasarlar genellikle embolik bir olayın sonucunda (serebrovasküler olay, felç) olmaktadır (43). Beyindeki emboli hava, kan pıhtısı, yağ, aterom, kalsifik döküntüler veya hatlardaki döküntülerin arterleri tıkaması ve beynin etkilenen bölgesine oksijen gitmemesi sonucunda olmaktadır. Hava embolisi öncelikle hızlı erimeyen azot yüzünden olmaktadır. Bu da pompa hatlarının yüksek oranda eriyebilen CO₂ ile flush (yıkama) yapılmasının sebebidir. Hava embolisinin göstergeleri felç, kardiak aritmiler ve ventrikül disfonksiyonu olmasıdır. Bu olayların üçte ikisi intraoperatif olarak meydana gelmekte ve diğer vakalarda da postopda oluşmaktadır. Birçok nörolojik hasarın sebebi olarak kanülasyon ve aortanın klemplenmesine bağlı emboli düşünülmektedir(37).

2.5.4.Hematolojik Etkiler

Hastanın kanının perfüzyon hatlarına temas etmesi ve sistemik heparinizasyonun uygulanması kanda ve pıhtılaşma özelliklerinde değişikliklere sebep olur. Postoperatif dönemde hastada plazma serbest hemoglobinin olması bypasta eritrositlerin harabiyetini gösterir. Prime solusyon ile dilüsyon yapılması da kanı etkileyen diğer bir önemli faktördür. Perfüzyonistler tekrar operasyona alınıp CPB'a girilen hastalarda kan ürünlerinin kullanılabilmesine dikkat etmelidirler. Postoperatif kanama kalp cerrahisinde sık rastlanan bir komplikasyondur. Postoperatif kanama dolayısıyla tekrar ameliyathaneye alınan hasta oranı % 5 kadar yüksek olabilmektedir. Pıhtılaşmayı etkileyen daha önceden mevcut hastalıklar ya da aspirin gibi bazı ilaçlar kalp cerrahisinde özellikle risk taşımaktadırlar. Karaciğer hastalığı, üremi ve diğer hastalıklar hastayı pıhtılaşma bozukluğu ile karşı karşıya bırakabilirler. Heparinin nötralize edilemediği hastalarda bu da postop kanamanın sebebi olabilir. CPB 'den sonra heparinin tam olarak nötralize edilmesi kanamayı önlemek için önemlidir. Heparinin nötralize edilmesinde bir şüpheli durum varsa ilave protamin yapılması da gerekli olabilir. Trombosit fonksiyon bozukluğu bypasın dilüsyonel etkisiyle veya kanın hava ve pompa hatlarındaki diğer materyallerle temasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) bypass sonrası nadir rastlanan bir durumdur. Bu ciddi hastalıkta pıhtılaşma faktörleri uygun olmayan şekilde harcanmakta ve sistemik kanamalar ortaya çıkmaktadır. Pompa hatlarına temas sonucunda fibrinoliz ortaya çıkar. Heparin fibrinolizi inhibe eder ve

önemli komplikasyonları engellemek için uygun düzeyde aktive edilmiş pıhtılaşma zamanını sürdürmek gereklidir.

2.5.5.Kompleman Sistemine Etkiler

Kompleman sistemi infeksiyonlara ve yabancı cisimlere karşı antikorlara bağlanarak işlev gören karmaşık yapıları proteinlerdir. Ciddi allerjik reaksiyonlar kompleman sistemini de ilgilendirebilirler. Kompleman proteinleri birbirine ardışık olarak reaksiyona girerler ve birçok immün cevabı ortaya çıkarırlar. Kompleman sisteminin uygun olmayan şekilde aktivasyonu hastaya zarar verebilir. Damar geçirgenliğini arttıran, ödem, düz kas kasılmalarına yol açan anaflatoksinler ortaya çıkabilir. Beyaz kan hücrelerinin inflamasyon yerine gitmelerini sağlayan, lizozomal enzimlerin ve dokuların zarar veren toksik serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına yol açan kemotaktik faktörler de oluşabilmektedir. Otoimmün hemolitik anemi gibi vakalarda olduğu gibi eritrositler de kompleman aktivasyonu sonucunda parçalanabilirler. Bypass devreleri de belli ölçüde kompleman aktivasyonuna sebep olmaktadır. C3a ve C5a anaflatoksinlerinin oluşması nötrofillerin damar duvarına göç etmesine sebep olmaktadır. Araşidonik asit metabolitleri de salınmakta ve damar geçirgenliğinin artmasına sebep olmaktadır. Bu da akciğerlerde kapillerlerden kaçığa yol açmaktadır.

2.5.6.Endokrin Sistemdeki Etkiler

CPB, plazmadaki hormon ve vazoaaktif maddelerin düzeylerindeki artışla belirginleşen majör bir stres yanıtı oluşturur. Hipotermi, hemodilüsyon, nonpulsatil akım; insülin, prostoglandin, renin ve katekolaminlerin salınımını provoke eder. CPB'ye cevap olarak T3 azalır. T3 bazı ekipler tarafından bypassın normal şekilde çıkması sağlanamayan hastalar için kullanılmaktadır. Bypassa geri döndüğünde verilmekte ve başarılı olunursa iyileşme döneminde de devam edilmektedir.

İnsülin pankreas tarafından artmış glikoz seviyesine cevap olarak salınan bir hormondur.

İnsülin glikoz metabolizmasını ve yağ, karbonhidratlar ile proteinler için gerekli olan diğer olayları düzenler. Glikozun hücre içine taşınması insülin tarafından sağlanır. Hipotermik bypass sırasında insülin cevabı azalır ve glikoz düzeyi yükselir. Sıvı safhasında ise insülin cevabı artmaktadır. Hiperglisemi bypass sonlandırıldıktan sonra bir- iki saat daha sürmektedir.

2.5.7.Karaciğerdeki Etkiler

Bypass sonrasında karaciğer enzimleri genellikle artmıştır ve muhtemel karaciğer hasarını gösterebilirler. Diğer organlarda olduğu gibi, uzamış bypass süresi hasarın artmasına yol açmaktadır. Bazı hastalarda cerrahiden sonra sarılık olabilmektedir. Bu, karaciğer hasarının sonucunda olabileceği gibi kan verilmesine ya da kanda travmaya bağlı aşırı bilirubinden de kaynaklanabilir. Bu sarılık genellikle sınırlı kalmakta ve bir hafta içinde geçmektedir

3. KOMPLEMAN SİSTEM

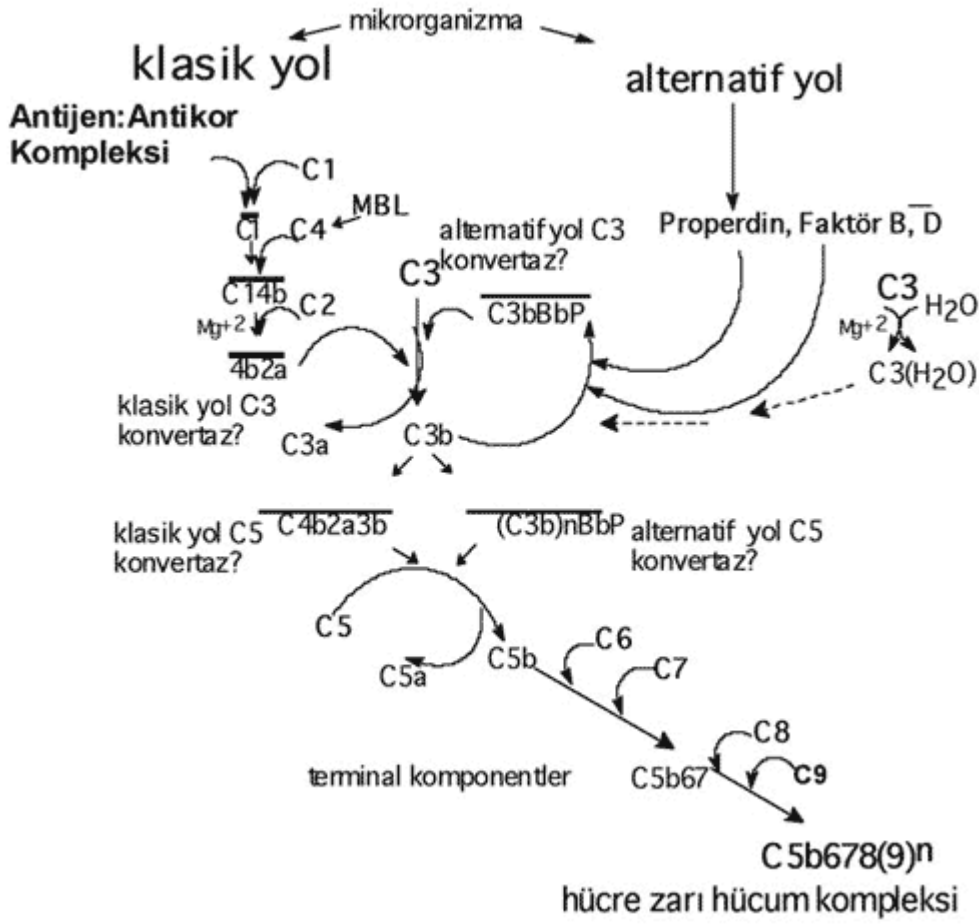
Kompleman ilk olarak 1980'lerde keşfedilmiştir. Protein yapısında moleküllerdir. Bu proteinlerin, antikor içeren normal serumda bakterilerin öldürülmesine yardımcı olduğu keşfedilmiş ve bu sebeple kompleman olarak tanımlanmıştır (44).

Kompleman sistemi 30'dan fazla kanda çözülmüş veya membran ilişkili proteinden oluşur. Kompleman sisteminin aktive olması ile bir dizi ardışık enzimatik reaksiyon başlar ve bunun sonucunda da C3a, C5a gibi kemotaksisten apoptoza kadar birçok fizyolojik yanıtın oluşumunu başlatan potent anafilotoksinler oluşur. Başlangıçta kompleman sisteminin major rolünün doğal bağışıklıkta olduğu ve invaziv patojenlere karşı hızlı ve güçlü bir yanıt oluşturmakta etkili olduğu düşünülmekteydi. Fakat sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda kompleman sisteminin bunlara ek olarak kazanılmış bağışıklıkta da etkili olduğu, T ve B hücreleri ile beraber immünolojik hafızada rolü olduğu fikri güç kazandı (45,46). Kompleman sistemi ayrıca doku rejenerasyonu, tümör gelişimi ve yaşa bağlı maküler dejenerasyon, atipik hemolitik üremik sendrom vs gibi patolojilerle de ilintilidir (47).

3.1 Kompleman Aktivasyon Yolları

Kompleman aktivasyonu 3 farklı yolla gelişir. Alternatif, klasik ve lektin yolu. İnaktif zimojen formdaki proteinler ardışık olarak aktifleşir. Her üç yolda da ortak sonlanım C3'tür.

C3 oluşumu sonucunda C3a, C3b, C5a, membran atak kompleks (C5b-9) ve diğer aktivasyon ürünleri oluşur. Kompleman aktivasyon yolları Şekil 7'de görülmektedir (48).



Şekil 7. Kompleman aktivasyon yolları (48)

3.1.1 Alternatif Yol

Alternatif yol kendinden olmayan yüzeylerdeki karbonhidratlar, proteinler ve lipidler tarafından tetiklenir . Alternatif yol bakteri hücumunda ön safta yer alır ve henüz konağın antikor üretimi için yeterli zaman bulamadığı dönemde devreye girer. Klasik yolun etkinleştirilmesi sonucunda aktifleşen C3 de, alternatif yolu aktifleştirebilmektedir. C3 klasik ve alternatif yolun birleştiği noktada yer alır ve kompleman sisteminin en önemli üyelerinden biridir. Dolaşımda C3 proteolitik enzimlerin etkisi ile C3a ve C3b'ye ayrılmakta, ancak faktör I ve H ile sürekli olarak inaktive edilerek düşük düzeyde tutulmaktadır. Patojen mikroorganizmaların polisakkarid ve lipopolisakkaridleri varlığında bu denge bozulduğunda C3b, faktör B ve D ile etkileşime girer. Dolaşımda devamlı olarak hidrolize uğrayarak farklı bir konformasyona çevrilen C3, faktör B'ye bağlanır, sonrasında bu ikiliye de faktör D bağlanır ve sonuçta faktör B kırılır. Geride kalan kompleks, alternatif yol C3 konvertazdır. Properdin, bu konvertaza bağlanır ve onu stabilize eder ve kompleman kaskadının devamını sağlar. Faktör D, plazmada aktif halde bulunan bir proteazdır.

3.1.2 Lektin Yolu

Lektinler karbonhidrat bağlayan proteinlerdir. (49,50) Doğal immunité ve romatolojik hastalıklarda önemli rol oynarlar (49). Mannoza bağlayıcı lektin (MBL) hepatositler tarafından sentezlenen, karbonhidrat bağlayan bir proteindir. Patojenlerdeki tekrarlayan mannozlara veya diğér oligosakkaridlere bağlanır. (51,52) ve MBL multimerlerinde, konformasyonel değışiklikler meydana gelir (53). MBL, akut faz reaktanıdır (53,54,55) ve inflamatuvar uyarıyla üretimi artar (54). Serum MBL düzeyi 800-1000 ng/ml düzeyindedir. (50) MBL üç benzer polipeptidin, trimerinden oluşur. Moleküler ağırlıkları 32 kD (228 aminoasit) olan üçten altıya kadar trimerler birleşirler. Bu trimerler birleşir ve C1q'ya benzeyen, geniş buketsi bir yapı oluşur (54,56). Her polipeptid karbonhidrat tanıyan bölge, boyun bölgesi, kollajen bölgesi ve sisteinden zengin bölge içerir (54). MBL, C1q homologudur; yani yapısal ve fonksiyonel olarak benzerdir (49,54,56,57). Fagositler, trombositler ve endotelial hücrelerde, aynı reseptörleri paylaşırlar (57). Her ikisi de, aynı protein ailesinden olan kollektinlerdendir (49,57). Ana farklılık, MBL karboksi terminalinde, karbonhidrat tanıma bölgesine sahip olması, buna karşın C1q'nun immünglobulin bağlama bölgesinin olmasıdır. C1q'nun İgG'nin Fc kısmına bağlanması gibi, MBL şeker yapılarına bağlanarak C1r ve C1s'in benzeri olan, serin proteazların aktivasyonuna neden olur. Bu serin proteazlara mannan ilişkili serin proteazlar (MASP) denir. MASP1 ve MASP2 olmak üzere iki çeşittir ve bunlar C1r ve C1s homologudur (49). Lektin yolu, klasik kompleman yolu ile birçok ortak yön taşır. Bazı küçük farklılıklar mevcuttur. MBL, aktive yüzeylere, tekrarlayan oligosakkaridlere bağlandıktan sonra, MASP1 ve MASP2 devreye girer (49). MBL bu serin proteazlarla, fonksiyonel kompleks oluşturur. Bu grup, dört molekülden oluşmaktadır. Bunlar MASP 1, 2, 3 ve serin proteaz aktivitesi olmayan mannan ilişkili proteaz 19'dur. MASP2, klasik kompleman yolundaki C1s homologudur. Onun gibi C3b ve membran atak kompleksi oluşumuna neden olur. MASP1 ve MASP2'nin rolü net değıildir. MASP1 bağımsız olarak C3 üzerinden etkiyebilir. MASP2 ve mannan ilişkili proteaz 19'u kodlayan genler 1. kromozom üzerinde; MASP1 ve MASP3'ü kodlayan genler, 3. kromozom üzerindedir (53).

3.1.3 Klasik yol:

Klasik yolda aktivasyon, immün komplekslerin oluşumu ile başlar. Klasik yolun immünolojik olmayan aktivatörleri de bulunmaktadır. Ürat kristalleri, denatüre deoksiribonükleik asit (DNA), ribonükleik asit tümör virüsleri, bakteri endotoksini, bazı polianyonlar, eş-molar heparin: protamin klasik yolu dolaysız olarak aktive edebilirler. C1

kompleksi multimerik yapıdadır ve C1q, C1r ve C1s'ten oluşur. C1q'nun antijen-antikor kompleksinin Fc kısmına bağlanması sonucunda C1s ve C1r aktive olur. C1s sonrasında C4 ve C2 ile etkileşerek C4bC2a (C3 konvertazı) oluşturur. C4bC2a ise C3'ün C3a ve C3b dönüşümünü sağlar. C3b fagositler için opsonin görevi yapar. Ayrıca C3b, C3 konvertazlar ile kompleks oluşturarak C5 konvertazlarını (C3bBbC3b ve C4bC2aC3b) oluşturur. C5 konvertazları C5 ile etkileşerek C5a ve C5b oluşturur. C5b'ye C6 ve C7'nin bağlanması ile C5bC6C7 oluşur. Bu moleküle C8 ve C9'un multiple proteinlerinin bağlanması ile membran atak kompleksi (MAK, C5b-9) oluşur. MAK hücre zarında porlar meydana getirerek hücre lizisine neden olur. Buna ek olarak pentraksin (PTX) adı verilen proteinler patojenleri tanıyabilir ve direkt olarak C1q'ya bağlanarak bu patojenleri elimine edebilir. Yapılarına göre PTX'ler iki alt gruba ayrılır. Kısa PTX grubunda SAP ve CRP gibi akut faz proteinleri yer alır. Uzun PTX grubunda ise prototip protein PTX3 bulunur. (58,59). Pentraksinler karaciğerde ve diğer dokularda infeksiyona yanıt olarak sentez edilir (59).

C3 bağımsız yollar: Yukarıdaki 3 yol ek olarak, kallikrein, plazmin ve faktör XIIa (Hageman faktör) gibi nötrofil ve makrofajlardan salınan proteazları da komplemanı aktive edebilir(60,61). Koagülasyon yolunun elemanı olan trombinin C3 eksikliği olan farelerde lokal olarak in vivo C5a oluşturabildiği gösterilmiştir(62).

3.2 Kompleman Aktivasyonunun Regülasyonu

Kompleman aktivasyonunu tetikleyen birçok mekanizma yanında, kompleman aktivasyonunu yerinde sınırlandıran mekanizmalar da bulunmaktadır. Örneğin C3a ve C5a'nın etkisi plazma karboksipeptidazları tarafından hızla sınırlandırılır. Karboksipeptidazlar C3a ve C5a'nın C terminal arjininini ayırarak sırasıyla C3a des-Arg ve C5a des-Arg'a çevirir. Bu moleküller orijinal molekülün %10 biyolojik aktivitesine sahiptir. C3a des-Arg'ın adipositlerde trigliserid sentezini indüklediği düşünülmektedir. (63) Benzer şekilde C3b ve C4b de Serin Proteaz Faktör I etkisiyle hızlıca inaktif fragmanları olan iC3b, C3dg, C3c, C4c, C4d'ye parçalanır. Bu parçalanma için Membran Kofaktör Protein (MCP), Kompleman Reseptör 1 (CR1, CD35) ve Faktör H kofaktör olarak gereklidir. CR1, immün komplekslerdeki C3b'ye bağlanarak immün komplekslerin ortamdaki fagositoz yoluyla uzaklaştırılmasını sağlar. Bu immün komplekslerin ortamdaki uzaklaştırılmasının başarısız olması durumunda dokularda kompleksler birikir ve Fc reseptörleriyle aktivasyon sonucunda doku hasarı meydana gelir. CR2 (CD21) iC3b, C3dg ve C3d'ye bağlanır (64).

C1 inhibitörü (C1-INH) C1r, C1s ve MASP2'yi inaktive eder. (65) Bunlara ek olarak kompleman aktivasyonu C3 konvertazın bir araya toplanmasının engellenmesi veya toplandığından aktivitesinin sınırlandırılması ile de regüle edilir. Bu etki DAF (decay

acceleration factor, CD55), C4 bağlayıcı protein (C4BP) ve faktör H tarafından sağlanır. Endotel tarafından sentezlenen bir plazma glikoproteini olan S protein, hücre iskeletinin yapısında bulunan vimentin ve CD59, MAC ile etkileşime geçip hücre yüzeyinde atak kompleks oluşumu ve lizisi inhibe eder (66).

3.3. Adaptif İmmüitenin Kompleman Regülasyonu

1970'li yıllarda, B hücrelerinin C3'ü bağlayabildiği gözlemlendiğinde, kompleman sisteminin sadece patojen tanıma ve eliminasyonunda değil, ayrıca B hücre biyolojisinde de etkili olduğu görülmüştü. Sonraki dönemlerde yapılan çalışmalarda kompleman reseptörü olan CR1 ve CR2'nin kompleman aracılı B hücre fonksiyonlarında mediatör olduğu görüldü. Bu reseptörler B hücreleri, dendritik hücreler ve bazı T hücrelerinin yüzeyinde bulunurlar. Buna ek olarak CR2-CD19-CD81 kompleksi B hücresi sinyalizasyonunu düzenler, böylece B hücresine antijen sunulduğundaki B hücre yanıtının amplitüdünü etkiler. CR1 ve CR2'nin B hücresinin diferansiasyonunda rolü vardır (67). Kompleman, B hücre biyolojisinde olduğu gibi T hücreleri üzerine de etkilidir. Kompleman T hücrelerinin aktivasyonunu, T hücre yanıtlarını ve düzenleyici T hücrelerinin indüklenmesini sağlar (68). Örneğin T hücre aktivasyonu esnasında T hücrelerinde ve antijen sunucu hücrelerde (APC) DAF olmaması T hücre proliferasyonunu artırır (69). Buna ek olarak APC ve T hücrelerinin yüzeyinde C3aR ve C5aR bulunur. Bu reseptörler lokal olarak üretilmiş olan C3a ve C5a ile etkileşir. Bunun sonucunda T hücresinin canlılığını sürdürebilmesi, proliferasyonu, diferansiasyonu sağlanmış olur (70,71).

4. MATERYAL METOD

4.1 Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi polikliniğine damar tıkanıkları kapak sorunlarıyla tedavisi cerrahi müdahale gerektiren ameliyat edilecek olan 15 erkek ve 15 kadın toplam 30 hasta seçildi. Bu hastalardan ameliyat öncesi(preop) hasta uyutulduktan sonra cvp alınan (kalp akciğer makinesi) giriş, kross klemp sonrası ve pompa çıkışı hasta yoğun bakımdan servise indiğinde toplam beş zamanda kan örnekleri jelsiz çalışma tüpüne alındı

4.2. Örneklerin Hazırlanması

Heparinize tüplere alınan taze kanlar 5000 rpm de10 dk santifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalar ependorf konulup -80 toplandı Toplanan kanlarda çalışma gün çözdürülüp Roche Cobas İntegra 800 Biyokimya Otoanalizörü çalışıldı.

4.3. Kullanılan Araç ve Gereçler

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

1. Santrifüj (Nüve 30 RF)
2. -80 Derin Dondurucu (New Brunswick Scientifi, Model C54285)
3. ± 4 Soğutuculu Dolap (Uğur)
5. Roche Cobas İntegra 800 Biyokimya Otoanalizörü
6. Otomatik Pipetler
7. Reaksiyon Tüpleri

4.4 . C3 ve C4 Düzeyinin Ölçülmesi

Serum örneklerinin C3 ve C4 düzeyleri Roche marka ticari kitlerle yine Roche Cobas İntegra 800 Biyokimya Otoanalizöründe kolorimetrik olarak çalışılmıştır. Sonuçlar g/L olarak ifade edilmiştir.

4.5. 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 korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p < 0.05$ 'den küçük değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5. BULGULAR

Tablo 2. Çalışma gruplarının C3 ve C4 Seviyeleri

	Preop	CVP	Crossklemp	Pompa Sonrası	Postop	Kontrol	<i>p</i>
C3, g/L	1,65±0,3 ^{α, β, γ,}	1,29±0,2 ^{ε, κ, λ, π}	0,75±0,1 ^{£, §}	0,83±0,1 ^{ϖ, Ψ}	1,45±0,3 ^χ	1,60±0,3	<0,001
C4, g/L	0,33±0,08 ^{α, β,}	0,22±0,06 ^{ε, κ, λ, π}	0,14±0,04 ^{£, §}	0,13±0,04 ^{ϖ,}	0,28±0,09	0,28±0,1	<0,001

Median±Standart Deviation

α.Preop ile CVP arasında fark vardır.

β.Preop ile Crossklemp sonrası arasında fark vardır.

γ.Preop ile Pompa sonrası arasında fark vardır.

δ.Preop ile Postop arasında fark vardır.

Φ.Preop ile Kontrol arasında fark vardır.

ε.CVP ile Crosklemp sonrası arasında fark vardır.

κ.CVP ile Pompa sonrası arasında fark vardır.

λ.CVP ile Postop arasında fark vardır.

π.CVP ile Kontrol arasında fark vardır.

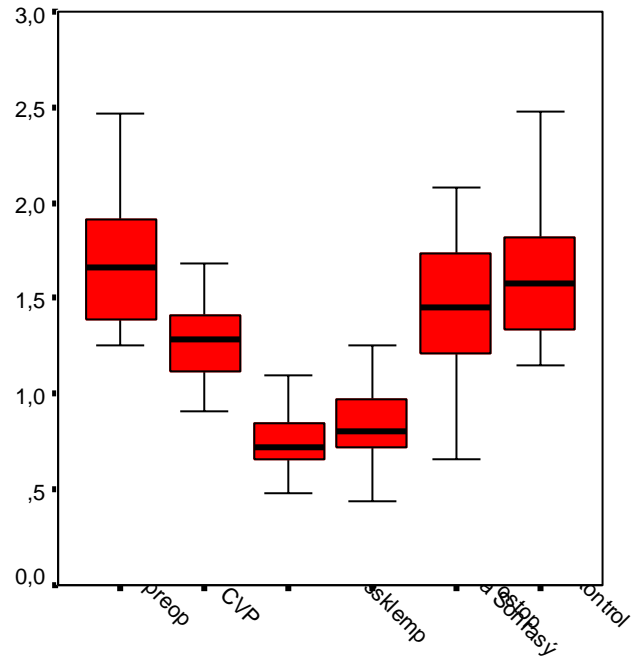
£.Crossklemp sonrası ile Postop arasında fark vardır.

§.Crossklemp sonrası ile Kontrol arasında fark vardır.

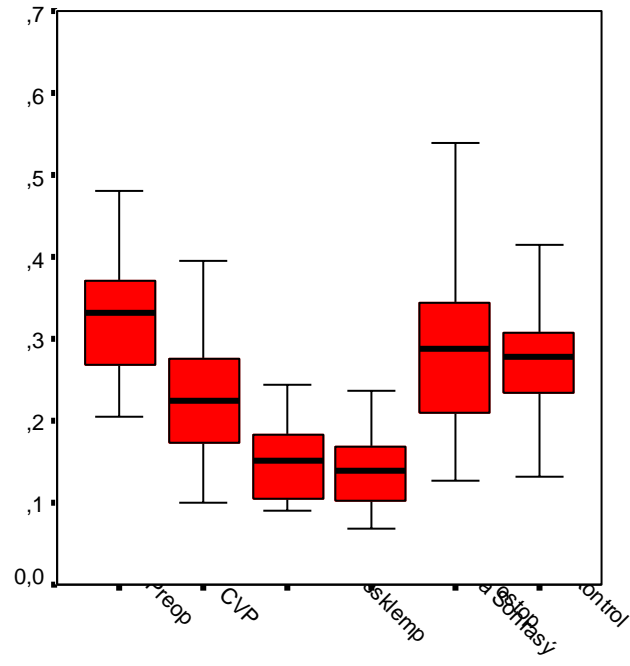
ϖ.Pompa sonrası ile Postop arasında fark vardır.

Ψ.Pompa sonrası ile Kontrol arasında fark vardır.

χ.Postop ile kontrol arasında fark vardır.



Grafik 1. Kardiyopulmuner by pass ameliyatı geçiren hastaların C3 düzeylerinin ortalama, standart sapma ve dağılımları



Grafik 2. Kardiyopulmuner by pass ameliyatı geçiren hastaların C4 düzeylerini ortalama, standart sapma ve dağılımları

6.TARTIŞMA

Kardiyak cerrahinin yapılmasını olanaklı kılan kardiyopulmoner bypass sırasında kalp ve akciğer devre dışı kalmakta, bunların yerine pompa ve oksijenatörden oluşan kalp akciğer makinesi kullanılmaktadır. Cerrahi sahadan kanül ve tüp setlerle alınan kan bu cihazdan geçirilip oksijenlendirildikten sonra tekrar hastanın aort damarından sistemik dolaşıma geri verilmektedir. Bu dolaşıma ekstrakorporal dolaşım, yapılan işleme de Kardiyopulmoner Bypass denilmektedir.

Ekstrakorporal dolaşım sistemi kalp için sirkülasyonu, akciğerler içinde ventilasyonu sağlayan mekanik bir sistemdir. Fakat bu sistem tam bir insan vücudu fizyolojisinin fonksiyonlarını taşımadığından nonfizyolojiktir. Ekstrakorporal dolaşım sisteminde bazı organlar ve bu organlara bağlı olarak bazı sistemlerin fonksiyonu bozulmaktadır. Buna rağmen tercih edilen bir yöntemdir.

Normal insan fizyolojisi ve ekstrakorporal dolaşım sistemindeki nonfizyolojik olan durum arasında farklar vardır. Bu farklar; sistemik kan akımını (kalp debisi), input basınç dalgasını, sistemik venöz basıncını, pulmoner venöz basıncını, ilk perfüzatın hematokritini ve kimyasal birleşimini, arteriyel oksijen, karbon dioksit düzeylerini, perfüzatın hastanın ısını ve diğer organlarda oluşan farklılıklardır

Kompleman sisteminde yer alan plazma proteinleri vücudun savunma sisteminin önemli kısmını oluştururlar. Kemoatraksiyon, opsonizasyon, aktivasyon ve hücre lizisinde önemli rol oynarlar. Bu proteinler intrasellüler alanın yanı sıra plazmada da enzim prekürsörü olarak bulunurlar. Kardiyopulmoner bypass kompleman sisteminin hem klasik yoldan hem de alternatif yoldan aktive eder. Kanın ekstrakorporal devrelerle teması ile alternatif yol (C3a, C5a), protamin antagonizasyonu ile de klasik yol (C4a, C3a) aktive olur. Dolaşıma endotoksin salınımı hem klasik hem de alternatif yolu tetikler. Aktive olan kompleman sistemi C3a ve C5a anaflatoksinleri ile bazofil ve mast hücrelerinden histamin salınımını artırarak vasküler permeabiliteyi, serbest oksijen radikallerini ve lizozomal enzimleri artırır. C3a aynı zamanda potent bir trombosit agregasyon stimülatörüdür. Kardiyopulmoner bypass sırasında üç farklı zamanda kompleman sistemi aktive olur Kardiyopulmoner bypass sırasında kompleman sisteminin aktif olması kanın endotel dışı yüzeylerle teması ve iskemik kalbin reperfüzyonundan sonra etmekte, fibrinolitik ve koagülasyon sisteme etki ederken humoral bir yanıt oluşturmaktadır. İmmün sistem aktive olması sonucunda ise sistemik inflamatuvar yanıt oluşmaktadır.

Nötrofiller için çok kuvvetli bir kemoatraktan olan C5a, kompleman kaskadından salınan başlıca inflamatuvar faktördür. Damar duvarındaki veya civarındaki immun kompleksler kompleman sistemini aktive ettiği zaman C5a salınarak damara nötrofillerin infiltrasyonuna sebep olur. Nötrofiller immunkompleksleri fagosite ederlerken, lizozomal enzim ve toksik oksijen metabolitleri salgılayarak damar duvarında hasara neden olurlar. Endotel proliferer olur, trombositler lumende kümeleşir, pıhtılaşma kaskadının aktivasyonu ile fibrin depositleri oluşur. Hasarın ilerlemesi ile makrofajlar ve lenfositlerin infiltrasyonu başlar.

Köpük hücrelerinin aterosklerotik lezyon haline çevrilme sürecinde kompleman sisteminin rolü bulunmaktadır (72) Bulgular aterosklerotik plaklarda kompleman aktivasyonun, alternatif değil de klasik yol ile olduğu ve bu aktivasyonda kompleman inhibitör düzeylerinin düşük, kompleman faktörlerinin ise yüksek olduğu gözlemlenmiştir (73).

Klasik yol üzerinden kompleman sistemini aktive eden CRP, endotelin hemen altında tek başına bulunabildiği gibi yaygın bir şekilde fibroelastik tabakada ve intimanın fibromusküler tabakasında terminal kompleman kompleksi ile birlikte de saptanmıştır. CRP'nin aterosklerotik lezyon oluşumuna kompleman sistemini aktifleştirerek sebep olduğu düşünülmektedir (74). Aynı şekilde serbest radikallerin de çeşitli kompleman faktörlerini lokal olarak aktifleştirerek doku hasarına neden olması muhtemeldir. (75)

Kardiyopulmoner bypass (CPB), kalp cerrahisi ameliyatlarında cerrahi müdahalenin kolaylaştırılması ve daha etkin bir girişim sağlanabilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan bir yöntemdir. Ancak bu yöntem kompleman sistemi, sitokinler, koagülasyon-fibrinoliz kaskadı, endotel ve hücrel immün sistem gibi birçok yolak üzerinden sistemik inflamatuvar yanıt sendromu oluşmasını tetikler. Cerrahi işlem, kan elemanlarının CPB pompa sisteminin iç yüzeyi ile teması, iskemi/reperfüzyon (İ/R) hasarı, hipotermi, endotoksemi, cerrahi stres ve anestezi SIRS tablosunun nedenlerindedir (76,77)

Kardiyopulmoner bypass'ın birden fazla mekanizma ile inflamasyonu tetiklediği ve bu yolla postoperatif dönemde birçok organ ve sistemin fonksiyonlarını bozduğu gösterilmiştir Kompleman sisteminin aktivasyonu, kardiyopulmoner bypassın neden olduğu önemli sorunlardan biridir. Oluşan ürünler, lökosit aktivasyonu ile birlikte kapiller geçirgenliği arttırarak pulmoner, renal ve kardiyak fonksiyon bozukluklarına yol açar (78,79)

Cerrahi manipulasyonlar, altta yatan kardiyak hastalık, iskemi ve reperfüzyon CPB sonrası görülen kardiyak disfonksiyonun önemli nedenleridir. CPB esnasında salgılanan endotelin-1 koroner vazokonstriksiyon, C3a negatif inotrop ve güçlü nötrofil kemo taktik etkiye sahiptir.(80) Reperfüzyon esnasında nötrofiller aktive olarak MAC-1 adhezyon reseptörleri vasıtasıyla kardiyak miyositlere ve endotel hücrelerine yapışırlar.(81,82) Aktive olan nötrofiller sitokin ve serbest oksijen radikallerinin salınımına neden olur. Ekstrakorporeal

dolaşım miyokard odemini artırır. Bu artışın önemli sebepleri plazma kolloid ozmotik basıncıdaki azalma, yüksek koroner perfuzyon basıncı, ventriküllerin distansiyonu ve ventriküler fibrilasyondur. Ventrikül fibrilasyonu sırasında kontraktilitenin kaybolması kalpten lenf akımının azalmasına sebep olur. Ayrıca MAC-1 reseptörlerine karşı gelişen antikorlarda notrofil adhezyonu ve diastolik disfonksiyon ile birlikte miyokard odemine neden olur. X-klomp suresince kaçınılmaz olarak miyokardiyal stunning meydana gelir.(83). Butun bunlar operasyonun erken evresinde gecici kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olurlar. CPB sırasında gelişen humoral cevap, plazmanın tubing sistem ve oksijenatorle teması sonrasında, özellikle plazma proteinlerinin aktivasyonu ile, masif bir intravasküler olay şeklinde başlar. Hasta heparinize olsa da koagülasyon sistemi, kompleman, kallikrein ve fibrinolitik sistemleri faaliyete geçerler. İlk aktive olan faktör XII'dir. Trombositler bunlardan bağımsız aktive olurlar. Kompleman aktivasyonu sonucu açığa çıkan C3a ve C5a vasküler permeabilitenin artmasına, duz kas kontraksiyonuna, lokosit kemotaksisine, notrofil agregasyonuna ve notrofillerden enzimlerin salınmasına neden olurlar. Lokosit aktivasyonu sonucu, CPB'nin başlangıcında başlangıçta azalan lokositler sonra artış gösterirler. Artan aktivasyon sonucunda lokosit metabolizması, opsonizasyonu ve fagositozu azalır. C5a aktivasyonu notrofillerin pulmoner kapiller damarlarda toplanmalarına neden olur, notrofillerden elastaz enzimi ile lizozomal enzimler salınır. Hemodilüsyon ve kumelenme sonucu sayıları azalan trombositler adhezyon ve agregasyon özelliklerini kaybederler. Kontakt aktivasyon sistemi bir kez aktive olduğunda kendi regülasyonunu bozabilir ve butun aktivasyon cevabı daha da şiddetlenebilir.(84,85).

Aktive olan kompleman sistemi C3a trombositleri aktive ederek agregasyona, mast hücrelerinden ve bazofillerden histamin deşarjına neden olarak vasküler permeabilitenin artmasına, lokositlerin aktive olup lizozomal enzimler ve serbest oksijen radikalleri salgılamasına neden olur. Koagülasyon ve fibrinolitik sistemlerin aktivasyonu trombus oluşumu ve kanamalara neden olabilir. Notrofiller kapillerleri obstrükte edip iskemik dokuların reperfuzyonuna engel olabilir Her zaman kalıcı etkiler bırakmasa da neokorteks, hipokampus ve striatumda iskemik hasara bağlı olarak özellikle derin hipotermi ve sirkülatuar arrest uygulanan hastalarda %25' lere varan oranlarda nobetler, felçler, motor-mental-kognitif bozukluklar, kore-atetoz görülebilir. Glutamat ın, N-metil - D - aspartat reseptörüne (NMDAR) bağlanması nörolojik hasara neden olur. İskemiye bağlı olarak hüce içinde proteaz, fosfolipaz, deoksiribonukleaz aktive olarak serbest radikaller ortaya çıkar, intrasellüler kalsiyum birikir ve hücre hasarı oluşur. İskemide fare hipokampusunda ekstrasellüler glutamatın arttığı ve sirkülatuar arrest sonrasında en yüksek NMDAR konsantrasyonu olan bölgelerde hasar

ihtimalinin en yuksek olduğu bulunmuştur. Mikroembolilerin de morbiditeye katkıda bulunduğu düşünölmektedir.(86,87)

CPB' in pulmoner sistemdeki zararlı etkileri, surfaktan hasarı ve atelektazi, kapiller permeabilitede artış ve interstisyel ödem, kompliyansın azalması, alveolokapiller gradientin artması ve hipoksi şeklinde kendini gösterir. Lokosit aktivasyonu sonucu salınan enzimler pulmoner kapiller hasara neden olurken, hemodilüsyon sonucu düşmüş olan onkotik basınç da ekstrasvazyonu kolaylaştırır. Surfaktan kaybına bağılı olarak atelektazi gelişimi riski artar. İnterstisyel ödem ve kapiller sistemde lokosit ve diğer kan elemanları tarafından oluşın tıkaclar pulmoner vasküler rezistansın artmasına yol acar. CPB renin, anjiyotensin, katekolaminler ve antidiüretik hormon seviyelerinde artışa neden olur. Renal vazokonstriksiyon, renal kan akımında azalma ve kortikal iskemi nedeniyle %8-10 hastada çoğunlukla 1-2 gün sonra düzelen oliguri göröür.

CPB' in sayılan tüm bu zararlı etkileri CPB süresi ile doğru orantılı olarak artar. CPB' in 150. dakikasından sonra problemlerin klinik olarak görölme ihtimali yüksektir. Prime volum oluşturulurken hedeflenen hematokrit, kolloid ozmotik basınç, farmakolojik ajanlar (mannitol, bikarbonat, steroidler, heparin), hedeflenen ısı (mikrosirkülasyon için hemodilüsyon gerekli-ısı düşüktüce viskozite artar) hesaba katılır. Genellikle 25 derecenin altında derin hipotermi uygulanacaksa Hct %20-25, orta derecede (25-28 derece) hipotermi uygulanacaksa Hct %25-28, hafif hipotermi uygulanacaksa Hct %30 olarak hedeflenir. Kolloid sıvı olarak %5-20 albumin, taze donmuş plazma ve sentetik kolloidler, ek sıvı olarak dengeli elektrolit sıvısı kullanılabilir. Isı düşüktüce mikrosirkülasyonun daha iyi olabilmesi için hemodilüsyon yararlıdır, ancak hemodilüsyon, CPB nedeniyle gelişen inflamatuvar cevaba bağılı olarak kapiller permeabilite artışını, kapiller sızıntıyı ve ekstrasellüler mesafede sıvı toplanmasını kolaylaştırmaktadır. Sonuçta ameliyat sonrası dönemde total vücut sıvısında artış gözlenir. Bu durum özellikle düşük ağırlıklı ve küçük yüzey alanı olan hastalarda, uzun ameliyat süresi, derin hipotermi ve düşük hematokrit gibi faktörlerin de etkisi ile daha sık görülür

İnflamasyona bağılı hücre hasarına ait teorilerin pek çoğunun temeli nötrofil ve lökosit aktivasyonuna dayanır. Nötrofil aktivasyonu serbest oksijen radikallerinin, intraselüler proteazların ve araşidonik asit metabolitlerinin salınmasına neden olur. Bu ürünler gibi, makrofaj ve trombositlerden açığa çıkanlar, doku hasarına neden olur. Aktive nötrofillerden hidrojen peroksit, hidroksi radikalleri ve süperoksit anyonlar gibi toksik miktarda serbest oksijen radikalleri salınır. Serbest oksijen radikallerinin lipid membranda hasarlanma yaparak hücre hasarına neden olduğu düşünölmektedir. Malondialdehid gibi lipid peroksidasyon

ürünleri doku hasarında rol alan serbest oksijen radikallerinin şiddetini yansıtır. Royson ve arkadaşları, bu modelle uyumlu olarak, kardiyak cerrahi geçirenlerde peroksidasyon ürünlerinde artış olduğunu göstermiştir (88).

Kardiyopulmoner bypass inflamatuvar mediyatörlerin sentez ve salınımını içeren kompleks bir inflamatuvar reaksiyonu indükler. Bu inflamatuvar yanıt postoperatif dönemde oluşabilecek miyokard disfonksiyonu, solunum yetmezliği, renal ve nörolojik bozukluklar, kanama diyatezi, karaciğer fonksiyon bozukluğu ve hatta çoklu organ yetmezliği gibi komplikasyonların nedeni olabilir. Majör cerrahi travmaya ek olarak CPB sırasında immün hücrelerin ve proteinlerin membran oksijenatör ve pompalarda geçişi sırasında hücrelerde yıkım, kompleman aktivasyonu ve nötrofil ve lenfositlerde fonksiyonel değişiklikler olmaktadır. Kompleman kaskadı ve immün hücrelerin aktivasyonunun yanısıra inflamatuvar mediyatörlerin salınımı doku hasarına neden olur, bu da postoperatif organ disfonksiyonunun başlıca nedenidir. Lökosit aktivasyonu inflamasyon ile ilgili teorilerin temelini oluşturur. Nötrofil aktivasyonu oksijen radikalleri, proteazlar, ve yağ asiti (araşidonik asit) metabolitlerinin salınımına yol açar. Bu ürünlerin yanı sıra aktive makrofajlar ve trombositlerden salınan maddelerde doku hasarını artırır. Multifaktöryel nedenle aktive olan nötrofillerden salınan serbest oksijen radikalleri, hidrojen peroksit ve süperoksit anyonu gibi toksik radikaller protein destrüksiyonu ve lipid membran hasarı oluşturur. Kompleman aktivasyonu bu yanıtı şiddetlendirir. Nötrofil degranülasyonu myeloperoksidaz, nötrofil elastaz, laktoferrin, β -glukuronidaz, ve N-asetil glukozaminidaz gibi toksik sindirim enzimleri salarlar. Bu reaksiyon doku harabiyetine ve immün direncin azalmasına neden olur. Nötrofil ve trombositlerin aktivasyonu hücrelerin endotele adezyonuna neden olarak inflamatuvar hücre kümelerinin oluşumuna neden olur. Oluşan mikroagregatlar mikrovasküler oklüzyona ve azalmış lokal doku perfüzyonuna neden olarak organ disfonksiyonu oluşturabilir. Bunu takiben bu mikroagregatların kaybı ve kanlanmanın yeniden sağlanması da reperfüzyon hasarına neden olur. Sonuçta; aktive olan inflamatuvar sistem nedeniyle oluşan doku hasarı, artmış vasküler permeabiliteye ikincil gelişen doku ödemi, üçüncü boşluğa sıvı kaybı, azalmış immün yanıt ve organ disfonksiyonu gelişir (89,90,91).

7.SONUÇ

İmmun sistemin en önemli özelliği yabancı dokulara karşı cevap oluştururken kendisine ait dokulara zarar vermeden, bu reaksiyonu mükemmel bir şekilde gerçekleştirmesidir. Bu reaksiyonun başlayabilmesi herşeyden önce yabancı dokunun bu reaksiyon zincirinde yer alan hücreler tarafından bir takım reseptörler aracılığıyla tanınmasına, işlenmesine ve başka hücrelere sunulmasına bağlıdır. Yabancı dokunun antijen spesifik reseptörler tarafından fark edilmesinin yanı sıra, lenfositlerin de çözülmuş poliklonal nonspesifik faktörler tarafından differansiasyonu gerekmektedir.

Kompleman sistem aktivasyonu zincirleme bir reaksiyondur. Kompleman aktivasyonu için iki yol bulunmaktadır. Klasik yol sıklıkla antikor-antijen kompleksi tarafından aktive edilir ve vucuda giren yabancı antijenin fagositozu kolaylaştırılır veya direk olarak lizise uğratılır. Önceden yabancı olan allogreft normal koşullarda kompleman aktivasyonuna neden olmaktadır. Örneğin hiper akut rejeksiyonda transplant organına karşı hızlı ve kuvvetli bir kompleman aktivasyonu söz konusudur. Kompleman sistemi vasküler geçirgenlik, ödem teşekkülü, polimorf hücrelerin bölgeye çekilmesi, hücrelerin fagositozu, opsonizasyon, immün yapışma ve hücre lizisinden sorumludur.

Kan kullanımı ne kadar test yapılırsa yapılsın yine de yinede viral hastalıklara yol açmaktaydı Bu durum prime solüsyonu aranmasına yol açmıştır.Panicu ve Neptune 1959 yılında perfüzyon için gereken kanı NaCl solüsyonu ile beraber kullanarak bir oksijenatör dizayn etmişlerdir. Long ve arkadaşları kan bileşenlerinin yapışmasını önlemek ve mikrosirkülasyonu iyileştirmek için düşük molekül ağırlıklı dekstran ve albumin elektrolit kombinasyonları ile beraber kullanılmıştır.(92) Bunun sonucunda hemolizde azalma ve idrar çıkışında bir artış gözlenmiştir. Mannitollün önemli bir avantajı böbrekler üzerine olan koruyucu etkisidir. Mannitollün serbest radikallere karşı koruyucu etkisi vardır

Prime solüsyonuna eklenen diğer ilaçlar diüretikler Ozmotik bir diüretik olan Mannitol genellikle prime solüsyonun bir parçasıdır ve 0.5g/kg dozlarında kullanılır. Diurezi arttırmasının yanı sıra oksijen serbest radikallerine karşı etkisi bir diğer avantajıdır. Prime'a eklenmesi ile renal prognozu düzelttiği belirtilmektedir(93)

Çalışmamıza kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan toplam 30 hasta dahil edildi. Hastalardan kan örnekleri kardiyopulmoner bypass olacak hastalar servise geldiğinde alınan ilk kan sonra ameliyat sırasında hasta uyutulduktan sonra cvp alına kan crossklem sonra alınan kan pompa sonrası kan hasta serviste alınan kan kontrol grubu olarak ise hastaneye başvurmuş herhangi hastalığı olmaya grup seçilmiştir. C3 ve C4 titreleri CPB başlaması ile

birlikte belirgin olarak düştü. Kompleman seviyeleri kardiyopulmoner bypas ile düşmeye devam etti. Protamin infüzyonu sonrası C3 ve C4 değerleri tekrar yükselmeye başladı, postoperatif 24 saat sonra preoperatif değerlere ulaştılar.

Kan örnekleri C3 ve C4 çalışıldı ameliyat sırasında yanı crossklemp ve pompa çıkış dönemi kompleman sistem preop ve postop arasında $p<000,1$ anlamlı bulunmuştur Hasta pompa iken kompleman sistem bu yüksek beklenirken düşmüştür. Kompleman sisteminin düşüren ameliyat sırasında hastaya prime solusyonu heparin anestejik ilaçların etkisinde olduğu düşünölmektedir



8. 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. İnflammatory 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 practise. Immune and inflammatory responses after cardiopulmonary bypass. 2000.
5. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 112; 676-92, 1997.
6. Brix- Christensen V. The systemic İnflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol Scand* 45; 671-9, 2001.
7. Hirsch DM, Jr, Hadidian C, et al. Oxygen consumption during cardiopulmonary bypass with large volume hemodilution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (1968); 56: 197
8. Zhang J, Duan ZQ, Wang CJ, Song QB, Luo YW, Xin SJ. Acute aortic occlusion as an unusual embolic complication of cardiac myxoma. *Chin Med J (Engl)* (2006);119:342-4
9. Hirsch DM, Jr, Hadidian C, et al. Oxygen consumption during cardiopulmonary bypass with large volume hemodilution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* (1968); 56: 197-8
10. Edmunds LH, Jr: *Cardiac Surgery in Adult.* New York: McGraw Hill; (1997);80: 116-20
11. Solak H, Görmüş N. Ekstrakorporeal Dolaşım. Nobel Tıp Kitabevleri. 2005; ISBN. 975- 420-417-9
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. Dorson W.J. and Loria J.B. Heart Lung Machines. *Webster's Encyclopaedia of Medical Devices and Instrumentation.* Wiley 3: 1998; 1440-1457.
14. Gaylor JDS. Membrane Oxygenators: Current Developments in Design and Application. *Journal of Biomedical Engineering* 10: 1988; 541-47.
15. Davies LK. Hypothermia: physiology and clinical use. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, editors. *Cardiopulmonary Bypass.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1993. p.140
16. Kirklin JW, DuShane JW, Patrick RT, et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1955; 30: 201.

17. Rozen R. Methylenetetrahydrofolate reductase in vascular disease, neural tube defects and colon cancer. Chapter 6, Europharma, SA, 1998 (<http://www.boehringer-ingenheim.es/workshop-methionina/anglesa/cap6.htm>)
18. Green R, Jacobsen DW: Clinical implications of hyperhomocysteinemia. In Folate in Health and Disease, 1995; pp.75–122
19. Boztepe Derici Ü, Altok Reis K. Hiperhomosisteinemi ve kronik böbrek yetmezliği. Türk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi I(3). 2002; 129–134.
20. Hammon JW. Extracorporeal Circulation. Ed: Cohn LH, Cardiac Surgery in the Adult. 2008; 3rd Edition, pp.349-414, McGraw-Hill, Pennsylvania, USA.
21. Kay PH, Munsch CM, Editors. Techniques in extracorporeal circulation. London : Arnold,2004
22. Gravlee GP, Davis RF, Stammers AH, Ungerleider RM. Editors. Cardiopulmoner bypas: Principles and practice. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins,2008
23. Edmunds LH, Jr. The evolution of cardiopulmonary bypas: lesson to be learned. Perfusion 2002;17,243-251
- 24 . Zuhdi, N. ,McMollough, B., Carey, . and Greer, A. The use of citrated banked blood for open heart surgery. Anesthesiology 1960;21,496-501
25. Trede, M. Experimental investigations into the behaviour of coagulation and renal function during high dilution perfusions with glucose haemaccel and rheomacrodex. In Modified Gelatine as plasma Substitues. Bibliotheca Haematologica1969;33, 553-568.
- 26 Dow, J.W.,Dickson III, J.F., Hamer, N.A and Gabbos, H.L. Anaphylactoid shock due to homologous blood exchange in the dog. Journal of Thoracic and Cardiovasc Surg 1960;39,449-456
27. Dow, J.W. The shock state in heart-lung bypas in dogs. Transactions of the American Society for Art Int Organs 1959;5:689.
- 28 Melrose, D.G. ,Nahas, R.,Alvarez, D., ve ark. Postoperative hypoxia after extracorporeal circulation: a possible graftagainst host reaction. Experimentia 1965;21:47-50.
29. Rosenberg RD, Bauer KA. The heparin-antithrombin system: A natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice. Philadelphia: Lippincott; 1994. p. 837.
30. 15. Cavarocchi. N. C., Pluth. J. R.,Schaff. H. V.. et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.9/:252. 1986
31. Cardiac Anesthesia. Edited by Kaplan J A. Wb.Saunders Company. Third Edition, 1993.

32. Cardiac Anesthesia: Stephen J. Thomas Jon. L. Kromer.
33. Anesthesia. Edited by Ronald D. Miller. Fourth Edition. Churchill Livingstone, 1994.
34. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası, Cilt 22, Ekim 1994
35. Kirklin. J. K., Chenoweth. D. E., Naftel. D. C. et al: Effects of protamine administration on arteriopulmonary bypass on complement, blood elements and the hemodynamic state. *Ann. Thorac. Surg.* 41:193. 1986.
36. Chenoweth, D. E., Cooper. S. W., Hugli, T. E., et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generation of C3a and C5a anaphylatoxins. *N. Engl. J. Med.*, 304:497.
37. Kirklin. J. K., Kirklin. J. W., Pacifico. A. D.: Cardiopulmonary bypass. In Arciniegas. E. (ed): *Pediatric Cardiac Surgery*. Chicago. Year Book Medical Publishers. 1985.
38. Fosse, E., Mollness, T. E., Ingvaldsen. B.: Complement activation during major operations without cardiopulmonary bypass. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, 93:860, 1987.
39. Kirklin, J. K. Westaby, S., Blackstone, E. H., et al: Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 86:845. 1983.
40. Jobs DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 36-45.
41. Smith, E. E. J., Naftel, D.C, Blackstone, E. H., and Kirklin, J. W. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 94:225, 1987
42. Addonizio, V. P., Jr., Macarak, E. J., Nicolaou, K.C., et al: Effects of prostacyclin and albumin on platelet loss during in vitro simulation of extracorporeal circulation. *J. Am. Soc. Hematol.*, 53: 1033, 1979a
43. Treasure, T., Naftel, D.C., Conger, K.A., et al: The effect of hypothermic circulatory arrest time on cerebral function morphology and biochemistry. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 86:761, 1983
44. Walport MJ. Complement First of two parts. *N Engl J Med* 2001; 344(14):1058–66.
45. Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses. *Cell Res* 2010;20(1):34–50.
46. Molina H, Holers VM, Li B, Fung Y, Mariathasan S, Goellner J et al. Markedly impaired humoral immune response in mice deficient in complement receptors 1 and 2. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996;16;93(8):3357–61.
47. Wagner E, Frank MM. Therapeutic potential of complement modulation. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(1):43–56.

48. Hergenç G. Role of Complement System in Atherosclerosis. *Arch Turk Soc Cardiol* 2004;32:28-37.
49. Atkinson JP. Complement System. In: Haris Jr ED, Budd RC, Firestein GS, Genovese MC, Sargent JS, Ruddy S, Sledge CB (Eds.). *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 7th Ed. USA: Elsevier Saunders; 2005.p.342-55.
50. Schafranski MD, Stier A, Nisihara R, Messias-Reason IJT. Significantly increased levels of mannose-binding lectin (MBL) in rheumatic disease: a beneficial role for MBL deficiency. *Clin Exp Immunol* 2004;138:521-5.
51. Endo Y, Takahashi M, Fujita T. Lectin complement system and pattern recognition. *Immunobiology* 2006;211(4):283-93.
52. Takashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Goto D, Matsumoto I, Ito S et al. Anti-mannose binding lectin antibodies in sera of Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 2004;136:585-90.
53. Worthley DL, Bardy PG, Mullighan CG. Mannose binding lectin biology and clinical implications. *Intern Med J* 2005;35:548-55.
54. Tsutsumi A, Takahashi R, Sumida T. Mannose binding lectin: genetics and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2005;4(6):364-72.
55. Ip WK, Lau YL, Chan SY, Mok CC, Chan D, Tong KK et al. Mannose Binding Lectin and Rheumatoid Arthritis in Southern Chinese. *Arthritis Rheum* 2000;43(8):1679-87.
56. Takahashi R, Tsutsumi A, Ohtani K, Muraki Y, Goto D, Matsumoto I et al. Association of mannose binding lectin (MBL) gene polymorphism and serum MBL concentration with characteristics and progression of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64:311-4.
57. Lee YH, Witte T, Momot T, Schmidt PE, Kaufman KM, Harley JB et al. The Mannose-Binding Lectin Gene Polymorphisms and Systemic Lupus Erythematosus. Two case Control Studies and Meta-Analysis. *Arthritis Rheum* 2005;52(12):3966-74.
58. Sjöberg AP, Trouw LA, Blom AM. Complement activation and inhibition: a delicate balance. *Trends Immunol* 2009;30(2):83–90.
59. Bottazzi B, Doni A, Garlanda C, Mantovani A. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm. *Annu Rev Immunol* 2010;28:157–83.
60. Ward PA, Zvaifler NJ. Quantitative phagocytosis by neutrophils. II. Release of the C5-cleaving enzyme and inhibition of phagocytosis by rheumatoid factor. *J Immunol* 1973;111(6):1777–82.

61. Huber-Lang M, Younkin EM, Sarma JV, Riedemann N, McGuire SR, Lu KT et al. Generation of C5a by phagocytic cells. *Am J Pathol* 2002;161(5):1849–59.
62. Huber-Lang M, Sarma JV, Zetoune FS, Rittirsch D, Neff TA, McGuire SR et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway. *Nat Med* 2006;12(6):682–7.
63. Kalant D, MacLaren R, Cui W, Samanta R, Monk PN, Laporte SA et al. C5L2 is a functional receptor for acylation-stimulating protein. *J Biol Chem* 2005;280(25):23936–44.
64. Holers VM, Kulik L. Complement receptor 2, natural antibodies and innate immunity: Interrelationships in B cell selection and activation. *Mol Immunol* 2007;44(1–3):64–72.
65. Davis AE 3rd, Mejia P, Lu F. Biological activities of C1 inhibitor. *Mol Immunol* 2008;45(16):4057–63.
66. Huang Y, Qiao F, Abagyan R, Hazard S, Tomlinson S. Defining the CD59-C9 binding interaction. *J Biol Chem* 2006;281(37):27398–404.
67. Carroll MC. The complement system in B cell regulation. *Mol Immunol* 2004;41(2–3):141–6.
68. Kemper C, Atkinson JP. T-cell regulation: with complements from innate immunity. *Nat Rev Immunol* 2007;7(1):9–18.
69. Heeger PS, Lalli PN, Lin F, Valujskikh A, Liu J, Muqim N et al. Decay-accelerating factor modulates induction of T cell immunity. *J Exp Med*. 2005;201(10):1523–30.
70. Strainic MG, Liu J, Huang D, An F, Lalli PN, Muqim N et al. Locally produced complement fragments C5a and C3a provide both costimulatory and survival signals to naive CD4+ T cells. *Immunity* 2008;28(3):425–35.
71. Lalli PN, Strainic MG, Yang M, Lin F, Medof ME, Heeger PS. Locally produced C5a binds to T cell-expressed C5aR to enhance effector T-cell expansion by limiting antigen-induced apoptosis. *Blood* 2008;112(5):1759–66.
72. Buono C, Come CE, Witztum JL, et al: Influence of C3 deficiency on atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 3025–31
73. Yasojima K, Schwab C, Mc Geer EG, Mc Geer PL: Complement components, but not complement inhibitors, are upregulated in atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1214–9
74. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al: C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1386–92

- 75.** Tanhehco EJ, Yasojima K, McGeer PL, Washington RA, Lucchesi BR: Free radicals upregulate complement expression in rabbit isolated heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H195-201
- 76.** Laffey JG, Boylan JF, Cheng DC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002;97:215-52.
- 77.** Sablotzki A, Dehne MG, Mann V, Görlach G, Mühlhng J, Zickmann B, et al. Plasma levels of selectins and interleukins in cardiovascular surgery using cardiopulmonary bypass. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:26-31.
- 78.** Kirklin JK. Prospects for understanding and eliminating the deleterious effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac surg* 1991; 51:529-31.
- 79.** Gu JY, van Ooveren W, Akkerman C, Boonstra PW, van der Ven RJ, Wildevuur CRH. Heparin coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 917-21
- 80.** Del Balza UH, Levi R, Polley MJ. Cardiac dysfunction caused by purified human C3a anaphylatoxin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1985;82:886.
- 81.** Dreyer WJ, Michael LH, West S et al. Neutrophil accumulation in ischemic canine myocardium. *Circulation*, 1991;84:400.
- 82.** Byrne JG, Smith WJ, Murphy MP et al. Complete prevention of myocardial stunning, contracture, low-reflow, and edema after heart transplantation by blocking neutrophil adhesion molecules during reperfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1992;104:1589.
- 83.** Menninger FJ III, Rosenkranz ER, Utley JR et al. Interstitial hydrostatic pressure in patients undergoing CABG and valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1980;79:181.
- 84.** Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 1993,55:552.
- 85.** McGowan FX Jr, Ikegami M, del Nido PJ et al. Cardiopulmonary bypass significantly reduces surfactant activity in children. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1993; 106:968-77.
- 86.** Bokesch PM, Appachi E, Cavaglia M, Mossad E, Mee RB. A glial-derived protein, S100B, in neonates and infants with congenital heart disease: Evidence for preexisting neurologic injury. *Anesth Analg*, 2002;95:889-92
- 87.** Bellinger DC, Wypij D, du Plessis AJ et al. Developmental and neurologic effects of alpha-stat versus pH-stat strategies for deep hypothermic cardiopulmonary bypass in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2001;121:374-83.
- 88.** 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.

89 .Laffey JG, Boylan JF, Cheng DHC. The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Anesthesiology bypass surgery. Clin Anaesth 18; 425-38, 2004.

90. Grawlee J, Hornick P. Cardiopulmonary bypass principles and practise. Immune and inflammatory

91. Wan S, LeClerc JL, Vincent JL. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, mechanisms involved and possible therapeutic strategies. Chest 112; 676-92, 1997

92.Hepps S.A,Roe B.R., Wright R.R.and Gardner ,R,E.Amelioration of the pulmonary postperfusion syndrome with hemodilution and low molecular Weight dextran .Surgery 1963;54,32-43

93 Fisher AR, Jones P, Barlow P et al. The influence of mannitol on renal function during and after openheart surgery. Perfusion, 1998;13:181-6.