

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

**NORMOTERMİK VE HİPOTERMİK BYPASS'DA  
TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS), TOTAL  
OKSİDAN SEVİYE (TOS) VE OKSİDATİF STRES  
İNDEKSİ (OSİ) DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Veysi ALTUNKAYA**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Abdussamet HAZAR**

**ŞANLIURFA  
2014**

# HARRAN ÜNİVERSİTESİ

## SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

Veysi ALTUNKAYA' nın hazırladığı "Normotermik ve Hipotermik Bypass'da Total Antioksidan Seviye (TAS), Total Oksidan Seviye (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değişimlerinin araştırılması." konulu çalışma 07/ 01 /2014 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı Perfüzyonist Yetiştirme Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Mustafa GÖZ

Harran Üniversitesi

BAŞKAN

Doç. Dr. Abdussamet HAZAR (Danışman)

Harran Üniversitesi

ÜYE

Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN

Harran Üniversitesi

ÜYE

ONAY  
29/08/2014  
Prof. Dr. Nürten AKSOY  
Enstitü Müdürü

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

**NORMOTERMİK VE HİPOTERMİK BYPASS'DA  
TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS), TOTAL  
OKSİDAN SEVİYE (TOS) VE OKSİDATİF STRES  
İNDEKSİ (OSİ) DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Veysi ALTUNKAYA**

**DANIŞMAN  
Doç. Dr. Abdussamet HAZAR**

Bu tez, HR.Ü Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından 12132 proje numarası ile desteklenmiştir.

**ŞANLIURFA  
2014**



## TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimin ve tez çalışmalarım süresince bilgi ve desteklerini esirgemeyen bölüm başkanımız Doç. Dr. Mustafa GÖZ, danışman hocam Doç.Dr.Abdussamed HAZAR, kan sonuçlarımızın analizinde yardımcı olan biyokimya laboratuvar bölümü çalışanlarına ve Prof. Dr. Nurten AKSOY hocama, Öğr. Gör. Reşat DİKME ve özellikle kısıtlı vaktine rağmen bize zaman ayırıp yardımcı olan Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN ve Arş. Gör. Mahmut PADAK'a teşekkürlerimi sunuyorum.

Veysi ALTUNKAYA



# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
ÖZET .....	v
ABSTRACT .....	vii
ŞEKİL DİZİNİ .....	ix
GRAFİKLER DİZİNİ .....	ix
TABLolar DİZİNİ .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Ülkemizde Kalp Cerrehişi .....	3
2.2. Kardiyovasküler Anatomi .....	4
2.2.1. Arteriyel Kanülasyon .....	4
2.2.1.1. Asendan Orta Kanülasyon .....	4
2.2.1.2. Femoral Arter Kanülasyonu .....	6
2.2.1.3. Aksiller Arter Kanülasyonu .....	9
2.2.1.4. Brakial Arter Kanülasyonu .....	10
2.2.2. Venöz Kanülasyon .....	11
2.2.2.1. Sağ Atrium Yoluyla Kanülasyon .....	13
2.2.2.2. Doğrudan Kaval Kanülasyon .....	14
2.2.2.3. Femoral Ven Kanülasyonu .....	16
2.2.3. Retrograd Kardiyopleji .....	17
2.2.3.1. Persistan Sol Süperior Vena Kava (PSSVK) .....	18
2.3. Kalp Akciğer Makine Komponentleri .....	20

2.3.1.Pompa.....	20
2.3.1.1.Roller Pompalar.....	20
2.3.1.2.Santrifugal Pompalar.....	21
2.3.1.3.Ventriküler Pompalar.....	21
2.3.2.Rezervuar.....	21
2.3.3.Oksijenatör.....	21
2.3.3.1.Membran Oksijenatör.....	21
2.3.3.2.Bubble Oksijenatörler.....	22
2.3.4.İsı Değiştirici.....	22
2.4.Kardiyopulmoner Bypass.....	22
2.4.1.Bypass Öncesi Dönem.....	22
2.4.1.1.Hemodilüsyon.....	22
2.4.1.2.Kanülasyon.....	23
2.4.1.3.Heparinizasyon.....	24
2.4.1.4.Antikoagülasyon.....	24
2.4.1.5.Hemoliz.....	24
2.4.2.Başlangıç.....	25
2.4.2.1.Hipotermi.....	25
2.4.3.Sonlanması.....	26
2.4.4.İdeal Perfüzyon Şartları.....	26
2.4.4.1.Hemodinamik Belirtiler.....	26
2.4.4.2.Metabolik Belirtiler.....	26
2.4.4.3.Organik Belirtiler.....	27
2.5.Kardiyopulmoner Bypass Sırasında Oluşan Oksidatif Stres.....	27
2.5.1.Oksidatif Stres Oluşturan Etmenler.....	27
2.6.Serbest Radikaller.....	29

2.6.1.Reaktif Oksijen Türleri.....	29
2.6.2.Reaktif Nitrojen Türleri (NO,NO <sub>2</sub> ,NO <sup>+</sup> ,NO <sub>-</sub> ).....	29
2.7.Başlıca Serbest Radikal Oluşum Kaynakları.....	30
2.7.1.Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	31
2.7.2.Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları.....	31
2.8.Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri.....	31
2.8.1.Lipidlere Etkileri.....	31
2.8.2.Proteinlere Etkileri.....	32
2.8.3.Karbonhidratlara Etkileri.....	32
2.9.Antioksidan Savunma Etkileri.....	32
2.9.1.Endojen Antioksidanlar.....	33
2.9.2.Ekzojen Antioksidanlar.....	33
2.9.3.Antioksidan Etki Mekanizmaları.....	33
2.9.4.Total Antioksidan Durum.....	34
3.MATERYAL VE METOD.....	35
4.BULGULAR.....	37
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	44
6.KAYNAKLAR.....	50



## ÖZET

### **NORMOTERMİK VE HİPOTERMİK BYPASS'DA TOTAL ANTİOKSİDAN SEVİYE (TAS), TOTAL OKSİDAN SEVİYE (TOS) VE OKSİDATİF STRES İNDEKSİ (OSİ) DEĞİŞİMLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Veysi ALTUNKAYA

#### Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Perfüzyonistlik Yüksek Lisans Tezi

Kardiyopulmoner bypass sırasında miyokard belli bir süre içinde perfüze edilememekte, dolayısıyla global iskemik hasara maruz kalmaktadır. Miyokard'da oluşan bu hasara temelde reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres neden olmaktadır. Miyokardiyal, özellikle de subendokardiyal oluşan bu hasar başarılı olarak gerçekleşen kalp ameliyatlarını takiben görülen mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Ayrıca kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeniyle şekilli kan elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve ilgili kan proteinleri hasar görür ve oksidatif stres oluşur. Günümüzde miyokardı korumanın temel yöntemlerinin başında en sık kullanılanı hipotermidir. Buna karşın hipotermi tüm vücut sistemleri üzerine negatif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Son birkaç yıl içinde, kalp cerrahisinde görülen en önemli değişiklik, yükselen kardiyopulmoner bypass sıcaklıklarına doğru eğilim olmuştur. Normotermide (sıcaklık: 36°C), Kardiyopulmoner bypass süresi daha kısadır ve postoperatif dönemde, hastada daha az kanama görülebilir ve hastanın vücut sıcaklığı daha stabildir.

Bu çalışmaya çeşitli sebeplerden dolayı kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan toplam 62 hasta katıldı. Bu hastalardan ameliyat öncesi, cross öncesi, cross sonrası, protamin sülfat öncesi olmak üzere her hastadan dört tüp kan alınarak çalışma grubu oluşturuldu. Alınan kanlar TAS ve TOS değerleri spektrofotometrik yöntemle biyokimya otoanalizöründe çalışıldı. Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), TOS düzeylerinin TAS düzeylerine oranının yüzdesi olarak ifade edildi. Örneklerin OSİ değerleri hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlendi.

Bizim çalışmamızda yapılan analizde TOS, normotermi ve hipotermi altındaki hastalarda giriş kanında anlamlı fark yoktur. Kros öncesi soğuma döneminde TOS2, normotermi hastalarında daha düşük görülerek anlamlı fark bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Kros sonrası TOS3'te anlamlı fark bulunmamıştır ( $p < 0,05$ ). Fakat protamin öncesi TOS4 hipotermide daha düşük bulunarak anlamlı fark görüldü ( $p < 0,05$ ). Ayrıca normotermihipotermiye göre kalbi oksidan metabolizmadan koruyabilir fakat antioksidanlar normotermide de en az hipotermideki kadar az çalıştığı izlendi.

**Anahtar kelimeler:** Kardiyopulmoner bypass, serbest radikaller, Oksidatif Stres İndeksi (OSI), miyokard hasarı, normotermi, hipotermi.



## **ABSTRACT**

### **THE DETERMINATION OF TOTAL ANTIOXIDANT STATUS (TAS), TOTAL OXIDANT STATUS (TOS) AND OXIDATIVE STRESS INDEX (OSI) CHANGES IN NORMOTHERMIC AND HYPOTHERMIC BYPASS**

Veysi ALTUNKAYA

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Perfüzyonist Master Thesis

During cardiopulmonary bypass, myocardium could not be perfused in a certain time and exposed to global ischemic damage. This damage in myocardium is occurred due to free oxygen radicals and oxidative stress formed during reperfusion. This damage, which is created myocardially, especially subendocardially, is the most important reason of mortality and morbidity occurred following cardiac surgeries that are made successfully. Moreover, due to circulation of blood in non-physiological environments; shaped blood elements, thrombocytes, clotting factors and related blood proteins are damaged and oxidative stress, occurs. Today, the most common method of protecting myocardium is hypothermia.

On the other hand, there are studies which show that hypothermia has negative effect on body systems. In last few years, the most important change seen in the cardiac surgery, is the trend towards increasing cardiopulmonary bypass temperatures. In normothermia (temperature: 36°C), the process/time of cardiopulmonary bypass is shorter and in post-operative period, less bleeding is seen in the patient and the body temperature/fever of the patient is more stable.

Sixty two patients, in total, who have cardiopulmonary bypass surgery for several reasons, were participated to this study. Four tubes of blood were taken from each patient before the surgery, before the cross, after the cross and protamine sulphate applied and a study group has been created. TAS and TOS values on the blood samples were examined using spectrophotometric method in a biochemistry autoanalyzer. Oxidative Stress Index (OSI) which is shown as an indicator of Oxidative Stress, is mentioned as the percentage of TOS to TAS. While OSI of blood samples were calculated, TAS levels were multiplied with 10 and TOS and TAS units were balanced.

In our study, in the analysis, there is no significant difference in the initial blood of patients who have lower TOS levels than normothermia and hypothermia. In cooling period

before cross, TOS2 is seen lower in patients with normothermia and a significant difference was found ( $p < 0,05$ ). There is no significant difference was found in TOS3 after cross ( $p < 0,05$ ). But, TOS4 is found to be lower in hypothermia before protamine and significant difference was seen ( $p < 0,05$ ). Moreover, normothermia could protect heart from oxidant metabolism but it was observed that antioxidants are working in normothermia as less as in hypothermia.

**Keywords:** Cardiopulmonary bypass, free radicals, Oxidative Stress Index (OSI), myocardial damage, normothermia, hypothermia.



## ŞEKİL-RESİM DİZİNİ

Şekil-Resim	Sayfa no
Resim 1: Kanülasyonlakardiyopulmonerbypas için hazırlanmış kalp.	4
Resim 2: Arkus aorta dallarının orijin varyasyonları.	5
Resim 3:Femoral arter komşulukları.	7
Resim 4: Femoralkanülasyondainsizyon hattı.	8
Resim 5: Aksiller arter kanülasyonuninsizyon hattı.	10
Resim 6: Tamamlanmış brakial arter kanülsyonu.	11
Resim 7: Venözkanülasyon sırasında dikkat edilmesi gereken sinüs nod ve sağ koroner arterin sağ atriumla ilişkisi.	12
Resim 8: Two-stagekanülle kavatrialkanülasyon.	14
Resim 9: Side klemple sinüs nod hasarı.	14
Resim 10: Vena kavalanın doğrudan kanülasyonu.	15
Resim 11: Vena kavalanın sağ atrium yoluyla kanülasyonu.	16
Resim 12: Femoralven yoluyla brakialkanülasyon.	16
Resim 13: Retrogradperfüzyonkataterinin sağatrium yoluyla korner sinüse yerleştirilmesi.	18
Resim 14: A)Persistan sol superior vena kava ile birlikte yeterli çapta sol brakiosefalikven var. B) Sol brakiosefalikvenin çapı yeterli değil. Koroner sinüs ostiumunun B'de daha geniş olduğuna dikkat ediniz.	19

## **TABLolar DİZİNİ**

### **Tablo**

Tablo 1: Kalp Akciğer Makine Kompanantleri

Tablo 2: Oksijen türev bileşikleri

### **Sayfa no**

20

29



## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp akciğer makinesinin geliştirilmesi sayesinde kalp cerrahisinde kardiyopulmoner bypassın kullanılması açık kalp cerrahisi terminolojisinin kullanılmasına sebep olmuştur. Özellikle daha önce cerrahi tedavisi yapılamayan kalp içindeki anomalilerin onarılması mümkün olmuştur (1)

İlk düşünce 1931'de masif pulmoner embolili bir hastanın tedavisi için yapılan arayışlar sonucunda ortaya çıkmıştır. Kanın toplardamardan alınıp oksijenlenebileceği bir cihazda toplanması ve daha sonra bir pompa ile tekrar atardamardan dolaşıma katılması fikri kalp akciğer makinesinin temeli olarak düşünülmüştür.

1952'de Forrest Dordill mekanik pompasını sol bypas için kullanmış ve 50 dakika süre ile sol ventrikülü devre dışı bırakıp mitral kapak cerrahisi uygulamıştır. Bu ilk başarılı sol kalp bypasdır. Daha sonra Dordill makineyi 16 yaşında pulmoner stenozlu bir çocukta kullanmış ve ilk başarılı sağ kalp bypası gerçekleştirmiştir (1-3).

Aynı dönemde hipotermi de kalbi durdurup açarak yapılan cerrahi girişimler için diğer bir yöntem olmuştur. 1950'de Bigelow 20 köpeği 20 °C'ye soğutup 15 dakika süresince dolaşımını durdurmuştur. Bunların 11'ine aynı zamanda kardiyotomi uygulanmıştır. Isıtıldıktan sonra sadece 6 hayvan hayatta kalabilmiştir.

1953'de FJ Lewis ve M Taufic 26 köpeğin hipotermi tekniği ile yarattıkları atrial septal defektlerini kapattıklarını bildirmişlerdir. Bu yazıda aynı zamanda ASD'si aynı teknikle kapatılan 5 yaşında bir kız çocuğu da bildirilmektedir. Lewis-Toufic'in vakası yüzey soğutma ve direkt görüş altında başarı ile kapatılan ilk atrial septal defektir.

Kalp-akciğer makinesinin klinik kullanımının yaygınlaşması ile hipotermi intrakardiyak cerrahideki yeri kısa süreli olmuştur. Ancak kardiyopulmoner bypassın 1 yaşın altındaki çocuklarda kötü sonuçlar vermesi nedeniyle hipotermi 1960'larda tekrar kalp cerrahisine dahil olmuştur. 1967'de Japonya'dan Hikasa infantlarda hipotermi kullandığını, tekrar ısınma için de kalp-akciğer makinesini kullandığını bildirmiştir. Bu sırada diğer gruplar da soğuma ve ısınma için kalp-akciğer makinesi kullanarak hipotermik sirkulatuvar arrest tekniği ile başarılı sonuçlar bildirmiş ve bu teknik arkus aorta anevrizmalarının rezeksiyonu için de kullanılmaya başlanmıştır (1-3).

Ayrıca yapılan çalışmalar sonucunda KPB operasyonlarında hipotermide (28 C`de) oksidatif stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin toplam etki gücü belirlemektedir. İntraopeatif oksidan yanıtın artmasına, antioksidan yanıtın azalmasına bağlı olarak oksidatif stresin arttığı bulunmuştur.

Bir başka çalışma sonucuna göre kros klemp dönemine kadar total oksidan seviye (TOS) ve total antioksidan seviye (TAS) giderek düşmüş ve ikisi arasında pozitif bir ilişki oluşmuş, kros klemp döneminden sonra kalbin tekrar kanlanması sonucunda total oksidan seviye (TOS) artmış ama total antioksidan seviye (TAS) azalma eğilimine devam etmiş ve bu iki parametre arasında ters orantılı bir ilişki oluşmuştur.

Total oksidan seviye (TOS) ile oksidatif stres indeksi (OSİ) arasında kros klemp dönemine kadar negatif bir ilişki olmuş (TOS azalmış OSİ artmış). Kros klemp döneminden sonra pozitif bir ilişki oluşmuştur (TOS ve OSİ artmış).

Ancak henüz normotermik ve hipotermik bypasda TAS, TOS, OSİ (oksidatif stres indeksi) değişimini ele alan bir çalışmaya rastlanmamıştır. Yaptığım bu tez çalışmasında normotermik ve hipotermik bypas`da TAS, TOS, OSİ değişimi değerlendirildi.



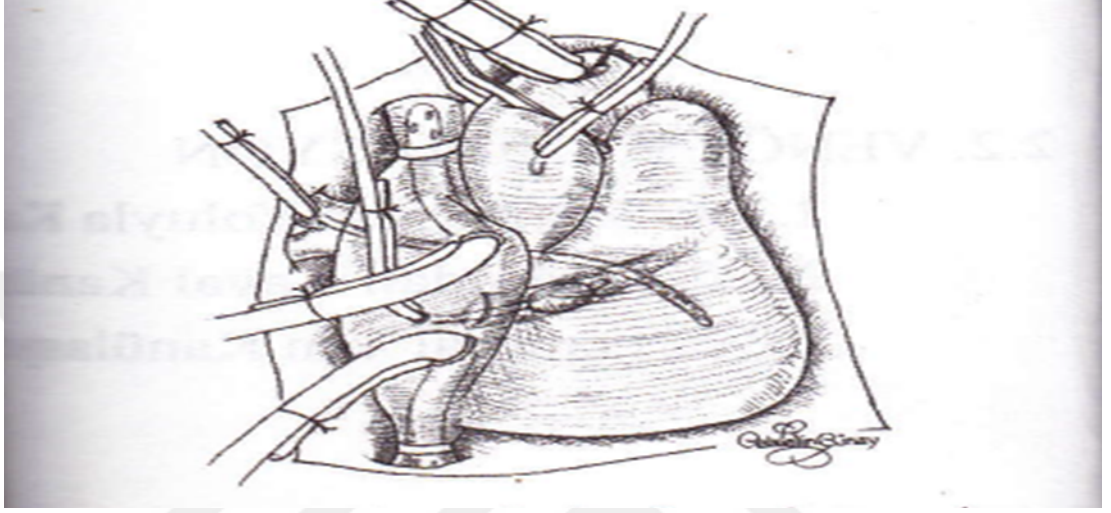
## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. ÜLKEMİZDE KALP CERRAHİSİ**

Ülkemizde kalp cerrahisinin gelişimine baktığımızda ilk çalışmalar 1950'li yıllarda perikardiyektomi ve kapalı mitral komissurotomi ile başlamıştır. İlk açık kalp ameliyatı 10 Aralık 1960'da Hacettepe Hastanesinde gerçekleştirilmiş olduğu görülmektedir. M. Tekdoğan 20 yaşında bir genç kızda ASD tamiri gerçekleştirmiştir. Türkiye'deki ilk seri halindeki kalp akciğer makinesi kullanılarak yapılan açık kalp ameliyatlarına Haziran 1962'de A.Aytaç ve M. Tekdoğan tarafından sürdürülmüştür.1963 yılı Ekim ayında S.Ersek ve ekibi Haydarpaşa'da açık kalp ameliyatlarına başlamış ve Türkiye'deki ilk kapak ameliyatlarını S.Ersek, K.Beyazıt ve arkadaşları gerçekleştirmiştir. 1963 ve 1964 tarihleri arasında kalp akciğer makinesi kullanılarak 27 açık kalp ameliyatı gerçekleştirmişlerdir.1961-1967 tarihleri arasında sadece Hacettepe ve Haydarpaşa Hastanelerinde kardiyopulmoner bypas tekniği kullanılarak açık kalp cerrahisi ameliyatları yapılmıştır. Temmuz 1967'de Gülhane Askeri Tıp Akademisinde, yine aynı yıl Ege Üniversitesi Tıp Fakültesinde 1968 yılında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesinde ilk açık kalp ameliyatları yapılmıştır. ABD ve Avrupa'daki yenilikleri takiben modern dizaynı kalp akciğer makineleri özellikle 1980-1990 yılları arasında ülkemizde de kalp ve damar cerrahisi merkezlerinde yaygın kullanıma girmiştir(4,5).

## 2.2. KARDİYOVASKÜLER ANATOMİ

Bu bölümde kardiyopulmoner bypas işlemini ilgilendiren ve hastanın kalp akciğer pompasına bağlanması süreciyle ilgili anatomik bilgiler verilecektir (Resim 1).



**Resim 1** : Kanülasyonla kardiyopulmoner bypas için hazırlanmış kalp (Harry A. Wellons Jr. Richard K. Zacour. Cardiopulmonary bypass. IN: Larry R. Kaiser. Irving L. Kron, Thomas L. Spray (ed.) Mastery of Cardiothoracic Surgery Lippincott Williams A. Wilkins. Philadelphia. 2007'den uyarlanmıştır).

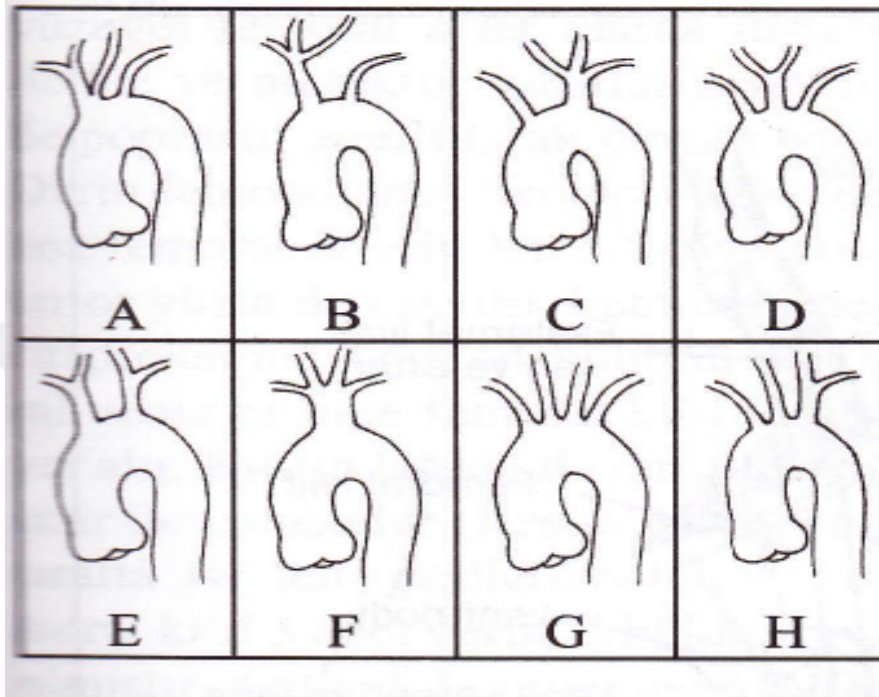
### 2.2.1. ARTERİYEL KANÜLASYON

#### 2.2.1.1. Asendan Orta Kanülasyonu:

En sık kullanılan arteriyel kanülasyon yöntemi, kolay, güvenli, komplikasyon oranının az olması ve ek kesi gerektirmemesi nedeniyle asenden aorta kanülasyonudur (6,7).

Asenden aorta yaklaşık 1.5-3 cm çapında (8,9), 7-8 cm uzunluğundadır (12,10) ve tamama yakını intraperikardiyal'dir (8,9). Ortalama duvar kalınlığı 3 milimetre'dir.(9). Turunkus brakiosefalikus aortanın kroner arterlerden sonraki ilk dalıdır ve arkus aortanın potero-süperior yüzünden ayrılır. Turunkus brakiosefalikus başlangıçta trekeanın önündeyken daha sonra sağa doğru yönelir. Arkus aorta yaşlılarda ve hipertansiflerde elonge olabilir ve bu durumda arkus dalları daha dik bir açıyla dallanırlar (10).

Arkus aorta dallarının birçok çıkış varyasyon ve anomalisi tanımlanmıştır(10). En sık varyasyon trunkus birakiosefalikus'un yüksek çıkışlı olmasıdır (trakeanın solunda). Vakaların %27'sinde sol a.carotis conminus, tronkus birakiosefalikusla aynı kökten çıkmakta (Resim2A) veya trunkusbrakiosefalikustan dallanmaktadır (Resim2B) (10).



**Resim 2 :** Arkus aorta dallarının orijin varyasyonları A ve B tüm arkus dal varyasyonların %73'ünden sorumludur. Arkus dallarının varyasyonları antegrad serebral perfüzyon sırasında önemli olabilir. (Renan Uflacker. Atlas of Vascular anatomy: An angiographic Approach. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 1997 sayfa 164'ten uyarlanmıştır).

Aortanın katmanlarından tunika medianın 1/3 iç kısmı ile tunika intima aort lümeninden doğrudan difüzyonla beslenirken medianın 2/3 dış kısmı ile tunika adventisya vazovazorumlarla beslenir (10).

Asendan aortadan kanülasyon yeri planlanan ameliyata göre değişebilmekle birlikte mümkün olan her durumda aortanın perikart içinde kalan bölümü seçilmelidir; çünkü bu segment yırtılma ve diseksiyona daha dayanıklıdır (10,11,13). Aort kapak ve asendan aorta ameliyatları ile çok sayıda proksimal anastomozun yapılacağı koroner bypas ameliyatlarında örneğin mitral kapak ameliyatlarına oranla daha distal kanülasyon gerekebilir (14).

Aortaya, yuvarlak (keskin olmayan) iğneli 2/0 veya 3/0 dikişlerle iç içe 2 adet dairesel veya elmas şeklinde purse (keseağzı) dikişi konulur. Dikiş derinliği bazı cerrahlar sadece adventisya ile sınırlı tutarken (15), bazıları az bir miktarda mediaya da geçmektedirler (6). Aort duvarı ince veya firajil ise plejitli dikişlerle purse dikişi konulabilir.

Purse dikişlerinin içinde kalan adventisya genellikle kesilerek yanlara ayrılır (7). Daha sonra bistüri ile aortaya kanülün ucunun çapı kadar bir uzunlukta tam kat kesi yapılır ve kanül aort lümenine ilerletilir. Kesi kanülün çapına oranla çok küçük olursa kanülasyon sırasında diseksiyon gelişebilir. 2-3 denemeden sonra kanül yerleştirilemezse dilatörler kullanılabilir (7).

Kanülasyon sırasında aort basıncı ne yüksek ne de çok düşük olmamalıdır. 100-120 mmHg sistolik basınç optimaldir (7). Kan basıncı yüksek olursa aortadan yırtılma ve diseksiyon riski vardır. Kan basıncı çok düşük olursa da aortada kollaps eğilimi sonucu aortotomi ve kanülün lümenine itilmesi zorlaşır ve aortun arka duvarının hasarlanması riski vardır. Ayrıca dekanülasyon sırasında da aorta basıncı yüksek olmamalıdır.

Kros klempin aortayı tam kat oclüde etmesini sağlamak için aorta pulmoner arterden ve arka duvara komşu yapılardan diseke edilerek teyple dönülebilir.

Ciddi bir komplikasyon olmadığı sürece yetişkinlerde aortik kanülasyon sırasında side klemp uygulamasından kaçınılması önerilmektedir (6,7).

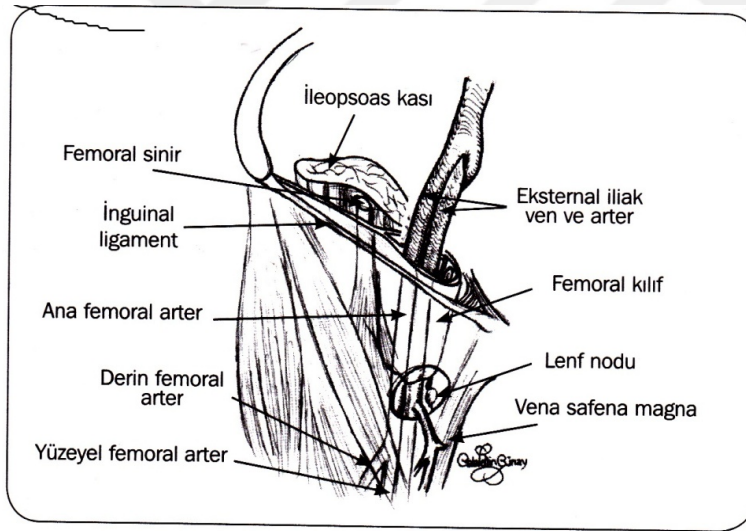
Asenden aort kanülasyonunun olası komplikasyonları kanülün aorta lümenine ilerletilmesi intra-mural yerleştirilmesi; aterom plağı embolisi, kanülden veya düşük aort basıncından kaynaklanan hava embolisi; aortanın arka duvarının hasarlanması; kanül kenarından veya alındıktan sonra kanülasyon yerinde devam eden kanama; kanül ucunun ters istikamete, aort kapağı, aort duvarına veya arküs dallarına yönelmesi; serebral malperfüzyon; pediatrik vakalarda büyük kanülün aort lümenini tıkamaması; aort diseksiyonu ve hat basıncını yüksek olmasıdır (7).

### **2.2.1.2. Femoral Arter Kanülasyonu:**

Femoral arter kanülasyonu kardiopulmoner bypas uygulamasının erken yıllarında yaygın olarak kullanıldığı halde günümüzde yerini asenden aorta kanülasyonuna bırakmıştır. Ancak yine de en sık başvuru alternatif kanülasyon yöntemidir. Genellikle reoperasyonlarda profilaktik olarak kullanılmaktadır ayrıca asendan aortanın anevrizma ve

kalsifikasyon gibi nedenlerle kanüle edilmediği durumlar ile asendan aort kanülasyonuna bağlı aort diseksiyonu, yırtılması veya kontrol edilmeyen kanamaları gibi komplikasyonların tamirinde ve arkus aorta cerrahisinde uygulanmaktadır(7).

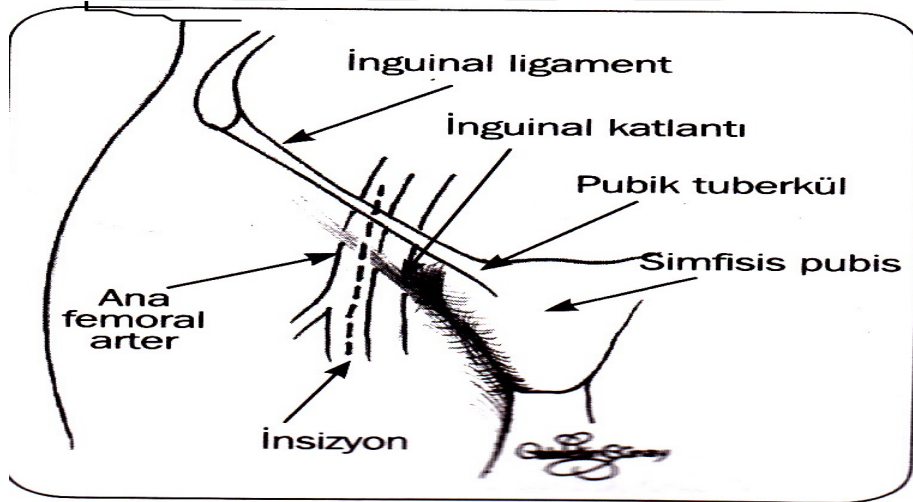
Eksternal iliak arterin devamı olan ana femoral arter inguinal ligament hizasından başlar ve yaklaşık 6 cm distalde derin femoral arter dalını verdikten sonra yüzeysel femoral arter olarak distale ilerler ve adduktor kanalın distalinde popliteal arter olarak devam eder. Derin femoral arter, femoral üçgende ana femoral arterin lateral veya posterior yüzünden ayrılır. Femoral arterin proksimal 4 cm'lik bölümü femoral venle birlikte femoral kılıf içinde yer alır. Kılıfın lateral duvarı femoral sinir ile komşudur. (Resim3). Medial tarafta ise lenf nodları bulunur. Femoral kılıf üç adet vertikal bölüme ayrılmıştır. Lateral kompartmanda femoral arter, ortadaki kompartmanda femoral ven bulunur. Koni şeklinde olan medial kompartman küçüktür, femoral kanal olarak adlandırılmıştır ve lenf nodları içerir (15). Ana femoral arterin çapı 9 mm-1cm olarak bildirilmektedir (9,16).



**Resim 3 :** Femoral arter ve komşulukları (Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy. 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins , Philadelphia, 2006 p.600'den uyarlanmıştır).

Femoral arter, inguinal katlantıda sinfisis pubis ile spina iliyaka anterior superiorun orta noktasında veya pratik olarak tüberkülum pubisin iki parmak lateralinde palpe edilebilir. Femoral nabzın alındığı noktada inguinal katlantının (inguinal ligamentin kaudalinde yer alır) biraz yukarisından başlayarak dizin medial yüzüne doğru yönelenen bir hattan inguinal

katlantının 4-5 parmak aşağısına kadar uzanan vertikal bir cilt kesisi yapılır (17) (Resim4). Daha sonra süperfisiyel fasia açılır. Burada vena safena manganın lateral dallarına rastlanabilir ve bu dallar bağlanarak ayrılabilir. Ven safena magna'nın her iki tarafında lenf nodları olabilir. Mümkün olan her durumda bu lenf nodlarının lateralinde kalınmalıdır. Bir sonraki katmanda femoral kılıfa insizyon yapılır ve femoral arter eksplere edilir. Ana, yüzeysel ve derin femoral arterler teyplerle dönülür. Derin femoral arter ilk bakışta görülmeyebilir; posteriorda ve hafifçe lateralde aranmalıdır. Her üç femoralde artere vasküler klempler konulduktan sonra transvers bir kesi ile ana femoral antere arteriotomi yapılır ve uygun çapta bir kanül yerleştirilerek proksimal klemp alınır; proksimaldeki teyp arterin (ve kanülün) etrafına sarılarak pens ile tutulur. Perfüzyon 3-6 saatten fazla sürerse bacak iskemisinden kaçınmak için Y konektörle bağlanmış daha ince bir kanül vasıtasıyla distal segment de perfüze edilebilir. Alternatif olarak sentetik bir damar grefti femoral artere uç-yan anastomoz edilerek kanül greftin içine yerleştirilir (7).



**Resim 4** : Femoral kanülasyonunda insizyon hattı.

Femoral kanülasyonun bir çok lokal komplikasyonu vardır: Femoral arterin yırtılması, trombozu, geç stenozu, diseksiyonu, kanama, bacak iskemisi, lenfatik fistül ve enfeksiyon. Aorta ve iliak arterlerde retrograd akım oluşturan femoral kanülasyonun en önemli komplikasyonları ise serebral ve koroner ateroemboli ve retrograd arteriyel/aortik diseksiyondur (7). Retrograd aortoiliyak diseksiyondan kaçınmak için femoral artere önce klavuz tel ilerletilerek kanülün obturatoruyla birlikte telin etrafından iletilmesi yararlı olabilir

(18). Yakın zamanlarda asendan aort anevrizması (19) ve tip A aortik diseksiyonunda femoral kanülasyonun güvenle yapabileceğine dair çalışmalar yayınlanmıştır (20).

### **2.2.1.3. Aksiller Arter Kanülasyonu:**

Asendan ve arkus aorta cerrahisinin en büyük mortalite ve morbidite nedeni santral sinir sistemi hasarıdır. Bu komplikasyonun başlıca sorumlusu bu ameliyatlardan sırasında femoral arter kanülasyonu yoluyla yalpalan retrograd aortik akıma bağlı ateroemboliler ve hipotermik sirkülatuar arreste (HSA) bağlı serebral isemidir. HSA sırasında beyin iskemisini azaltmak için retrograd serebral perfüzyon denense de iyi sonuçlar alınmamıştır. Bu sorunları ortadan kaldırmak için selektif antegrad serebral perfüzyona olanak sağlayan aksiller arter kanülasyonu giderek artan bir sıklıkla uygulanmaya başlanmıştır (24) ve bazı merkezler asendan, arkus aorta cerrahisinin'de rutin olarak aksiller arter kanülasyonu yapmaktadırlar (22). Bazıları ise asendan ve arkus aorta cerrahisinin yanı sıra endikasyonları genişleterek kalsifikasyon nedeniyle asendan aortanın kanüle edilemediği durumlar ile kardiyak reoperasyonlarda da femoral arter kanülasyonu yerine aksiller arter kanülasyonunu tercih etmektedirler (23). Aksiler arterin femoral artere göre daha az serebral ateroemboli riski ve antegrad serebral perfüzyona olanak sağlanmasının yanı sıra aterosklerotik tutulumunun daha az olması, iyi kollateral dalaşımı sayesinde daha az ekstremitelerde iskemisine neden olması, daha iyi yara iyileşmesi gibi üstünlükleri vardır (7).

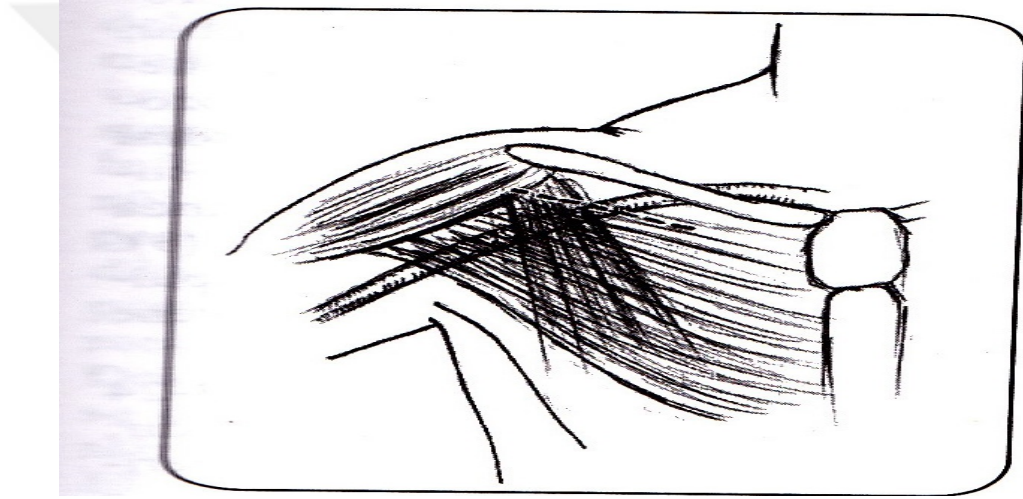
Subklaviyan arterin devamı olan aksiller arter birinci kotun lateral kenarından başlar. Ve m.pektoralis majorun arkasından geçerek m.teres majorun alt kenarı hizasından sonra brakial arter olarak devam eder. Aksiller arterin en önemli cerrahi anatomik özelliği brakial pleksus ile yakın ilişkisidir. Aksiller arterin çapı 7-10 mm arasındadır (24).

Bazı çalışmalarda sağ aksiller arter tercih edilirken (23,25-27) bazılarında ise sol aksiller arter kanülasyonu tercih edilmiştir (28,29).

Klavikulanın yaklaşık 1 cm altında klavikulanın lateral 2/3 bölümü boyunca klavikulaya paralel cilt kesisi yapılır (Resim5). M. Pektoralis major parsiyel olarak klavikuladan ayrılır. Klavipektoral fasiyanın üzerinde seyreden sefalik ven retrakte edilir ve fasiyal diseksiyon yapılır. M. Pektoralis minor insersionu ayrılır veya laterale retrakte edilir. Aksiller arter aksiller veneden daha derinde seyrettiği için genellikle aksiller veninin de mobilize ve retrakte edilmesi gerekmektedir. Aksiller arter palpasyonla hissedilerek keskin

diseksiyonla etraf dokulardan serbestleştirilir. Bu sırada brakial pleksus hasarından kaçınılması için dikkatle çalışılmalıdır. Torako-akromiyal dal ipekle dönülür veya bulldog klemp konulur. Aksiller arter bir teyple dönülerek proksimal ve distal vasküler klempler konulur. Aksiller arter doğrudan kanüle edilecekse transvers arteriotomi yapılarak lümenine 20-22 F kanül ilerletilir (28). Kanülün ana karortit arter lümenini tıkanmayacak şekilde 3-4 cm ilerletilmesi yeterlidir (25). Bir greft vasıtasıyla kanülasyon yapılacaksa longitudinal arteriotomi yapılarak 8 mm çapında bir greft 6/0 prolen dikiş ile aksiller artere uç-yan anastomoz edilir ve 22 F kanül greft içine yerleştirilerek prosimal ve distal klemler alınır (30).

Aksiller arter kanülasyonu sırasında brakial pleksus ve aksiller arter hasarı gelişebilir.



**Resim 5** : Aksiller arter kanülasyonunun insizyon hattı.

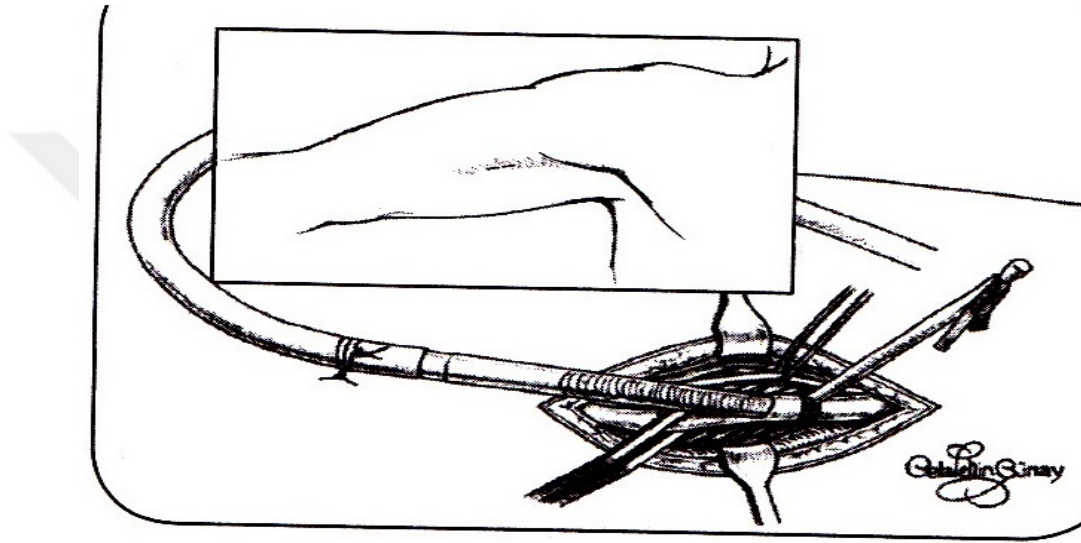
#### **2.2.1.4. Brakial Arter kanülasyonu:**

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi'nden Dr. Oğuz Taşdemir ve arkadaşları tarafından 1996 yılından itibaren asendan ve arkus aort cerrahisinde alternatif bir kanülasyon tekniği olarak brakial arter kanülasyonu yapıldığı bildirilmiştir (31). Ayrıca kliniğimizde de minimal invazif kalp cerrahisi sırasında uygulanan bir yöntemdir (32).

Brakial arter m.biceps brachii'nin iç yanındaki olukta median sinir ile birlikte seyreder. Çapı ortalama 4.5 mm'dir (33).



Hastanın kolu 90 derece abduksiyona getirilir humerusun medial epikondilinin 12-15 cm yukarisından medial hatta 2-3 cm uzunluğunda longitudinal bir cilt kesisi yapılır. Biseps kasının fasiyası biseke edilerek kas anteriora regrave edilir. Median sinir lastik teyp ile laterale mobilize edilir ve brakial arter teyplerle dönülür. Proksimaldeki teyp gevşetilerek arterin içine rehber tel ilerletilir ve bu klavuz telin etrafından obturatuoru ile birlikte 18-20 F arteriyel kanül ilerletilir. Tel ve obturator çekilir. Distal bölüme yumuşak klemp uygulanır (32) (Resim6).

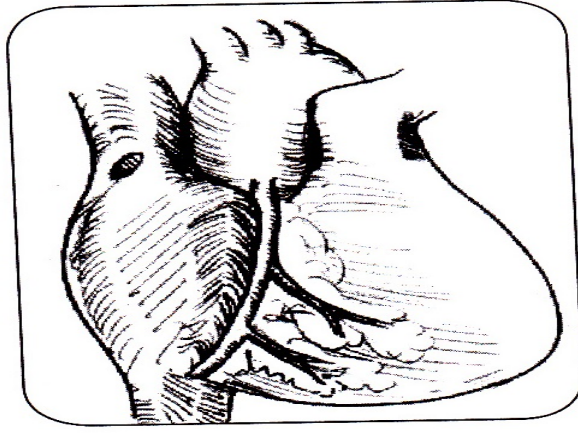


**Resim 6 :** Tamamlanmış brakial arter kanulasyonu. Küçük resimde insizyon hattı görülmektedir. ( Demirkilic U, Kurulay E, Cingoz F, Bingol H, Gunay C, Yildirim V, Kilic S, Tatar H. Brachial artery cannulation facilitates lower ministernotomy cardiac surgery. J Card Surg. 2004; 19 (3):260-3'den uyarlanmıştır).

### 2.2.2. VENÖZ KANÜLASYON

Kardiyopulmoner bypasın venöz bağlantısı genellikle sağ artiuma kanül yerleştirilerek sağlanır. Sağ artiuma, planlanan ameliyata göre two-stage kavoatriyal kanül yerleştirilebilir veya sağ atrium yoluyla süperior ve inferior vana kavaya ayrı ayrı kanüller ilerletilebilir. Özellikle sağ atriumun iç anatomisinin ayrıntılı olarak eksplore edilmesi gereken durumlarda olmak üzere pediatrik hastalarda doğrudan süperior ve inferior kavalara da kanül yerleştirilebilir.

Sağ atriumun kanülasyonla ilgili en önemli yapıları süperior ve inferior vena kava ve koroner sinus ostiumları ile sinus nodudur. Vena kava süperior ostiumu yaklaşık 2 cm çapında, vena kava inferior ostiumu yaklaşık 3 cm çapında ve koroner sinus ostiumu yaklaşık 8 mm çapındadır (9). Sinus nodu sulküs terminalisin üst ucunda kavoatrial bileşkede yerleşimlidir. Sağ atriumun kanülasyonla ilgili anatomisinde diğer önemli bir konu ise sağ koroner arterle yakın komşuluğudur. Sağ koroner arter sağ artioventriküler olukta seyreder (Resim7). Kavoatrial bileşke bölgeleri çok ince olabilir (7).



**Resim 7 :** venöz kanulasyon sırasında dikkat edilmesi gereken sinus nod ve sağ koroner arterin sağ atrium ile ilişkisi görülmektedir.

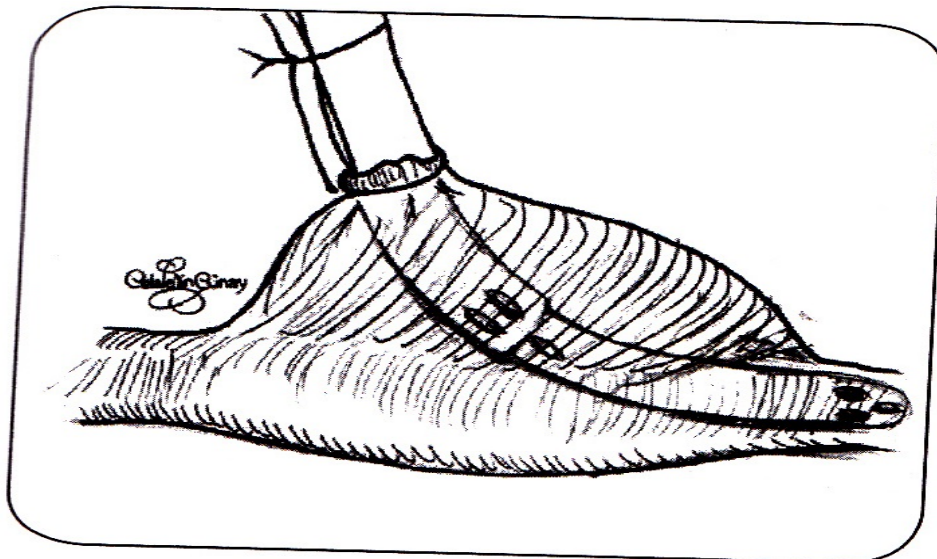
Süperior vena kava sağ ve sol brakiosefalik venlerinin birleşmesiyle oluşur. Sağ brakiosefalik ven 2.5 cm uzunluğunda ve vertikal uzanımlıdır. 6 cm uzunluğunda olan sol brakiosefalik ven ise trakeanın ve arkus aorta dallarının önünde oblik bir seyirle soldan sağa çekerek sağ brakiosefalik venle birleşir (10). Vena kava süperior yaklaşık 6-7 cm uzunluğunda ve 2 cm çapındadır, alt yarısı intraperikardiyaldir (9). Kapak bulunmaz vena kava süperiora perikardial tutunma hizasının hemen üzerinde posterolateralde azigos ven katılır. Lumbar, subkostal, posterior, interkostal, hemiazigos, aksesuar hemiazigos, ozofageal, mediastinal ve perikardial venlerin oluşturduğu azigos ven süperior ve inferior vena kava arasında doğrudan bir bağlantı oluşturur (8). Ayrıca sağ bronşiyal venler de pulmoner hilus yakınlarında azigos vene katılır.

Vena kava inferior yaklaşık 23-24 cm uzunluğunda ve 3 cm çapındadır; proksimal 2 cm'lik kısmı intraperikardiyaldır (9). Vena kava inferiora diyafragmanın hemen altında hepatik venler katılır.

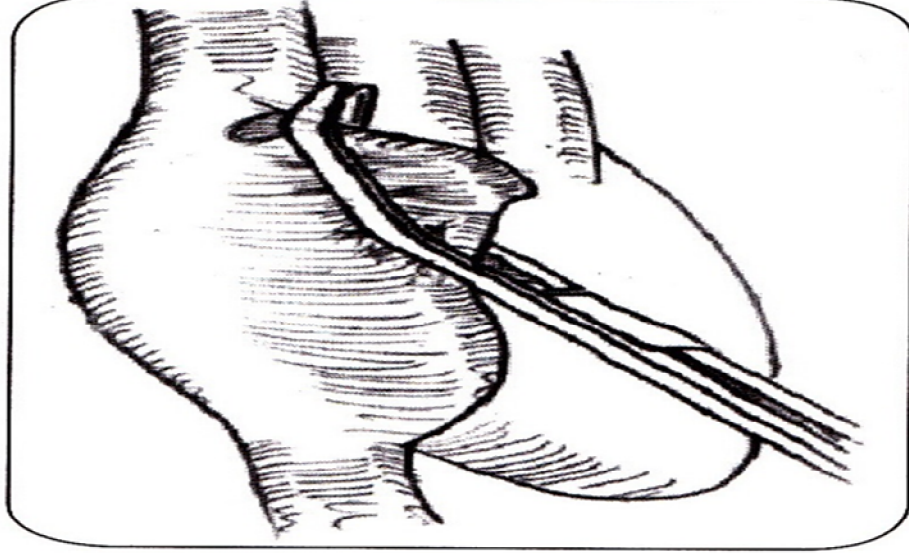
Sistemik venöz kanın yaklaşık 1/3'ü süperior vena kavadan drene olurken 2/3'ü inferior vena kavadan drene olur (7).

### 2.2.2.1. Sağ Atrium Yoluyla Kanülasyon:

Two-stage kavoatrial kanül süperior vena kavaya ilerletilen kanül sağ atrium apendiksine yerleştirilen purse dikişinin arasında geçirilir. Apendiksten kanülasyon yapılırken bazı yazarlar apendikse bir side klemp konularak purse dikişlerinin geçilmesini ve atrium insizyonunun yapılmasını önermektedir. Bu özellikle atrium duvarının ince ve frajil olduğu durumlarda yararlı olabilir. Ancak side klemp uygulanırken sinus nod ve sağ kroner hasarından kaçınılmalıdır. Two-stage kavoatrial kanülün ucu inferior vena kavaya yerleştirilir ve inferior vena kava kanını drene eder; orta bölümdeki dikili kısım ise sağ atriumun ortalarında bir yerde olmalıdır ve süperior vena kavadan gelen kanla kroner sinus kanını drene eder (Resim8). İnfior vena kavaya ilerletilecek kanül ise sağ atriumun lateral duvarının posteriyoinferiyoruna yerleştirilen purse dikişinin içinden yerleştirilir (7); bu purse dikişinin yerleşiminde sağ koroner arter hasarından kaçınılmalıdır. Dekanülasyon yapıldıktan sonra purse dikişlerinin bağlanmasına ek olarak apendiksteki atriotomi genellikle 1/0 serbest ipek ile bağlanırken inferior vena kava için yapılan atriotomi 5/0 prolon dikişle tamir edilir. Yine bu işlemler sırasında sağ kroner arter hasarından kaçınılmalıdır (Resim9) (6).



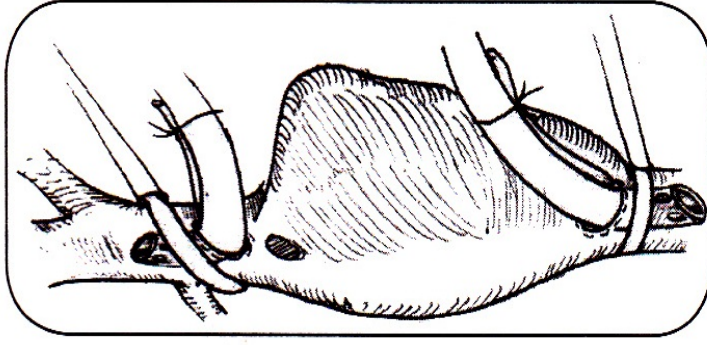
**Resim 8 :** Two-stage kanülle kavo atrial kanülasyon.



**Resim 9 :** Side klemple sinüs nod hasarı.

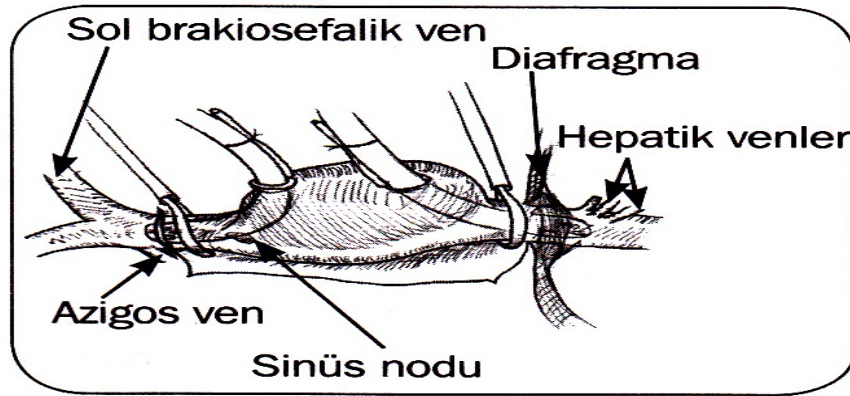
#### **2.2.2.2. Doğrudan Kaval Kanülasyon:**

Süperior vena kava kanülasyonun'da perikardın tutunma yeri mümkün olduğunca yukarıya doğru serbestleştirilmeli ve brakiosefalik venlere yakın bir noktada 4-5/0 prolene dikişle sadece adventisyadan geçilerek uzun aksı longitudinal olan oval şekilli purse dikişi yerleştirilmelidir. İnférieur vena kava kanülasyonunda ise purse dikiş yeri olarak kavo-atriyal bileşke uygundur. Burada purse dikişin diafragma üzerindeki parietal perikard'dan da geçilmesi frajil dokularda daha emniyetli olabilir (6). Sağ kalp boşluklarının açıldığı ameliyatlarda vena kavalarm teyplerle dönülmesi gerekir. Süperior vena cavanın etrafına sarılan teyp sinüs noduna hasar vermeyecek mesafede yerleştirilmelidir. (Resim10). İnférieur vena cavanın dönülmesi bazen güç olabilir. Bu durumda kardiopulmoner bypas başlatılarak aatriumun boşaltılması ve vena kava inferiorun iyice eksplere edilerek dönülmesi yararlı olabilir.



**Resim 10 :** Vena kavalardan doğrudan kanülasyonu.

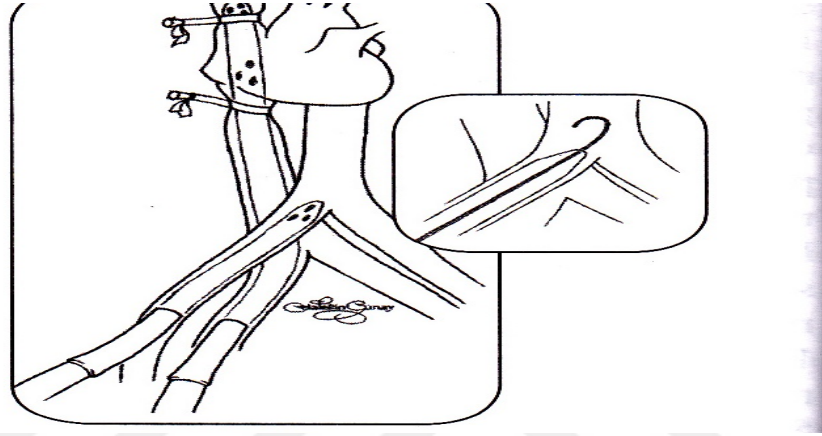
Hem sağ atrium yoluyla hemde doğrudan kaval kanülasyonda kanüllerin uçlarının uygun mesafede yerleştirilmesi önemlidir. Süperior vena cava kanülü fazla yukarıya uzanırsa brakiosefalik ve azigos ven drenajı azalabilir ve bu da baş ve boyunun venöz dönüşünü bozarak serebral ödeme ve nörolojik komplikasyonlara yol açabilir. Bikaval kanülasyonda bu durumdan kaçınmak için sadece süperior vena cava kanülüyle kardiyopulmoner bypasa başlanıp yeterliliği sağlandıktan sonra inferior kava kanülünden klemp alınır ve bikaval venöz dönüşle devam edilir. İnférieur vena cava kanülü fazla aşağıya uzanırsa hepatik venleri obstrükte edebilir ve postoperatif karaciğer bozukluğu gelişebilir (6) (Resim 11).



**Resim 11 :** Vena kavalardan sağ atrium yoluyla kanülasyonu.

### 2.2.2.3. Femoral Ven Kanülasyonu:

Özellikle kardiyak reoperasyonlarda olmak üzere femoral arterle birlikte femoral ven kanülasyonu ile kardiyopulmoner bypas uygulanabilir. Burada dikkat edilmesi gereken nokta venöz kanülün yeterli venöz dönüşü sağlayacak çapta olması ve kanülün her iki kavanın drenajını sağlamak üzere sağ atriuma kadar ilerletilmesidir (18,34) (Resim 3,4,12).



**Resim 12** : Femoral ven yoluyla bikaval kanülasyon. Küçük resimde kılavuz tel görülmektedir. (Kuray E, Bolcal C, Cingöz F, Günay C, Yildirim V, Kilic S, Ozal E, Demirkilic U, Arslan M, Tatar H. Cardiac reoperation by Carpendier bicaval femoral venous cannula: GATA experience. Ann Thorac Surg. 2004 Mar; 77 (3):977-81'den modifiye edilmiştir).

### 2.2.3. RETROGRAD KARDİYOPELEJİ

Miyokard korunmasına yönelik olarak kombine antegrad/retrograd kardiyopleji verilmesi giderek popüler olan bir uygulamadır (35-38). Sağ ventrikülün korunması yetersiz olduğu için retrograd kardiyoplejinin tek başına uygulanması önerilmemektedir(39).

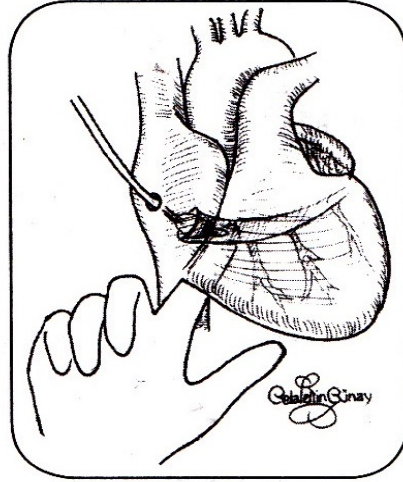
Kalbin ana veni olan koroner sinüs büyük kardiyak ven, posterior sol ventrikül veni, orta kardiyak ven, küçük kardiyak ven ve sol marjinal venin katılımıyla oluşur. Kalbin arka yüzünde atrioventriküler oluğun sol yarısı içerisinde seyrederek inferior vena kava ve triküspit orifislerinin arasından sağ atriya açılır (36). Sağ ventrikülün anterior bölgesi ve her iki atriumun bazı bölgeleri hariç kalbin diğer bölgelerinden venöz dönüşü sağlar ve kardiyak

venöz dönüşün %75-85'inden sorumludur (36,40). Yaklaşık 1 cm çapında ve 4 cm uzunluğundadır (9). Koroner sinüs anomalileri kardiyak disfonksiyonuna neden olmasa da retrograd kardiyoplejinin dağılımını etkileyebilir. 5 tür koroner sinüs anomalisi tanımlanmıştır:

1. Koroner sinüs yokluğu: hemen daima sol atriuma açılan bir persistan sol süperior vena kava (PSSVK) ile birlikte dir.
2. Hipoplastik koroner sinüs: bir veya daha fazla kardiyak venin doğrudan atriuma drene olması nedeniyle oluşur.
3. Koroner sinüs ostiumunun atrezisi veya stenozu: koroner venler alternatif bir yoldan drene olurlar (PSSVK'ya retrograd drenaj, brakiosefalik vene veya sol atriuma).
4. Büyük koroner sinüs: soldan sağa şant olmaksızın (PSSVK'nın veya hepatik venlerin koroner sinüse açılması) veya soldan sağa şantlı (anormal pulmoner venin koroner sinüse açılması) lezyonlar nedeniyle gelişir.
5. "Unroofed" koroner sinüs: koroner sinüs ve sol atrium arasındaki duvarın gelişmemesi sonucu oluşur, vakaların çoğunda PSSVK eşlik eder (36).

Venöz kanüller yerleştirilmeden önce veya sonra sağ atriumun anteroinferioruna purse dikişi konularak ortasından atriotomi yapılır. Koroner sinüs kateterinin ucu sol elle atriotomiye yerleştirilirken sağ elin işaret parmağı sağ kavo-atrial bileşkenin hemen medialine (koroner sinüse yakın lokalizasyondur) yerleştirilir. Daha sonra kataterin ucu sol atrium apeksine doğru çevrili olarak ilerletilirken sağ elin işaret parmağı ile katater koroner sinüs orifisine doğru yönlendirilir. Doğru entübasyondan sonra kataterin posteriyor atrioventriküler olukta koroner sinüs içinde seyrettiği hissedilebilir. Katater koroner sinüste 3 cm ilerletildikten sonra stilet dikkatli bir şekilde geri çekilir (41) (Resim 13).

Retrograd kardiyopleji kateterizasyonu sırasında koroner sinüs yırtılabilir ancak nadir bir komplikasyondur.



**Resim 13** : Retrograd perfüzyon kataterinin sağ atrium yoluyla koroner sinüse yerleştirilmesi.

#### **2.2.3.1. Persistan sol süperior vena kava (PSSVK):**

Persistan sol süperior vena kava hem bikaval kanülasyon hemde retrograd kardiyopleji uygulamalarında sorun oluşturmaktadır.

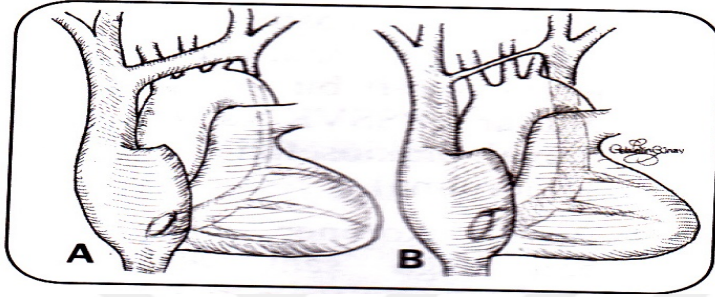
Normal embriyolojik gelişim sırasında primitif venöz sinüs vücudun üst kısmından anterior kardinal venleri, alt kısmından ise posterior kardinal venleri almaktadır. Gebeliğin 7. haftasında kardinal venlerin yerini superior ve inferior vena kaval alır. Venöz sinüsün sol boynuzu regrese olarak koroner sinüse dönüşür ve sadece anterior kardinal venin kalıntısı olan Marshall oblik venini alır. Rezidüel bir sol anterior kardinal ven nedeniyle ortaya çıkan PSSVK sol brakiosefalik ven-sol internal juguler ven bileşkesinden köken alır, vertikal bir şekilde aşağı inerek posterior atrioventriküler olukta perikardiyal kaviteye girer ve vakaların %90'ından fazlasından koroner sinüs yoluyla sağ atriuma drene olur (36).

PSSVK büyük venlerin en sık anomalisidir. Genel popülasyonda %0.1-%0.3 oranında görülürken kongenital kalp hastalığı olanlarda prevalansı %3-%8'dir. PSSVK'lı bireylerin %10'unda başka bir kardiyak anomali de vardır (7). PSSVK ile mitral atrezi, atrioventriküler septal defekt ve kor triatriatum arasında pozitif korelasyon vardır (42).

Sağ kalp boşlukları açılacaksa birkaç seçenek vardır. Yeterli çapta bir sol brakiosefalik ven varsa (Resim14A) (vakaların %30'unda böyledir) kardiopulmoner bypas sırasında PSSVK basitçe klemplenir. Fakat nadir bir olasılık olarak koroner sinüs atresizi nedeniyle



kalbin venöz kanının PSSVK'ya drene olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca PSSVK'ya sağ superior vena kava agenezisi de eşlik ediyorsa (vakaların %20'sinde böyledir) yeterli çapta sol brakiosefalik ven olsa bile PSSVK klemplenemez. Sol brakiosefalik ven yoksa (vakaların %40'ı) veya küçük çaplı ise (vakaların %33'ü) (Resim14B) PSSVK'nın oklude edilmesi ciddi serebral venöz hipertansiyona ve serebral hasara neden olabilir. Bu durumda PSSVK'nın drene edilmesi gerekir. Bu, ya kardiyotomi aspiratörü koroner sinus ostiumuna yerleştirilerek yada PSSVK'nın venöz kanülasyonu sağlanır (7).



**Resim 14** : A) Persistan sol superior vena kava ile birlikte yeterli çapta sol brakiosefalik ven var. B) Sol brakiosefalik venin çapı yeterli değil. Koroner sinus ostiumunun B'de daha geniş olduğuna dikkat ediniz.

### 2.3. KALP AKCİĞER MAKİNESİNİN KOMPANENTLERİ

Kalbe gelen tüm sistemik venöz kanın tutulması ve CPB devresinde toplanarak hastaya geri dönmesi total CPB; sistemik venöz kanın yalnızca bir kısmının tutularak CPB evresinde toplanması ise parsiyel CPB adını alır. Parsiyel CPB aorto koroner bypass girişimlerinin çoğunda ve kalbin açılmadığı durumlarda yeterlidir. Kalbin odacığının açıldığı veya kalbe dönüşün sorun olduğu durumlarda total CPB gereklidir. Sonuç olarak, CPB kalp ve akciğerleri dolaşım dışı bırakırken, vücudun diğer kısımlarına yeteri derecede dolaşım sağlayan bir yöntemdir (43,44,45).

<b>ANA KOMPONETLERİ</b>	<b>YARDIMCI KOMPONETLER</b>
Pompa	Vent ve kardiyotomi rezervuarı
Isı Değiştirici	Hava ve gaz mikseri (anestezi-oksijen)
Venöz rezarvar	Aspirasyon Sistemleri
Oksijenatör	Ultrafiltrasyon Filtresi
Arteriel Filtre	Kardiyopleji Sistemi

**Tablo 1.** Kalp Akciğer Makine Kompanetler

### **2.3.1. Pompa**

Roller, sentrifugal ve ventriküler pompa adı altında 3 tip pompa kullanımdadır. Günümüzde CPB için geniş uygulama alanı bulan pompa türleri ilk ikisidir. Ventriküler pompalar ise sıklıkla "asist device" lerde tercih edilmektedir (45).

#### **2.3.1.1. Roller pompalar**

Genellikle birbirine 180° lik açı yapan 2 adet silindirik yapının kanı taşıyan tüplerin üzerine sıra ile basınç uygulayarak dönmesi ve böylece tüp içindeki kana ivme kazandırması prensibiyle hareket ederler. Akım hızı tüplerin çapına, bası uygulanan yolun uzunluğuna bağlı olarak değişir. Oklüzyon roller pompalarda önemli bir özelliktir. Roller pompa son 40 yıldır en çok kullanılan pompadır (45).

#### **2.3.1.2. Sentrifugal pompalar**

Sentrifugal ve aynı çalışma prensiblerini içeren impeller pompalar kinetik pompalardır. Kan bir elektrik motoruyla oluşturulan yapay girdap sayesinde meydana gelen merkezkaç gücü ile pompa boyunca nonpulsatil bir akım sağlayarak ilerlerler(45).

### **2.3.1.3. Ventriküler pompalar**

Sıklıkla "asist device" lerde tercih edilir. Cross-clemp gerektirmezler, kalp atımına olanak sağlarlar, akciğer dolaşımının devamlılığını sağlarlar ve yüksek hacimde prime gerektirmediklerinden ötürü önemli hemodilüsyona yol açmazlar (45).

### **2.3.2. Rezervuar**

Venöz rezervuar yaklaşık 3 lt kapasitesi olan genellikle polivinil' den imal edilen, kan-hava bariyeri içeren ve venöz dönüş ile arteriyel akım arasındaki dengeyi oluşturan haznedir. Sert plastik malzemeden imal edilen atmosfere açık rezervuarların büyük hacim, volüm miktarının saptanmasının kolay oluşu, prime uygulamasının kolaylığı, venöz havanın manupilasyon kolaylığı ve nispeten daha ucuz olma avantajları vardır (45). Bubble oksijenatörlerde rezervuar oksijenatöre entegre bir parçadır. Bu nedenle arteriyel arteriyel rezervuar olarakta adlandırılabilir. Membran oksijenatörlerde ise venöz rezervuar ekstrakorporeal dolaşımın ilk komponentini meydana getirir ve venöz drenaj ile aspirasyon sistemlerinin ilk toplandığı yerdir. Kan, sıvı ve ilaç uygulanacak portlara sahiptir (45).

### **2.3.3. Oksijenatör**

Geçmişte vertikal ekran, disk oksijenatör, heterolog ve homolog biyolojik akciğerler gibi oksijenatör tipleri kullanılmış olmakla birlikte günümüzde 2 tip öne çıkmaktadır. Bunlar bubble ve membran oksijenatörlerdir (45).

#### **2.3.3.1. Membran oksijenatörler**

Ana çalışma prensibi direkt bir kan-gaz teması olmaksızın ince bir membran vasıtasıyla oksijen (O<sub>2</sub>) sunumunun ve karbondioksit (CO<sub>2</sub>) eliminasyonun sağlanmasıdır. Genellikle mikrodelikli ve solid olmak üzere 2 tipi vardır. Küçük delikli membranlar kanın geçemeyeceği ancak gaz difüzyonuna imkan veren 0.3-0.7 mikron çapında deliklere sahiptirler ve polipropilen veya teflondan imal edilirler. Delikler kan ile temas ettiği için ince proteinli bir katman ile kaplanırlar ve gaz değişimi bu katman yoluyla sağlanır. Solid membranlar ise 25 mikrondan daha ince delikleri olan ve metil glikondan yapılmış membranlardır. Membran oksijenatörler kalp-akciğer makinesinde genellikle akıma karşı rezistans yaratmaları nedeniyle pompadan sonra yer alırlar (45).

### **2.3.3.2. Bubble oksijenatörler**

Membran oksijenatörlerden farklı olarak entegredir. Hastadan gelen venöz hat ile pompa arasında yer alırlar. Çalışma prensibi kanın içine gaz kabarcıklarının verilmesi ve gaz kabarcığı yüzeyinde O<sub>2</sub> ve CO<sub>2</sub> alışverişi esasına dayanır. Kan travması membran oksijenatörlere oranla daha fazladır (45). Günümüzde kullanılmamakta'dır.

### **2.3.4. Isı değiştirici**

Kardiyopulmoner bypass (CPB) esnasında beyin başta olmak üzere çeşitli organların metabolik gereksinimlerini azaltmak için uygulanan sistemik hipotermi sağlanması amacıyla ısı değiştirici sistemlere ihtiyaç vardır. Normotermik CPB' de vücudun soğumasını engeller, hipotermik CPB' de ise kanı ve böylece vücudun soğumasını engeller (45).

## **2.4. Kardiyopulmoner Bypass (CPB)**

### **2.4.1. Bypass Öncesi Dönem**

#### **2.4.1.1. Hemodilüsyon**

Hemodilüsyonda prensip, hasta ameliyat öncesi gecesinden beri hiçbir sıvı almadığından günlük su ihtiyacının 1/3' ünü % 5' lik glikoz solüsyonu olarak oksijenatöre koyup kansız pompaya başlamak, ekstrakorporeal dolaşımın sonunda da oksijenatörde geri kalan bütün kanı hastaya vermektedir. Hipotermi ile birlikte uyguladığından anoksi tehlikesi yoktur (46), hatta viskozite azaldığından kapiller dolaşım daha iyi olur. Gerektiğinde perfüzyon hızı değiştirilebilir (47). Hemotokrit değerimiz % 22-25 aralığının altında değilse kan ilavesi yapılmaz. Yararları:

1. Kan uyuşmazlığı problemleri olmaz.
2. Hepatit ihtimali minimale iner.
3. Kan elementlerinin intravasküler yığılımları ve viskoziteleri azalır, kapiller mikrosirkülasyon düzelir. Buna bağlı olarak perfüzyon kolaylaşır, akım hızı yükselir. Bilhassa derin hipotermi birlikte kullanıldığı vakalarda bunun önemi çoktur. Doku perfüzyonu düzeldiğinden dokunun oksijenlenmesi daha iyi olur.
4. Renal komplikasyonların görülme şansı azalır.
5. Hemoliz oranı düşer.

6. Bu ciddi asidozlar görülmez.

Bugün için hemodilüsyonun yararlarını birçok merkez (23,24,26,27,28,47,54,62,104) kabul ederek benimsemiş ve modifiye ederek uygulamışlar.

Hemodilüsyonda kullanılan mayiler;

- 1.Ringer laktat solüsyonu : 20 ml/kg.
- 2.İsolayte solüsyonu :1000 ml
3. Mannitol (%20) solüsyonu: 80-100 ml

İlaçlar;

1. Sodyum Bikarbonat: 15 ml (1,5 ampül) hastanın baz açığına göre ilavesi yapılır.
2. Potasyum klorür: 5 ml
3. Magnezyum: 10 ml
4. Kalsiyum glukonat: 10 ml
5. Antibiyotik 1 gr

Bütün ameliyat süresince, hasta yoğun bakıma çıkana kadar gerekli mayiler ve ilaçlar kan gazı sonuçları değerlendirilerek hastaya minimal düzeyde verilecektir.

#### **2.4.1.2. Kanülasyon**

Kardiyopulmoner bypass (CPB) için, kanülasyon kritik bir olaydır. İlk olarak aortik kanülasyon yapılır. Çünkü ; venöz kanülasyonun daha sık hemodinamik problemlere neden olması ve gerektiğinde aortik kanülden hızlı sıvı verilebilir. Kanüller yanlış yerleştirildiğinde aortik diseksiyona neden olabilir. Ve arteriyel kanülden tüm hava kabarcıkları çıkarılmalı ve CPB başlatılmadan önce aort kanülden geriye kan geldiği görülmelidir. Tüm hava kabarcıklarının çıkarılmaması durumunda, koroner veya serebral emboli gelişebilir (55,56,68,75,76).

Venöz kanülasyon atriyal apendiks yoluyla sağ atriuma bir ya da iki venöz kanül yerleştirilir. Koroner arter cerrahisi ve pek çok kapak operasyonları için bir venöz kanül yeterlidir. Açık kalp cerrahisi için (kalbin odacıkları açılacağı zaman) iki ayrı kaval kanül

gereklidir. Venöz kanül kanüllerin yanlış yerleştirilmesi, venöz dönüşü veya boyun ve başın venöz drenajını bozabilir (59,43,60,44,45).

#### **2.4.1.3. Heparinizasyon**

Ekstra korporeal dolaşımın yapılabilmesi için hastaya pompa öncesi kg. başına 300 ünite heparin verilir. Nötralizasyon protamin sülfat ile sağlanır.

#### **2.4.1.4. Antikoagülasyon**

Antikoagülasyonun yeterliliği, aktive pıhtılaşma zamanı (ACT) tayini ile sağlanır. 400-450 sn' den uzun ACT' yi pek çok cerrah emniyetli kabul etmektedir. Aort kanülasyonuna başlandığında ACT 300-400 sn olmalıdır. Bazı cerrahlar heparini, sağ atriuma doğrudan vermeyi tercih ederlerken; genellikle anestezi santral bir hattan verip 3-5 dk sonra ACT bakılır. Bazen heparin rezistansı ile karşılaşılabilir ki bu olayın nedeni çoğunlukla antitrombin-III (AT-III) eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Buna takiben taze donmuş plazma verilerek yeterli antikoagülasyon sağlanır (59,43,60,44,45).

#### **2.4.1.5. Hemoliz**

Kullanılan oksijenatör, pompa ve tüplerde yüzeyler ne kadar düz olursa olsun, zamanla doğru orantılı olarak artmak üzere, hemoliz meydana gelir. Bu bakımdan pompa ne kadar ideale yakın yapılırsa yapılsın pompa süresinin mümkün olduğu kadar kısa sürdürülmesi uygun olur.

Bazı durumlarda hemoliz miktarı artar:

1. Perfüzyonun uzun sürmesi,
2. Kullanılan tüp ve oksijenatörde yüzeylerin yeteri derecede düzgün olmaması,
3. Başlangıç miktarı olarak kullanılan kanın kısmen eski olması,
4. Tüplerin lüzumdan fazla uzunluğu,
5. Aspirasyonun çok olması ve köpüklenme,
6. Bilhassa hava kabarcıklı oksijenatörlerde fazla miktarda ve şiddetle oksijen üflenmesi,
7. Pompanın oklüziv olması (61).

### 2.4.2. Başlangıç

Kanüller uygun şekilde yerleştirilip tespit edildikten sonra, aktive pıhtılaşma zamanı yeterli ve perfüzyonist hazır ise CPB başlatılır. Önce venöz sonra arteriel kanüllere konulan klemler kaldırılır ve CPB başlatılır. Pompa rezarvuvarına yeterli venöz dönüşün sağlanması çok önemlidir. Normalde rezarvuvarın seviyesi yükselir CPB pompasının akımı giderek arttırılır. Eğer venöz dönüş iyi değilse (rezarvuvarında seviye azalıyorsa), pompadaki prime solüsyon hızla azalır ve sisteme hava girebilir. Kanüller; pozisyonların uygunluğu, klempe olup olmadığı, kırılma yapıp yapmadığı ve hava kilidinin varlığı yönünden yeniden kontrol edilmelidir. Böyle bir durumda problem çözümleninceye dek pompa akımı yavaşlatılmalıdır. Rezarvuvara volüm eklenmesi gerekebilir. Tam CPB ile kalp büyük ölçüde boşalır, boşalmaması veya giderek distansiyon gelişmesi venöz kanüllerde problem olduğunu veya aortik regürjitasyon gösterir (59,43,60,44,45).

#### 2.4.2.1. Hipotermi

Hipotermi; sıklıkla heparinin yarılanma ömrünü ve etkisini uzatır. Hematokrit (Htc), genellikle %20-25 arasında tutulur. Kardiopleji; kalbin diastolde durdurulması ve kansız olmasını sağlar. Ve miyokardın korunmasını sağlar. Hipotermi; bazal metabolik O<sub>2</sub> tüketimini azaltırken, potasyum kardioplejisi de elektriksel ve mekanik aktiviteyi sağlayan enerji tüketimini ortadan kaldırarak miyokardı korur (62,59,63,64,44). Soğukta kan viskozitesinin arttığı bütün yazarlarca kabul edilir (65,66,50,67,68,69). Kan viskozitesi, kan içindeki mayi miktarı, protein konsantrasyonu , protein molekül volümü ve ısı ile değişir. Neville'e göre 10 °C' da kan viskozitesi %55 artar. (70). Overbeck, Oswald viskometresi ile köpek, öküz ve insan kanlarını ölçmüş ve poliglobuli olan insan kanının viskozitesini en yüksek bulmuştur. (71) En az viskozitesi olan Ringer solüsyonudur. Gousis ve Overbeck (69) viskosite birimi olarak (centipoise) kullanmış, Gousis, heparinin pek az da olsa viskositeyi azalttığını yazmıştır. Reemstma (72), 1962 yılında ultrasonik viskometre kullanarak yaptığı denemelerde, htc' nin 10' dan 40' a artarken viskositenin de arttığını, fakat 40' ın üzerinde bu artışın birden fazlaştığını, soğukta bunun daha aşık bir hal aldığını görmüştür. Dıştan soğutma yapılan vakalarda başlangıç titreme süresi hariç her tip hipotermide, vücut ısı düşükçe ona paralel olarak oksijen sarfiyatında da bir azalma huluse gelir ve bu 10°C' de asgariye iner (73,74,75,65,76,77,78,79,80,81,82,83,84).

### 2.4.3. Sonlanması

KPB' nin sonlanması için; hava çıkarılmış olmalı, aorttan cross-klemp kaldırılmış olmalı, hastanın ısısının (en az 37°C olmalı) tamamlanmış olmalı, KPB' den ayrılmak içinde; stabil bir ritim olmalı, laboratuvar sonuçları istenilen sınırları içinde olmalı, akciğerlerin ventilasyonunun başlatılmış olması gerekmektedir (59,60,44).

### 2.4.4. İdeal Perfüzyonun Şartları

#### 2.4.4.1. Hemodinamik belirtiler

- Perfüzyonda akım hızı, bazal kardiyak akım volümüne eşit olmalıdır.
- Ortalama (mean) sistemik arteriel basınç 70 mmHg üzerinde tutulmalıdır.
- Santral venöz basınç 5-15 mmHg arasında olmalıdır.
- Perfüzyon başında total kan volümü vücutta azalmalı, fakat sonunda eski seviyesine varmalıdır (61).

#### 2.4.4.2. Metabolik belirtiler

- Arteriyel kan oksijen içeriği (content) %18 volüm ve oksijen saturasyonu %95-100 arasında olmalıdır. Daha fazlası gaz emboli riskini artırır.
- Venöz oksijen saturasyonu %70' in üzerinde ve venöz oksijen tansiyonu (pO<sub>2</sub>) 40 mm.Hg nin üstünde bulunmalıdır. Bu suretle dokular için yeterli oksijen var demektir.
- Arteriyel kan pH'sı 7.35-7.45 arasında tutulabilmelidir.
- Arteriyel CO<sub>2</sub> tansiyonu (PCO<sub>2</sub>) 30-40 mmHg arasında olmalıdır. Pompa öncesi, sırası ve sonunda hiper ve hipoventilasyondan kaçınılmalıdır.
- Ekstra ve intraselüler sıvı değerleri sabit kalmalıdır.
- Plazma elektrolit seviyesi değişmemelidir (61).

#### 2.4.4.3. Organik belirtiler

- Perfüzyon sırasında EEG normal olmalıdır.
- Böbrek perfüzyonu iyi ve idrar çıkışı yeterli olmalıdır.



c. Kan elementleri ve plazma proteinleri normal değerlerde kalabilmelidir.

d. Kalp ve akciğer fonksiyonları perfüzyon sonunda normal değerlere kolayca dönebilmelidir (61).

Ayrıca, ısı fazla düşürülmemelidir ve perfüzyon süresi lüzumsuz yere artırılmamalıdır (61).

## **2.5.Kardiyopulmoner Bypass sırasında oluşan oksidatif stres**

Kardiyopulmoner bypass sırasında kan endotelial olmayan yüzeylerde temas halinde olduğundan zarar görmektedir. Temas yüzeyi artıkça nonendotelial yüzeye değen kan miktarındaki hasar'da buna bağlı olarak artar. En hassas yüzey ise büyük bir kan miktarının gaz değişimine verildiği oksijenlenme yüzeyidir. Nonbiyolojik yüzeylerin kan üzerinde doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Oksidatif stres oluşan bu etkilerde önemli bir yer tutar. Oksidatif stresin başlamasında; katekolaminler, nötrofiller, kompleman sistemi, aktiflenen nötrofillerden salıverilen sitokinler, iskemi-reperfüzyon sürecinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, endotel hasarı, kallikrein kaskadı, endotoksin salıverilmesi rol almaktadır.

### **2.5.1.Oksidatif stres oluşturan etmenler**

Nonpulsatil akım

Kanın endotelial olmayan yüzeylerde temas halinde olması

Kros klemp ile kalbin kan akımının kesilmesi

Anestezik ilaçlar

Miyokard hasarı

Kompleman sistemi

Reperfüzyon

Fizyolojik şartlarda insan vücudunda oluşan reaktif oksijen türleri (ROS) ile antioksidan defans bir denge halindedir. Yoğun ROS üretimi ya da antioksidan defansın azalması, biyomoleküllerde yapısal ve fonksiyonel modifikasyonlara yol açarak oksidatif strese neden olur. Oksidatif süreçler mitokondriyal enerji kapasitesinde azalma yoluyla hücrenin sonuç olarak ölümüne yol açabilecek bir dizi olayı başlatır. Kardiyak cerrahi sırasında hemen hemen tüm hastalarda bir miktar miyokard hasarı gelişir. CPB sırasında aortik kros klemp, koroner kan akımını tamamen durdurur. Emniyetli bir kros klemp süresini tayin etmek zor olsa da 120 dk'dan daha uzun CPB süreleri arzu edilmez. Bypass sırasında

miyokardiyal iskemi, kros klemp'den önce veya sonra da görülebilir Düşük arteryel basınçlar, koroner embolizm (trombüs, platelet, hava, yağ veya Ca) ve kalbin aşırı cerrahi manüplasyonu (koroner damarların kompresyonuna veya distansiyonuna neden olarak) buna katkıda bulunabilir. İskemi, yüksek enerjili tosfat tüketimine ve intrasellüler Ca birikimine yol açar. Ca, kontraktil proteinler üzerine etkisi ile enerji tüketimini daha da artırır. CPB sırasında normal hücresel bütünlüğün sürdürülmesi, enerji gereksiniminin azaltılmasına ve yüksek enerjili fosfatların korunmasına bağlıdır. Koroner kan akımı kesildiğinde, yağ asidi oksidasyonu bozulur ve kreatin fosfat ile anaerobik metabolizma hücrenin başlıca enerji kaynağı haline gelir. Ne yazık ki bunlar da hızla tükenir, gelişen hızlı asidoz da glikolizi sınırlar. Ayrıca ekstrakorporeal dolaşım miyokard ödemi artırır. Bu patolojinin gelişiminde proinflamatuvar mediyatörlerin aktivasyonunun önemi vardır. Bu mediyatörler değişik yollarla aktive olarak nötrofilleri, trombositleri ve damar endotelini etkileyerek hidrojen peroksit, miyeloperoksidaz ve elastaz gibi enzimleri salgılar ve miyokard hasarı geliştirirler. İskemi sonrası ani reperfüzyonla yaşayan hücrelerde tekrar aerobik metabolizmaya geçiş ve hücrelerin "kurtulması" görülmüştür. Dokuda reaktif hiperemi gelişmekte ve bunu sonucu olarak ortaya çıkan substratlar dolaşımında % 400-600 oranında artmaktadır. Bu etki reperfüzyonun ilk 5 dakikasında görülmekte ve daha sonra giderek azalmaktadır. Bu dönem içinde serbest O<sub>2</sub> radikalleri' de ortaya çıkmaktadır. İskemi- reperfüzyon hasarı olarak adlandırılan bu fenomenin iskemik dokunun yeniden oksijenlenmesi ile ilişkili olduğu bildirilmekte ve hasarın oluşumundan serbest oksijen radikalleri (SOR) sorumlu tutulmaktadır(85,86) . İn vitro ve in vivo çalışmalarda iskemik miyokarda moleküler oksijenin yeniden ulaşmasının serbest oksijen radikalleri oluşumuna yol açtığı görülmüştür (87,88). Serbest oksijen radikallerinin nötrofiller tarafından üretilip, iskemi-reperfüzyon esnasında endotel hasarına sebep oldukları tespit edilmiştir (87,88). Serbest radikal saldırısı ve hücre zararının tahribatı "Yağların Oksidasyonu" veya "Oksidatif Hasar" olarak adlandırılır.

## **2.6.Serbest Radikaller**

Kuantum kimyasına göre ancak iki elektron bir bağın yapısına girebilir. Ayrıca iki elektronun ters dönüş doğrultusunda olması gerekir. Yani yukarıya doğru dönen bir elektronun eşi aşağıya doğru dönen bir elektrondur. Elektron çiftleri oldukça kararlıdır ve insan vücudunun neredeyse tüm elektronları elektron çifti halinde bulunur. Bir bağ koaptığında elektronlar ya birlikte kalır (ikisi de bir atoma katılır) ya da ayrılırlar (biri bir

atoma, diğeri diğesine). Eğer birlikte kalırlarsa oluşan atom bir iyon olur, fakat ayrılırlarsa serbest radikaller oluşur. Bu eşleşmemiş elektronlar yuşsek enerjilidir ve eşleşmiş elektronları ayırıp işlerine engel olurlar. Ancak serbest radikaller bazı metabolik olaylar için gereklidir. Elektron transferi, enerji uşetimi ve pek çok diğer metabolik olaylarda temel olarak işlev görmektedirler. Bununla birlikte zincir reaksiyonu kontrolsüz bir davranış gösterirse hücrede hasarlara neden olur.

### 2.6.1. Reaktif Oksijen Türleri

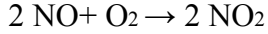
**Tablo 2.** Oksijen türevi bileşikler

<b>Radikaller</b>	<b>Radikal Olmayanlar</b>
Hidroksil ( HO· )	Hidrojen Peroksit ( H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> )
Alkoksil ( RO· )	Singlet Oksijen ( O <sub>2</sub> )
Peroksit ( ROO· )	Ozon
Superoksit ( O <sub>2</sub> <sup>-</sup> · )	Hipoklorid
Nitrik oksit ( NO· )	Lipid hidroperoksit ( LOOH )
Azot dioksit ( NO <sub>2</sub> · )	Peroksinitrit

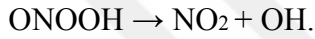
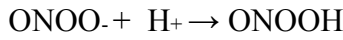
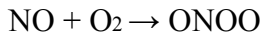
### 2.6.2.Reaktif Nitrojen Türleri ( NO, NO<sub>2</sub>, NO<sup>+</sup>, NO<sup>-</sup> )

Biyolojik sistemlerde oluşan reaktif nitrojen türevlerinin en önemlisi oksidasyon değerliği +2 olan nitrik oksittir. NO; bir atom azot ile bir atom oksijenin çiftleşmemiş elektron vererek birleşmesinden meydana gelmiştir ve bu yüzden radikal tanımına uymaktadır. Bu lipofilik serbest radikal damar endotel hücrelerinde Nitrik Oksid Sentaz (NOS) enzimi aracılığıyla L-arjininden sentezlenir. NOS'ın birçok izoformu tanımlanmıştır. NO'in yarı ömrü 10-20 saniyedir. Kolayca düz kasa geçerek Guanilat Siklaz (GC) enziminin "hem" demirine bağlanır ve cGMP sentezini uyarıp damar gevşemesini uyarır. Sentezlenen NO, aynı zamanda tiyol gruplarını S-nitrozilasyona uğratarak protein ve reseptör fonksiyonlarını da değeriftirir. NO, Fe-S kümelerine afinite gösterdiği için bu grupları içeren akonitaz enzimine de

bağlanır. Bu enzim hücre içi demir trafiğini kontrol eder. NO, akonitaz enzimine Mrna bağlanmasını artırır ve enzimin aktivitesini düşürür. NO metabolize olurken moleküler oksijen ile bağlanıp nitrojen dioksidi (NO<sub>2</sub>) oluşturur:



NO'in ROS'leri ile reaksiyon vererek güçlü bir oksidan olan peroksinitriti (ONOOH) oluşturduğu ve bunun da ileri dekompozisyonla OH. radikalinin oluşumuna yol açtığı ifade edilmektedir:



OH. radikali ise biyolojik olarak yıkıcı bir moleküldür. Ayrıca, peroksinitrit de tirozin gibi fenolik amino asitleri nitrolayarak toksik nitro- türevlerini (nitrotirozin) oluşturmaktadır. Sonuç olarak NO, endotel hücre disfonksiyonu ve buna bağlı ateroskleroz, hipertansiyon ve DM gibi bazı önemli hastalıklarda rol oynayabilmektedir.

## **2.7.Başlıca Serbest Radikal Oluşum Kaynakları**

Serbest radikaller organizmada normal olarak meydana gelen oksidasyon ve redüksiyon reaksiyonları sırasında olduğu gibi çeşitli dış kaynaklı etkilerin etkisiyle de oluşabilir. Hücre organellerinin her biri farklı miktarda radikal oluşumuna sebep olurlar. Bunların yanı sıra radyasyon, stres ve ksenobiyotikler aktive olmuş fagositlerde serbest radikal üretimini arttırlar. Sitokrom P 450, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, oksidatif stress yapan iskemi, travma ve intoksikasyon gibi durumlar, mitokondrial elektron transport sistemi (ETS), moleküler otooksidasyon yapan tiol, hidrokinon, katekolamin, flavin ve antibiyotik gibi moleküllerin hepsi hücrel serbest radikalleri oluştururlar (89) .

### **2.7.1.Endojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

Normal olarak mekanizmada, bazı biyokimyasal olayların çeşitli basamaklarında serbest radikaller oluşmaktadır. Her ne kadar serbest radikal yapısına sahip maddelerin organizmaya zarar verme potansiyelleri varsa da, bazı metabolik olayların ilerleyebilmesi için bunların oluşması kaçınılmazdır.

Biyokimyasal mekanizmalar arasında şunlar sayılabilir:

- Hüresel oksijen metabolizması (Mitokondriyal elektron transportu)
- Fagositoz
- Lipit peroksidasyonu
- Enzimatik aktivite (Çeşitli oksidazlar ve dehidrogenazlar)
- Otooksidasyon
- Çeşitli hastalık durumları (örneğin inflamasyon)
- Bazı metabolik olaylar (Hipoksi, iskemi) (89,90,91,92,93).

### **2.7.2.Ekzojen Serbest Radikal Üretim Kaynakları**

Serbest radikaller, ekzojen nedenlerle de oluşabilir. Radyasyon, sigara dumanı, zehirli gazlar, ilaçlar, karsinojen maddeler, pestisitler Bunlar en önemli ekzojen serbest radikal üretim kaynakları olarak bilinirler (94).

## **2.8. Serbest Radikallerin Vücuttaki Etkileri**

### **2.8.1. Lipitlere Etkileri**

Serbest radikaller biyolojik dokulardaki doymamış yağ asitlerine atak yaparak lipit peroksidasyonun oluşumuna neden olurlar. Reaksiyonlar zincirleme gelişir ve dönüşümsüzdür. Toksik etki lipit peroksitlerinin düzeyi ölçülerek belirlenir. Doymamış yağ asitlerindeki bir hidrojen atomunun çıkması peroksidasyonun başlamasına neden olur böylece yağ asiti zinciri lipit radikali niteliği kazanır. Radikal dayanıksız olup, çift bağların yerini değiştirir ve oksijenle reaksiyonu sonucu lipit peroksit radikaline dönüşür. Lipit peroksit radikalleri bir yandan diğer doymamış yağ asitlerine etki ederek yeni radikalleri oluşturur, diğer yandan da hidrojen atomlarını salarak hidrojen peroksitlerin oluşumunu sağlarlar. Hidrojen peroksitlerin parçalanmasıyla lipit alkoksil radikalleri açığa çıkar. Lipit peroksidasyonu Fe ve Cu gibi redoks yapan metaller varlığında artar. Lipit peroksidasyon ürünleri olarak açığa çıkan lipit peroksitleri, hidroperoksitleri ve aldehitleri membran yapısına

direkt olarak, diğer hücre bileşenlerine ise aldehit üreterek indirekt zarar verir. Bu da pek çok hastalığın ve doku hasarının oluşmasına neden olur (95). Membranın yapısının bozulması sonucu malondialdehit ( MDA ) oluşur.

### **2.8.2. Proteinlere Etkileri**

Proteinler, radikallerin etkilerine lipitlere oranla daha az hassastırlar ve amino asit dizilişlerine bağlı olarak etkilenirler. Özellikle doymamış bağ ve sülfür ihtiva eden moleküllerin serbest radikallerle etkileşimi yüksektir. Bu nedenle triptofan, tirozin, fenil alanin, histidin, metionin ve sistein gibi amino asitleri içeren proteinler serbest radikallerden daha kolay etkilenirler. İmmunglobülin G ve albümin gibi disülfid bağı fazla olan proteinlerin üç boyutlu yapıları bozulur (96).

### **2.8.3. Karbonhidratlara Etkileri**

Monosakkaritlerin otooksidasyonu sonucu hidrojen peroksit, peroksil ve okzoaldehitler meydana gelir. Açığa çıkan okzoaldehitler proteinlere bağlanabilme özelliklerinden dolayı antimitotik etki gösterirler. Böylece kanser ve yaşlanmaya neden olurlar (95).

### **2.9. Antioksidan Savunma Sistemleri**

Serbest oksijen radikallerinin oluşumunu ve neden oldukları hasarı önlemek için vücutta birçok savunma mekanizması gelişmiştir. Bunlar ‘antioksidan savunma sistemleri’ veya ‘antioksidanlar’ olarak adlandırılır. Antioksidanlar, peroksidasyon zincir reaksiyonunu engelleyerek ve/veya serbest oksijen radikallerini toplayarak lipid peroksidasyonunu inhibe ederler. Antioksidanlar, doğal (endojen kaynaklı) ve eksojen kaynaklı antioksidanlar olmak üzere başlıca iki ana gruba ayrılabilđi gibi serbest radikalın meydana gelişini önleyenler ve mevcut olanları etkisiz hale getirenler şeklinde de ikiye ayrılabilirler. Ayrıca enzim ve enzim olmayanlar şeklinde de sınıflandırılırlar. Hücrelerin hem sıvı hem de membran kısmında bulunabilirler.

### 2.9.1. Endojen antioksidanlar;

- **Enzim olanlar;** Süperoksit dismutaz (SOD), Glutatyon peroksidaz (GSH-Px), Katalaz (CAT), Glutatyon -S- transferaz (GST), Glutatyon redüktaz (GSHRx), mitokondrial sitokrom oksidaz sistemi,

-**Enzim olmayanlar;**  $\alpha$ -tokoferol (E vitamini),  $\beta$ -karoten, askorbik asit, melatonin, ürik asit, bilirubin, glutatyon, seruloplazmin, albumin, transferin, ferritin gibi.

**2.9.2. Eksojen antioksidanlar;** Allopürinol, folik asit, C vitamini, troloxC, asetilsistein, mannitol, adenozin gibi.

### 2.9.3. Antioksidan Etki Mekanizmaları

Antioksidanlar dört farklı şekilde etki eder:

**1- Toplayıcı etki (scavenging etki) :** Serbest oksijen radikallerini etkileyerek onları tutma veya çok daha zayıf bir moleküle çevirme işlemine toplayıcı etki denir. Antioksidan enzimler bu tipte etki gösterirler.

**2. Bastırıcı etki (quencher etki) :** Serbest oksijen radikalleriyle etkileşip onlara bir hidrojen aktararak aktivitelerini azaltan ve inaktif şekle dönüştüren olaya bastırıcı etki denir. A vitamini ve flavanoidler bu tarz bir etkiye sahiptirler.

**3- Onarıcı etki (repair etki):** Lipit, protein ve DNA gibi yapılarda oluşmakta olan biyolojik moleküler hasarı rejenere ederler.

**4- Zincir kırıcı etki (Chain breaking etki) :** Serbest oksijen radikallerini kendilerine bağlayarak zincirlerini kırıp fonksiyonlarını engelleyici etkiye zincir kırıcı etki denir. Hemoglobin, seruloplazmin, E vitamini ve mineraller zincir kırıcı özellik gösterirler.

### 2.9.4. Total Antioksidan Durum (TAD)

Normal fizyolojik koşullarda organizma, endojen veya eksojen nedenlerle oluşan serbest radikaller ve bunlara bağlı oluşan oksidatif stress ile mücadele eden kompleks bir

antioksidan defans sistemine sahiptir. Vücutun oluşan oksidan durumlara karşı redoks ayarını sürdürebilmesinde kan çok önemlidir. Kan, antioksidanların bütün vücuda taşınmasını ve dağıtılmasını sağlar. Total antioksidan duruma en büyük katkı plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Plazmada serbest demiri toplayan transferin ve seruloplazmin gibi proteinler yanında serbest radikalleri kapan zincir kırıcı antioksidanlar da bulunmaktadır. Albümin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun % 85'inden fazlasını oluşturur. Bu fark kanda bilirubin, indirgenmiş glutatyon (GSH), flavinoidler,  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karoten gibi antioksidan durumun komponentlerine nazaran albumin, ürik asit ve askorbik asitin seviyelerinin fazla olmasına bağlıdır. Plazmada antioksidanlar etkileşim içindedir. Bu etkileşimden dolayı bileşenlerin tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla bir etki oluşmaktadır. Bu sinerjizme örnek olarak; glutatyonun askorbatı, askorbatın da tokoferolün yeniden aktifleşmesini sağlaması verilebilir. Total antioksidan durumun ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler verebilir. Bu yüzden kanın antioksidan durumunu saptamada bireysel antioksidanlardan ziyade bunların toplam antioksidan değerini veren toplam antioksidan kapasite ölçümü yaygınlaşmaktadır.



### **3. MATERİYAL VE METOD**

#### **3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması**

Çalışmamızda, Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniğinde, Ocak 2012-Ocak 2013 tarihleri arasında Etik Kurul izni sonrası çalışmaya dahil edilen hastalar bilgilendirilerek yazılı onamları alındı. Koroner arter bypass cerrahisi yapılan 62 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya bütün hastalar katılmıştır.

Grup olarak hastaları;

1. Normotermik hasta grubu : 30 hasta
  2. Hipotermik hasta grubu: 32 hasta
- olarak ikiye ayırdık.

#### **3.2. Kan Örneklerinin Alınması**

1. Ameliyat öncesi,
2. Cross öncesi,
3. Cross sonrası,
4. Protamin sülfat öncesi.

Alınan heparinli kan örnekleri sanrifüj edilip elde edilen serumlar daha sonra çalışılmak üzere Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında -80 derece derin dondurucuda depolandı. Yeterli sayıda numune elde edildiğinde serumlar çözülerek biyokimya laboratuvarında Total oksidatif stress, Total antioksidan kapasite, oksidatif stres indexi hesaplandı. Elde edilen veriler SPSS’de karşılaştırılarak değerlendirildi.

#### **3.3.Total Antioksidan Status (TAS)**

Örneklerin total antioksidan seviye (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçüldü. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS\* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikal antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (97). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

### 3.4.Total Oksidant Status (TOS)

Örneklerin toplam oksidan status (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm, testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyona kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar  $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$  Equivalent/ L olarak ifade edildi (98).

### 3.5.Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSİ), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplanırken TAS düzeyleri 10 ile çarpılarak TOS düzeyleri ile birimler eşitlenir (99). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

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

OSİ = \_\_\_\_\_

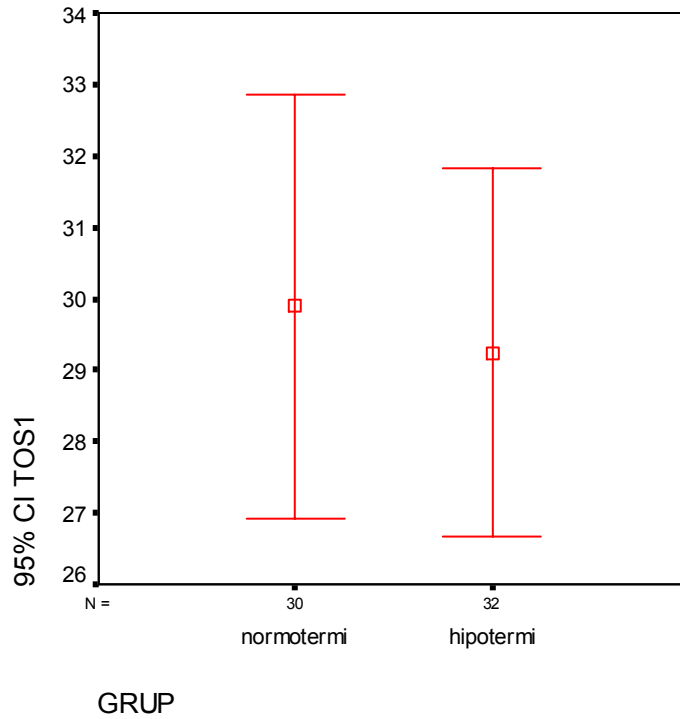
TAS, mmol trolox Equiv. / L. X 10

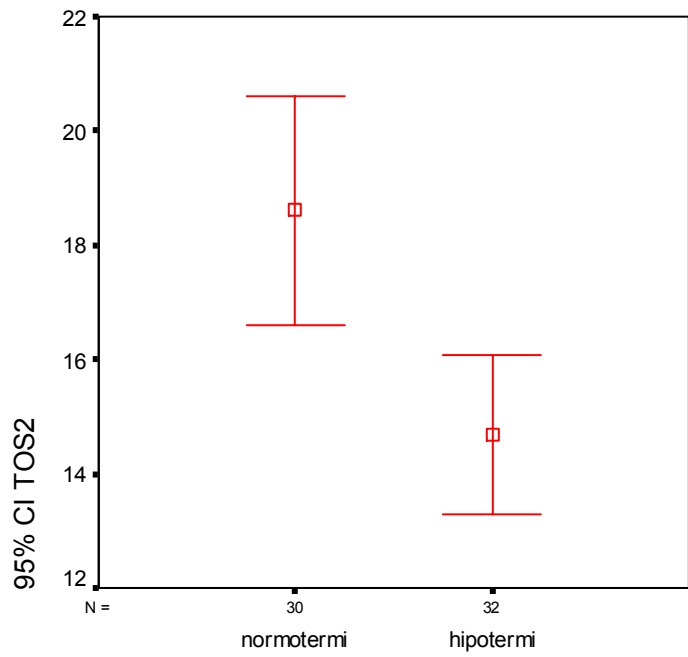
#### 4. BULGULAR

Yapılan analizde total oksidan seviye (TOS) normotermi ve hipotermi altındaki hastalarda giriş kanında anlamlı fark yoktur. Kros öncesi soğuma döneminde TOS2 normotermi hastalarında daha düşük görülerek anlamlı fark bulunmuştur. Kros sonrası TOS3'te anlamlı fark bulunmamıştır ( $p < 0,05$ ). Fakat protamin öncesi TOS4 hipotermide daha düşük bulunarak anlamlı fark görüldü ( $p < 0,05$ ). Total antioksidan seviyeler arasında giriş kros öncesi, kros sonrası ve protamin öncesi çıkış kanlarında 2 grup arasında anlamlı fark görülmedi.

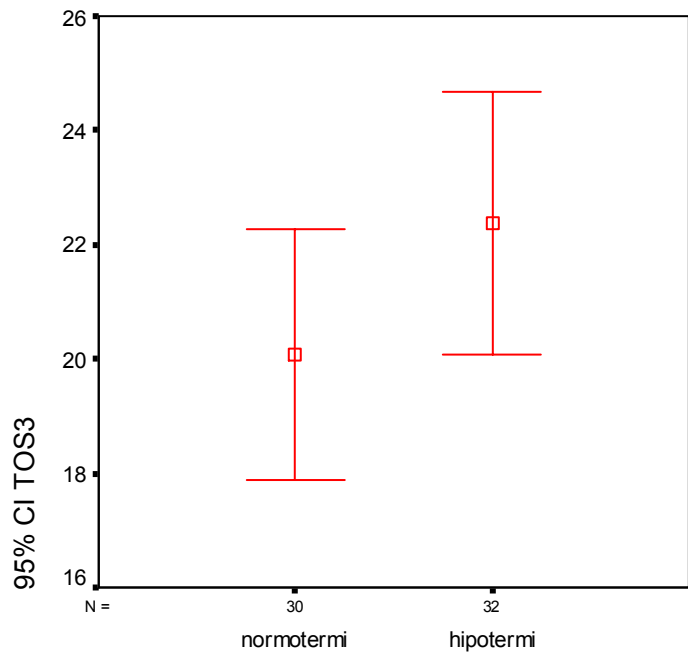
Normotermi ısınma esnasında oksidan mekanizmalar daha az çalışmakta ve çıkışta da kalpte oksidanlar az oluşmaktadır.

OSİ'de de kros öncesi ve çıkış protamin sonrası anlamlı fark bulunmuştur.

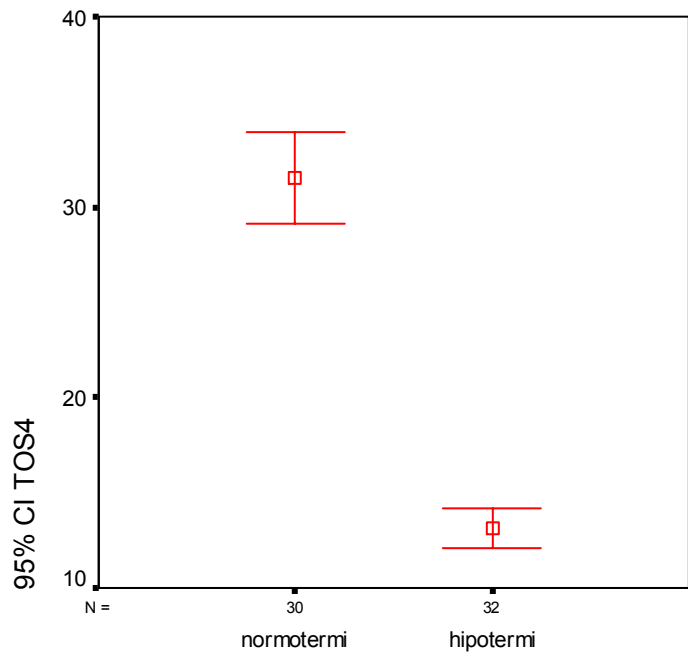




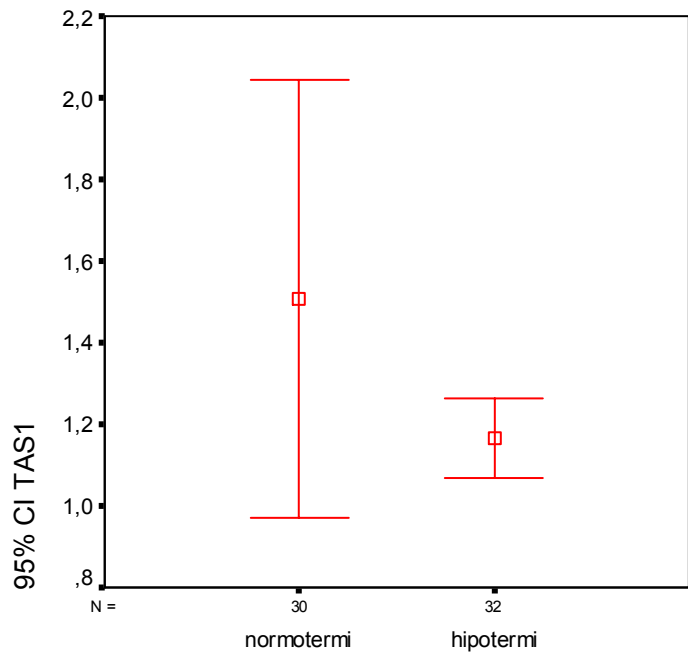
GRUP



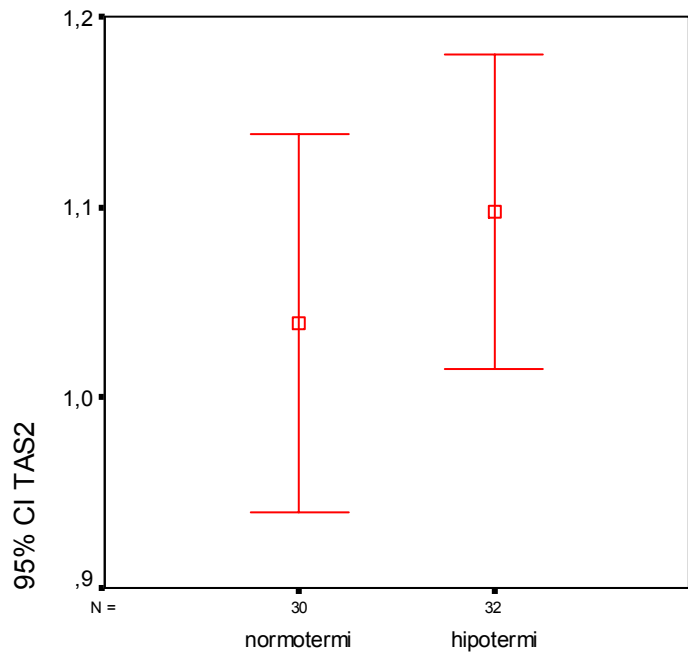
GRUP



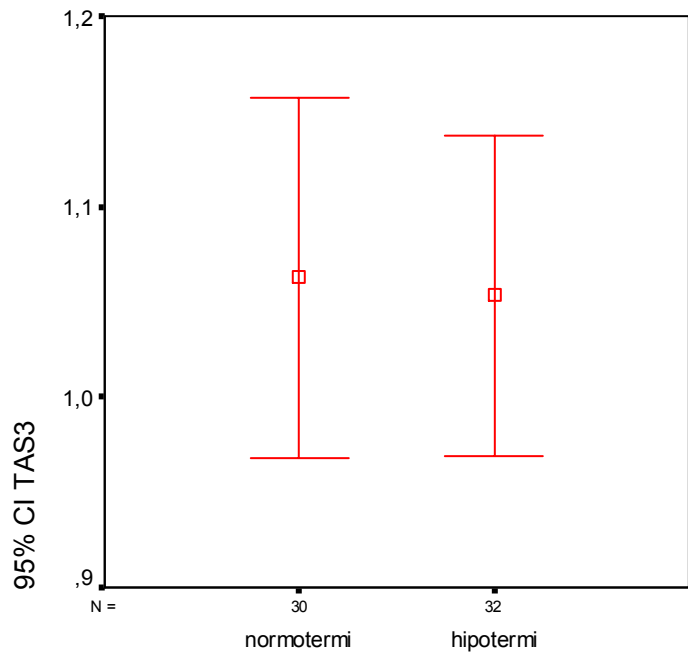
GRUP



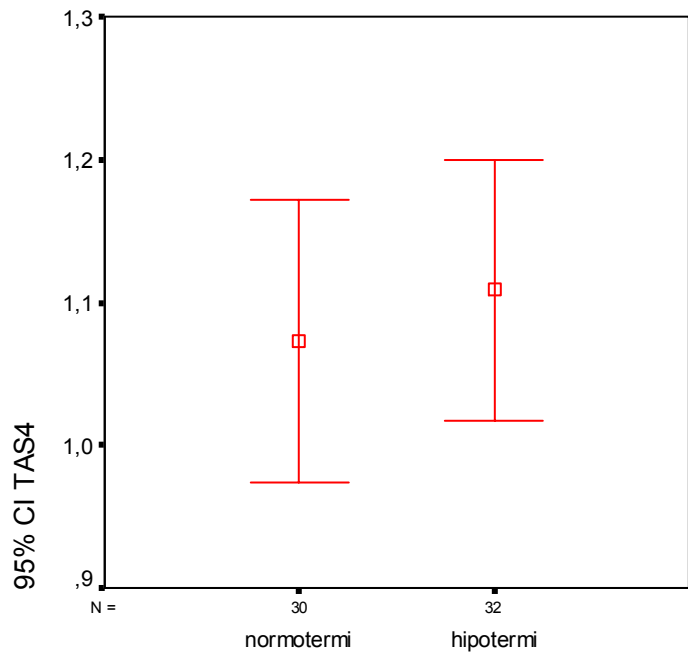
GRUP



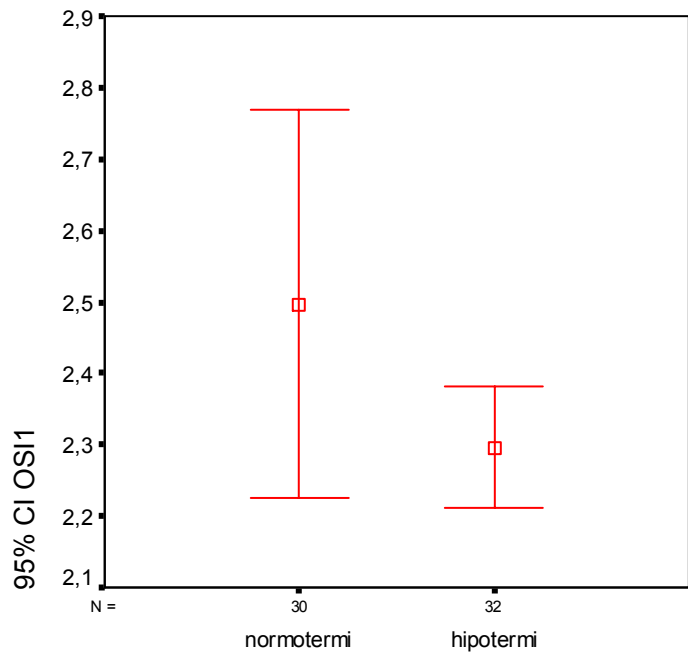
GRUP



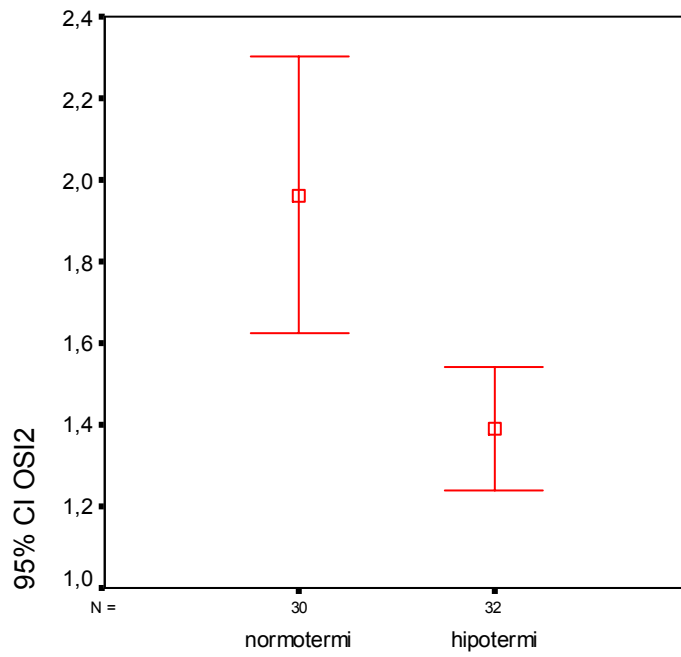
GRUP



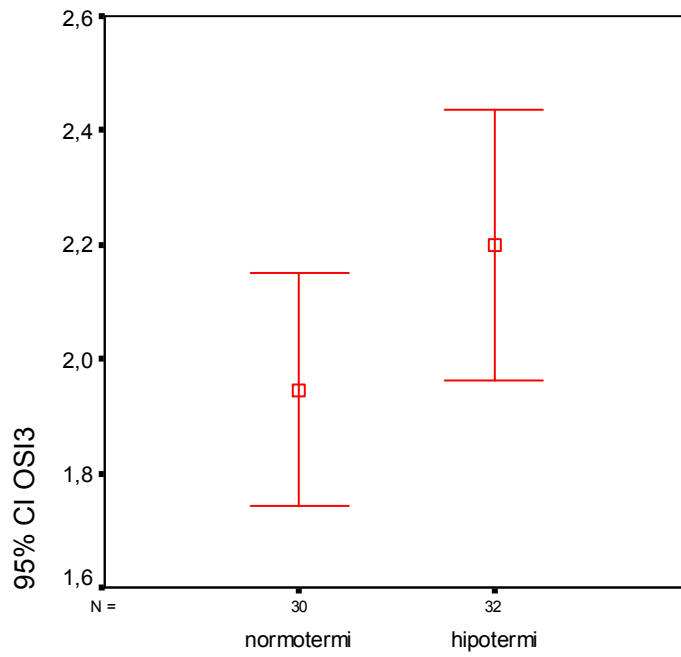
GRUP



GRUP

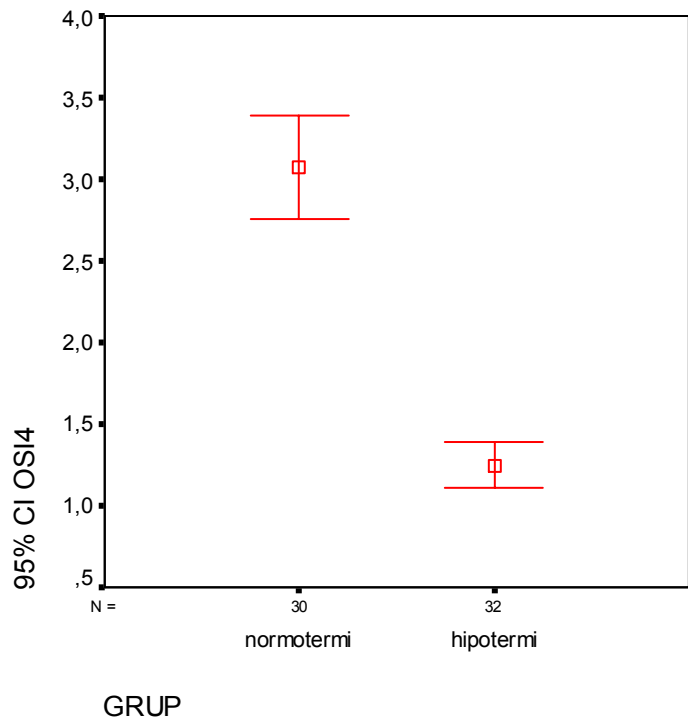


GRUP



GRUP





## 5.TARTIŞMA SONUÇ

CPB günümüzde kardiyak patolojilerin cerrahisini olanaklı kılan ve alternatifi olmayan bir yöntemdir. Kardiyopulmoner bypass sırasında bazı organ ve sistemlerde geçici disfonksiyon olmakla birlikte, CPB kalp cerrahisinde vazgeçilmez bir tekniktir. Kardiyopulmoner bypass sırasında miyokard belli bir süre içinde perfüze edilememekte, dolayısıyla global iskemik hasara maruz kalmaktadır. Miyokardiyal, özellikle de subendokardiyal oluşan bu hasar başarılı olarak gerçekleşen kalp ameliyatlarını takiben görülen mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir.

Miyokardı korumada temel yöntemlerin başında günümüzde en sık kullanılanı hipotermidir. Buna karşın hipoterminin tüm vücut sistemleri üzerine negatif etkisi olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmaların sonucu sistemik ve topikal hipotermiyle beraber soğuk kardiyoplejilerin pediatrik miyokardı korumada temel koruma yöntemi olup olmadığını tartışmaya açmıştır. Bu tartışmada en önemli köşe taşı Durandy ve arkadaşları 2006 ve 2007 yıllarında yayınladıkları makalelerdir. Durandy pediatrik normotermik bypas'ı 1995'ten beri 4000 hastadan daha fazla hastada rutin olarak kullandıklarını bildirmişlerdir. Sistemik hipotermiden uzaklaşan Durandy ve arkadaşları Nisan 2001'de bir adım daha ileri giderek 2000 hastada intermittan sıcak kan kardioplejisini pediatrik cerrahide kullanarak bunun uygun, etkili, ve güvenli olduğunu göstermişlerdir. Sıcak kan kardioplejisinin hemodinamik stabilite, erken ekstübasyon ile birlikte inotropik destek kullanımını kan ihtiyacını, yoğun bakımda ve hastanede kalış süresini azatlığı bildirmişlerdir. Bu yayınlar sonrasında birçok önemli pediatrik kalp cerrahisi merkezi Durandy ve ekibinin yöntemini benimseyip sıcak cerrahiye kullanmaya başlamışlardır. Sonuçta normotermi kullanımının hipotermi kullanılmasına eşit ya da daha iyi sonuçlar elde etmişler. Bu sonuçlar aslında normotermik elektromekanik arrestte miyokardın enerjisinin %90 oranında korunması temeline dayanmaktadır (100, 101).

Buna karşın soğuk kan kardioplejisi hala birçok cerrah tarafından kullanılmaktadır. Bununla birlikte literatürde kristaloid ve kan kardioplejisi arasında karşılaştırmalı çalışmaların sayısında da artış vardır.

Young ve ark. soğuk kan kardioplejisinin kristaloid kardioplejiye üstünlüğü hakkında az miktarda kanıt olmasına rağmen, son yıllarda özellikle Kuzey Amerikadaki birçok cerrah soğuk kan kardioplejisini kullanmaya başladıkları belirtilmiş (102).

Elektromekanik arrest, burada tam olarak hem elektriki hemde mekanik olarak arrest sağlanmalıdır. Normotermik devamlı sıcak kan kardioplejisi adultta 6.5 saat kross klempe zamanı ile miyokardial korumada büyük bir devrim olarak gösterdiler(103).

Aralıklı kardioplejiyi precondition'in bir çeşidi olarak düşünürsek, etkili birkaç siklustan biri olarak reperfüzyon ile precondition iskemiye alternatiftir (104), myokardial tolerans aralıklı sıcak kan kardioplejisi precondition mekanizma yolu ile pH'nın stabil kalması ile açıklanabilir. Adultlarda klinik çalışmalarda aralıklı sıcak kan kardioplejisinin intermitan soğuk kristaloid kardioplejiye karşılaştırıldığında, etkinlik, güvenlik olarak üstün olduğu gösterilmiştir (105-106).

20 yıl önce kan kardioplejisinin avantajına şüphe ile bakılıyordu, bugün için hipotermi avantajı sorgulanmaktadır. Bu nedenle sıcak kan kardiopleji ile normotermik cerrahi günden güne daha sık kullanılmaktadır (107). 6664 koroner bypass olan hastalar ile ilgili bir çalışmada sıcak yada tepid kan kardioplejisi alan hastalar soğuk kardioplejiye nazaran erken ve geç dönem daha iyi problemsiz sorvi ile ilişkili bulunmuştur (108). Durandy ve ark. Adultta intermittan sıcak kan kardioplejinin uygun olması bizi pediatrik cerrahi için değiştirme, benimseme ve uygulamayı teşvik edici politikalar geliştirmek gerektiğini söylemişler. Antegrad/retrograd kardiopleji erişkin ve pediatrik cerrahide hızlı basit ve güvenli bir şekilde rutin olarak kullanılabileceğini dabst ve arkadaşları göstermişler (100). Buckberg ve ark. Pediatrik hastalarda combine antegrad retrograd kardiopleji infüzyonu artarak güvenle kullanılmaktadır. Kombine antegrad retrograd kan kardioplejileri kompleks konjenital kalb tamirlerinde ilave miyokardial koruma ve mükemmel cerrahi sonuç verir(109).

Son birkaç yıl içinde, kalp cerrahisinde görülen en önemli değişiklik, yükselen CPB sıcaklıklarına doğru eğilim olmuştur. Normotermide (sıcaklık:36°C), CPB süresi daha kısadır ve postoperatif (operasyon sonrası) dönemde, hastada daha az kanama görülebilir ve hastanın vücut sıcaklığı daha stabildir. Normotermik CPB ile yapılmış kalp ameliyatları sonrasında böbrek fonksiyon bozukluğu insidansına ilişkin çok az veri bulunmaktadır. Yine de, böbrek fonksiyon bozukluğu riski taşıyan hastalarda normotermik CPB güvenliği hakkındaki endişeler artmıştır. (110,111,112)

Kurumumuzda CPB'da normotermia rutin olarak uygulandığından; ardışık hasta grubu üzerinde çalışmaya karar verdik: (a) doğrusunu söylemek gerekirse; pulsatil olmayan kan akışı, azalan böbrek plazma akışı, artan böbrek vasküler rezistansları, endotelin-1 plazma

seviyelerinde artış (hipotermik CPB'den sonra daha fazla görülen) proinflamatuvar sitokinlerin böbrek tarafından filtrelenmesi ve serbest plazma hemoglobinin; tubular fonksiyonlara ve böbrek fonksiyonlarına dair rezervlerde bozulma ile ortaya çıkan kısa süreli böbrek rahatsızlıklarına neden olabilen faktörler olduğu görülmüştür(113,114).(A)

Hipotermimin olumsuz etkileri, morbidite ve hastanede kalış süresinin uzunluğunu artırır. Aynı zamanda, son yapılan çalışmalar, normotermik ekstrakorporeal dolaşım ile yapılan kalp ameliyatı geçiren hastalarda nörolojik ve nörobilişsel fonksiyonların, hipotermide ameliyat edilenlere göre daha iyi durumda olduğunu göstermiştir (115-116).

Aslen; en önemli eksitator nöromediyatör olan glutamat(115) salınımının düşmesine hücre aracılığı ile dolaylı yoldan sebep olan hipotermimin sinir koruyucu etkisinin, kalp cerrahisi ile belirsiz, net olmayan bir ilişkisi vardır. Elde edilen nörolojik bulgular üzerine yapılan sekiz prospektif, randomize çalışmadan beşi (117,118,119,120,121) toplamda 2,586 hasta üzerinde yapılmış olup, hipotermi için herhangi bir avantaj olmadığını göstermiştir. Nörobilişsel fonksiyonları inceleyen ve toplamda 701 hasta üzerinde yapılan dört çalışma hiçbir etki olmadığını göstermiştir (119,121,122).

Bu retrospektif bir çalışma olmasına rağmen, bizler, sonuç olarak; yetişkin ve elektif kalp cerrahisinde, ekstrakorporeal dolaşım sırasında normotermi kullanımının sıcak kardiyopleji ile birlikte daha iyi bir miyokardiyal koruma, daha az postoperatif kanama ve yoğun bakım ünitesinde daha kısa süre kalınmasına katkıda bulunurken aynı zamanda da masrafları ve morbiditeyi de azalttığını söyleyebiliriz.

Bizim çalışmamızda normotermi cross sonrası protamin sülfat verilinceye kadar hipotermiden daha anlamlı, oksidatif stres az oluşmaktadır. Diğer dönemlerde hipotermi normotermiden daha anlamlı olarak bulunmuştur.

Miyokard'da oluşan hasara temelde reperfüzyon sırasında oluşan serbest oksijen radikalleri ve oksidatif stres neden olmaktadır. Serbest radikal, dış orbitalinde bir veya daha fazla ortaklanmamış elektron taşıyan, yüklü veya yüksüz olabilen atom veya moleküllerdir. Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve hızla ortamdan kaybolur. Bu yüzden bu radikaller tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon) ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilirler (oksidasyon). Sonuçta nonradikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler.

Kardiyopulmoner bypass sırasında kanın sirkülasyonu için nonpulsatil akım uygulanmaktadır. Uygulanan nonpulsatil akım fizyolojik olmadığından birçok organ yeterince perfüze edilememekte ve organların perfüzyon oranı ve miktarı bu işlemde etkilenmektedir.

Kardiyopulmoner bypass sırasında uygulanan heparinizasyon ve heparin nötralizasyonu için kullanılan protamin, ve kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeniyle de şekilli kan elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve ilgili kan proteinleri hasar görür ve oksidatif stres oluşur.

Artmış serbest oksijen radikalleri oksidatif stres oluşturmakta ve buna bağlı olarak hücrel proliferasyonda çeşitli seviyelerde hasarlar meydana gelmektedir. Bu hasarların tetikleyici ya da kümülatif etkileri ile de kanser gibi çok ciddi hastalıklara zemin oluşmaktadır (123, 124,125,126,127,128,129).

Reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların meydana getirdiği hasarı önlemek için vücutta “antioksidan savunma sistemi” adı verilen birçok savunma mekanizmaları gelişmiştir. Bütün hücreler güçlü savunma sistemlerinin varlığı ile oksidatif strese karşı savaşmaktadırlar savunma sistemlerini serbest radikal tutucuları ve bazı enzimler oluşturmaktadır ve savunma sisteminde öncelikle enzim sistemi etkili olmaktadır. Oksidatif hasarı önlemek için dokular glutatyon peroksidaz, katalaz ve süperoksit dismutaz gibi çok sayıda antioksidan enzim içerirler.

Serbest radikallerin uyardığı oksidatif strese karşı antioksidan defans sistemi bir bütün olarak mücadele eder. Tüm vücuttaki antioksidan durumu değerlendirmek için total antioksidan kapasite ölçümleri yapılmaktadır. Total antioksidan kapasiteye majör katkı, plazmadaki antioksidan moleküllerden gelmektedir. Albumin, ürik asit ve askorbik asit insan plazmasındaki total antioksidan durumun %85’inden fazlasını oluşturmaktadır.

Kunt A. S. ve Ark., koroner arter bypass ameliyatları sırasında TAOK üzerine çalışmışlar. Bu çalışmanın sonucunda TAOK, ameliyatın başlamasıyla düşmüş. anastomoz ve cross-clemp süresi uzadıkça, TAOK değerleri daha da düşük seviyelerde bulmuşlardır (130).

Lutyen ve Ark. (131), CPB cerrahisi esnasında antioksidan miktarının azalması üzerine çalışma yapmışlardır. Kardiyak cerrahi oksidatif strese yol açar. Bu da iskemi ve reperfüzyon esnasında oksidatif madde üretir. Oksidatif stresin etkilerinin hücre aktivasyonundaki, antioksidan ve markerları üzerine etkisini araştırmışlardır. Kardiyak cerrahisi sonucunda, sistemik enflamasyon ve oksidatif stresin şiddeti artmıştır. Bu çalışmanın

sonucu olarak, insanda doğuştan olan antikorların, oluşan oksidatif stresin hasarını yeteri kadar engellemediği ortaya çıkarmışlardır.

Dr. Habib ÇAKIR hazırlamış olduğu uzmanlık tezinde şu sonuçlara varmıştır:

Kliniğimizde normotermik KPB altında, izole elektif primer KABG cerrahisi operasyonu yapılan hastaların yarısına rutin olarak kullanılabilen kardiyak hipotermi, diğer yarısında yine rutin olarak kullanılabilen kardiyak normotermi tekniği uygulanarak, bu tekniklerin miyokardiyal hasara ve postoperatif klinik sonuçlara olan etkisi incelendi. Araştırmaya, 34 erkek ve 6 bayan olmak üzere toplam 40 gönüllü hasta alındı.

1. Bazal, iskemi ve reperfüzyon C<sub>3</sub> değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı. Bazal, iskemi ve reperfüzyon C<sub>4</sub> değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.
2. Bazal, iskemi ve reperfüzyon Troponin I değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.
3. Bazal TNF- $\alpha$  değerleri karşılaştırıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.
4. İskemi TNF- $\alpha$  değerleri, grup 1'deki hastalarda (ortalama  $0.56\pm 0.28$ ), grup 2'deki hastalara göre (ortalama  $0.10\pm 0.03$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).
5. Reperfüzyon TNF- $\alpha$  değerleri, grup 1'deki hastalarda (ortalama  $1.12\pm 0.40$ ), grup 2'deki hastalara göre (ortalama  $0.17\pm 0.07$ ) anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).
6. Grup 2 hastalarında, spontan defibrilasyon oranı daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.
7. Çalışmaya katılan tüm hastalarda perioperatif MI ve pace maker desteği gerekliliği saptanmadı.
8. Grup 2'de 2 (%10), grup 1'de 6 (%30) hastada AF gelişti. İki grup arasında anlamlı fark olmasada, 1. grupta belirgin olarak AF sıklığı daha fazla idi. Hastalarda sıcak kardiyopleji kullanımı ile soğuk kardiyopleji kullanımına göre, anlamlı olmasada AF sıklığı önemli ölçüde azaldı.
9. İki grup arasında kanama nedeni ile reeksplorasyon oranları arasında anlamlı fark yoktu. Grup 2'de 2 (%10), grup 1'de 1 (%5) hasta kanama nedeni ile revizyon operasyonuna alındı. Revizyona alınan hastalarda aktif kanama odağı saptanmadı.
10. Postoperatif dönemde yoğun bakım ünitesinde hastalara transfüze edilen tam kan ve eritrosit süspansiyonu miktarları mililitre olarak karşılaştırıldığında, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı.

11. İki grup arasında entübasyon süresi (saat) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.
12. İki grup arasında yoğun bakım ünitesinde kalış süresi (saat) ve hastanede kalış süresi (gün) karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmadı.
13. Çalışmaya alınan tüm hastalarda IABP kullanım gerekliliği saptanmadı.
14. Çalışmaya alınan tüm hastalarda mortalite saptanmadı.

Sonuç olarak elektif şartlarda, sistemik normotermik KPB altında, primer KABG operasyonu yapılan hastalarda, kardiyak lokal normotermi ve sıcak antegrade intermittent kan kardiyoplejisi uygulaması, miyokardiyal disfonksiyonu azaltmak için güvenle kullanılabilir.

Yine yapılan çalışmalar sonucunda KPB operasyonlarında oksidatif stresi, oksidan moleküllerin oluşum hızı ve antioksidan moleküllerin toplam etki gücü belirlemektedir. Bizim bu çalışmadaki amacımız, hipotermik ve normotermik bypass ameliyatlarında total oksidan seviye, total antioksidan seviyesi ve oksidatif stres indeksi değişimini belirlemektir. Yukarıda varmış olduğumuz 'bulgular' sonucunda Normotermi hipotermiye göre kalbi oksidan metabolizmadan koruyabilir. Fakat antioksidanlar normotermide de en az hipotermideki kadar az çalıştığı izlenmiştir. Normotermi cross sonrası protamin sülfat verilinceye kadar hipotermiden daha anlamlı, oksidatif stres az oluşmaktadır. Diğer dönemlerde hipotermi normotermiden daha anlamlıdır.

Bununla ilgili akut faz reaktanları, sistemik inflamatuvar yanıt ve kompleman seviyelerinin bakılacağı çalışmalarla daha iyi sonuç alınacağı kanaatindeyiz.

## 6.KAYNAKLAR

1. Melrose DG. A history of cardiopulmonary bypas. In Taylor KM editor. Cardiopulmonary bypas. London : chapman and hall Ltd;1986.p.1-7.
2. Livese SA, Lennox SC. Historical aspects. In:Kay PH editor. Technuques in extracorporal cicalation. Oxford : Butterworth- Heinemann Ltd;1992.p.1-8.
3. Stephenson LW. History of cadiac surgery. In: Cohn LH, Edmunds LH, Jr. editors. Cadiac surgery in the adults. New York: Mcgraw-hill medicall Publishing Division; 2003.p.3-31.
4. Duran E. Dünyada kalp damar cerrahisinin tarihçesi. In: Duran E Editor. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitapevi; 2004. S.3-13.
5. Tokcan A,Yalınız H. Türkiye’de kalp damar cerrahisinin tarihçesi. In: Duran E editor. Kalp ve Damar Cerrahisi. İstanbul: Çapa Tıp Kitapevi;2004.s.13-21.
6. Khonsari S, Sintek CF. Cardiac Surgery: Safeguards and pitfalls in Operative Technigue. 3th edition. Lippincotth Williams & Wilkins,Philadelphia, 2003.
7. Hassel II EA, Hill AG. Cicuitry and cannulation technigues. In: Gravlee PE, Davis RF, Kurusz M, Utley JR. Cardiopulmonary bypas: Pirinciples and technigues. 2nd edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2000 p.69-97.
8. Moore KL, Dalley AF. Clinically oriented anatomy. 5th edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia,2006
9. Mesut R. Kardiovasküler anatomi. E. Duran. Kalp ve damar cerrahisi (editör). Çapa Tıp Kitapevi, İstanbul, 2005 s.37-54
10. Uflacker R. Atlas of Vasular Anatomy: An angiographic Approach. Lippincott Williams & Wilkins, philadelphia, 1997
11. Mills NL,Everson CT. Atherosclerosis of the ascending aorta and coronary artery bypas. Pathology, clinical corelates, and operative management. J Thorac Cardiovasc Surg 1991,102(4):546-53
12. N Trehan,M.Mishra,S. Dhole,A. Mishra,A. Karlekar and V.M.Kohli. Significantly reduced incidence of stroke during coronary artery bypas grafting using transesophageal echocardiography. Eur J Cardiothorac Surg 1997,11 (2):234-242
13. Kouchoukos NT,blackstone EH, Doty DB,Hanley FL, Karp RB. Cardiac Surgery. 3th edition, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2003



14. Davidson KG. Cannulation for cardiopulmonary bypass. In: Taylor KM (ed.) *Cardiopulmonary bypass: principles and management*. Chapman and Hall, Cambridge, 1986, p.55-69
15. Gray's Anatomy of the Human Body 20th Edition, Bartleby.com, New York, 2000
16. Harper AJ, Ferreira LF, Lutjemeier BJ, Townsend DK, Barstow TJ. Human femoral artery and estimated muscle capillary blood flow kinetics following the onset of exercise. *Exp Physiol* 2006, 91:661-671
17. Rutherford RB. *Atlas of Vascular Surgery: Basic Techniques and exposures*. 1st edition. W.B. Saunders Philadelphia, 1993
18. Kuralay E, Bolcal C, Cingoz F et al. Cardiac reoperation by Calpentier bicaval femoral venous cannula: GATA experience. *Ann Thorac Surg* 2004, 77(3):977-81
19. Lakew F, Pasek P, Zacher M, Diegeler A, Urbanski PP. Femoral versus aortic cannulation for surgery of chronic ascending aortic aneurysm. *Ann Thorac Surg* 2005, 80(1):84-8
20. Fusco DS, Shaw RK, Tranguilli M, Kopf GS, Elefteriades JA. Femoral cannulation is safe for type A dissection repair. *Ann Thorac Surg* 2004, 78(4): 1285-9
21. Gulbins H, Pritisanac A, Ennker J. Axillary versus femoral cannulation for aortic surgery: enough evidence for a general recommendation? *Ann Thorac Surg* 2007, 83(3) 1219-24
22. Strauch Jt, Spielvogel D, Lauten A et al. Axillary artery cannulation: routine use in ascending aorta and aortic arch replacement. *Ann Thorac Surg* 2004, 78 (1):103-8
23. Sinclair MC, Singer RL, Manley NJ, Montesano RM. Cannulation of the axillary artery for cardiopulmonary bypass: safeguards and pitfalls. *Ann Thorac Surg*. 2003 Mar; 75(3):931-4
24. Fleck T, Ehrlich M, Czerny M, Hutschala D, Tschernko E, Mares P, Wolner E, Grabenwoger M. Cannulation of the axillary artery: the decision between direct cannulation and cannulation via side graft. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005, 53(3):154-7
25. Yavuz S, Göncü MT, Türk T. Axillary artery cannulation for arterial inflow in patients with acute dissection of the ascending aorta. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002, 22(2):313-5
26. Çorapçıoğlu T, Akar R. Çıkan, arkus ve inen aorta diseksiyonlarda cerrahi tedavi. *Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, Aort Cerrahisi Özel sayısı* 2005, 1 (2):72-85
27. Panos A, Murith N, Bednarkiewicz M, Khatchatourov G. Axillary cerebral perfusion for arch surgery in acute type A dissection under moderate hypothermia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006, 29(6):1036-9.

28. Watanabe K, Fukuda I, Osaka M, Imazuru T. Axillary artery cannulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003,23(5) 842-3
29. Kano M, Chikugo F, Shimahara Y, Urata M, Hayamizi T. Left axillary artery perfusion in surgery of type A aortic dissection. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2008,14 (1):22-4
30. Schachner T, Nagiller J, Zimmer A, Laufer G, Banatti J. Technical problems and complications of axillary artery cannulation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005,27 (4):634-7
31. Küçük ŞA, Yurdakök O, Taşdemir O. Asendan ve arkus aort cerrahisinde braiyal arter yoluyla perfüzyon. *Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, Aort Cerrahisi Özel Sayısı* 2005,1(2):24-28
32. Demirkılıç U, Kuralay E, Cingöz F et al. Brachial artery cannulation facilitates lower ministernotomy cardiac surgery. *J Card Surg* 2004 19(3):260-3
33. London GM, Pannier BM, Lurent S, Lacolley P, Safar ME. Brachial artery diameter changes associated with cardiopulmonary baroreflex activation in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1990,258:H773-h777
34. Tatar H, Gunay C, Tatar C. Torasik ve torakoabdominal aort anevrizmalarının tedavisinde kardiopulmoner bypas ve sirkulatori arrestin yeri. *Kalp Damar Cerrahisi Dergisi, Aort Cerrahisi Özel Sayısı* 2005,1 (2):48-60
35. Partington MT, Acar C, Buckberg GD, Julia PL. Studies of retrograde cardioplegia. II. Advantages of antegrade/retrograde cardioplegia to optimize distribution in jeopardized myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989,97 (4):613-22
36. Ruengsakulrach P, Buxton BF. Anatomic and hemodynamic considerations influencing the efficiency of retrograde cardioplegia. *Ann thorac Surg* 2001,71(4):1389-95
37. Sangay OP, Srikrishna SV, Prashanth P, Kajrear P, Vincent V. Antegrade versus antegrade with retrograde delivery of cardioplegic solution in myocardial revascularisation. A clinical study in patients with triple vessel coronary artery disease. *Ann Card Anaesth* 2003,6(2):143-8
38. Bolcal C, Emreca B, Bingöl H et al. Does combination of antegrade and retrograde cardioplegia reduce coronary artery bypass grafting-related conduction defects? *Heart Surg Forum* 2006,9(6):E866-70
39. Mentzer RM, Jr, Jahania MS, Lasley RD. Myocardial Protection. In: Lawrence H. Cohn (ed). *Cardiac Surgery in the Adult*. 3th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008 p.443-464

40. Mill MR, Wilcox BR, Anderson RH. Surgical Anatomy of the heart. In: Lewrance H. Cohn (ed). Cardiac Surgery in the Adult. 3th edition, The McGraw-Hill Companies, Inc, 2008 p.29-50
41. Bothe W. Retrograde administration. Multimedia Manual of Cardiothoracic Surgery, doi:10.1510/mmcts.2004.000711
42. Nsah EN, Moore GW, Hutchins GM. Pathogenesis of persistent left superior vena cava with a coronary sinus connection. *pediatr Pathol* 1991, 11 (2):261-9.
43. Kayhan Z. Klinik Anestezi. Logos Yayıncılık Tic. AŞ. Ankara, 1997;270-291.
44. Öztamer O, Alkış N, Batislam Y, et al. Anesteziye Güncel Konular. *Fast-Tracking*. 2002; 417.
45. Paç M, ed. Kalp ve Damar Cerrahisi 1 ed. MN Medikal & Nobel Basım Yayın Tic. ve San. Ltd. Şti., P. Ankara, 2004;115-151, 116-121,14.
46. Hirsch DM, Jr, Hadidian C, et al. Oxygen Consumption During Cardiopulmonary Bypass with Large Volume Hemodilution. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1968;56:197
47. Pontius RG, et al. Studies on Acid-Base Derangement During Total Cardiac Bypass surg. *Forum*, 1957;8:393. 203-Panico FG, Neptune WB. A Mechanism to Eliminate Donor Blood Prime From the Pump-Oxygenator. *Surg. Forum*, 1960; 10: 605.
48. Ablaza SS, Raber GT, Blanco G, Morse DP, Ada A, Nichols HT. Intentional Hemodilution. *Arch. Surg.* 1963; 87: 548.
49. Ablaza SS, Raber GT, Blanco G, Shemanski T, Nichols HT. Intentional hemodilution. *Arch. Surg.* 1965; 91: 893.
50. Chang CB, Shoemaker WC. Effect of Hypothermia on Red Cell Volumes. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1963; 46: 117.
51. Cooley DA, Beall AC, Jr., Groudin P. Open-Heart Operations with Disposable Oxygenators. 5 Percent Dextrose Prime, and Normothermia. *Surgery*, 1962; 52: 713.
52. Cooper T, Willman VL, Zafiracopoulos P, Hanlon CR. Myocardial Function after Elective Cardiac Arrest During Hypothermia. *Surg Gynec Obstet.* 1959; 109: 423.
53. Cruz AB, Jr., Callaghan JC. Hemodilution in Extracorporeal Circulation: Large or Small Non-Blood Prime. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1966; 52: 690.
54. DeWall RA, Lillehei CW. Simplified Total Body Perfusion. *J. A. M. A.* 1962; 179:430.

55. Greer AA, Carey JM, Zuhdi N. Hemodilution Principle of Hypothermic Perfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1962; 43: 640.
56. Kahn DR, Hidalgo HF, Stende GM, Ericsson JA, Lee RWS, Sloan, H. Hemodilution Studies in Extracorporeal Circulation with the use Of A Rotating Disc Oxygenator. *J.Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1963; 46: 765.
57. Litwak RS, Gadboys HL., Kahn M, Wisoff BG. High Flow Total Body Perfusion Utilizing Diluted Perfusate in a Large Prime System. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1965;49: 74.
58. Zuhdi N, Carey J, Cutter J, Rader L, Greer A. İntentional Hemodilution. *Arch. Surg.* 1963; 87: 554.
59. Kaplan JA. *Cardiac Anesthesia*, 1999
60. Morgan G, Mikhail M, Murray M, et al. *Clinical Anesthesiology*. 3 ed The McGraw-Hill Companies, Inc., Los Angeles, 2002; 435-459.
61. Bozer Y. Ekstrakorporeal Dolaşım ve Hipotermi. Hacetepe Üiversitesi Yayınları Ankara. 1994; NS34: 9, 26-35.
62. Kahn DR, Hidalgo HF, Stende GM, Ericsson JA, Lee RWS, Sloan, H. Hemodilution Studies in Extracorporeal Circulation with the use Of A Rotating Disc Oxygenator. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1963; 46: 765
63. McColl AJ, Keeble T, Hadjinikolaou L, Cohen A, et al. Plazma Antioxidant: Evidence for A Protective Role Against Reactive Oxygen Species Following Cardiac Surgery. *Ann Clin Biochem.* 1998; 35 (Pt 5):2616-23.
64. Özdemirler G, Pabuçuoğlu P, Bulut T. İncresed Lipoperoxide Levels and Antioksidant System in Colorectal Cancer. *J Canc Res Clin Oncol.* 1998; 124:555-559.
65. Björk VO, Holmdahl MH. The Oxygen Comsumption in Man Under Deep Hypotermia and the Safe Period of Sirculatory Arrest. *J Thorac Cardiovasc Surg.*1961;42:392.
66. Brewin EG, Gould RP, et al. An Investigation of Problems of Acit-base Equilibrium in Hypotermia *Guy's Hosp. Rep.* 1955;104:177.
67. Lewis FJ. Hypotermia. *Surg. Gynec. Obstet*, 1961;113:307.
68. Lopez- Belio M, Tasaki G, et al. Effect of Hypotermia During Cardiopulmonary Bypass on Peripheral Resistance. *Arch. Surg.* 1960;80:283.
69. Overbeck W, Extracorporeal Circulation Combine with Deep Hypotermia. *Surgery*, 1961;49:763.

70. Neville WE, Kameya S, Öz M, et al. Profound Hypothermia and Complete Circulation Interruption. *Arch. Surg.* 1961;82:108.
71. Oberley LW, Oberley TD. *Free Radicals, Aging and Degenerative Diseases*, Alan R Liss, New York, 1986; 325–71pp.
72. Reemtsma K, Creech O, Jr. Viscosity Studies Of Blood, Plasma and Plasma Substitutes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1962; 44: 674.
73. Adolph EF. Effects of Low Body Temperature on Tissues Oxygen Utilization. *Physiol. Ind. Hypotherm*, Nat Acad. Sci-Nat. Res. Council, Wash DC. 1956;44.
74. Bigelow WG, Lindsay WK, et al. Oxygen Transport and Utilization in Dogs at Low temperature. *Amer J Physiol.* 1950; 160:125.
75. Bigelow WG. Hypothermia surgery, 1978; 43:683.
76. Blair E. A Physiologic Classification of Clinical Hypothermia Surgery, 1965;58:607.
77. Cooper KE, Ross DN. Hypothermia in Surgical Practice. London, Castell and Co. Ltd. 1960;1-40,51-61
78. D'Amato HE. Cardiovascular Functions in Deep Hypothermia. *Physiol, Ind*
79. Edwards WS, Tuluy S, et al. Coronary Blood Flow and Myocardial Metabolism in Hypothermia. *Ann Surg.* 1954;139:274.
80. Gibbon JH, Jr. *Surgery Chest*. Philadelphia, London WB. Saunders, 1962;662-746
81. Peirce EC, Dabbs CH, Rogers WK et al. Reduced Metabolism by Means of
82. Ross DN. Hypothermia Part II Physiological Observations During Hypothermia. *Guy's Hosp. Rep.* 1954;103:117
83. Spurr GB, Hutt BK, et al. Responses of Dogs to Hypothermia. *Amer. J Physiol.* 1954;179:139.
84. Vandam LD, Burnap TK. Hypothermia. *New Eng. J Med.* 1959;261:546.
85. Cross, CE., Halliwell, B., Borish, E.T., Pryor, W.A., Ames, BN., Saul, R.L., McCord, J.M., Harman, D. (1987) Oxygen radicals and human disease. *Ann. intern Med.* 107 (4), 526-545.
86. McCord, JM. (1985) Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.* 312 (3), 159-163.
87. Rikans LE, Hornbrook LR; Lipid peroxidation, antioxidant and aging *Biochim Biophys Acta.* 1997; 1362:116-27pp
88. Soruga P, Zastawny TH, Skakowski J. and et. al; Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. *FEBS Lett.* 1997; 341: 59–6pp

89. Birnboim HC: DNA strand breakage in human leukocytes exposed to a tumor promotor phorbol myristate acetate. *Science*1982; 215:1247–9pp
90. Hochstein P. Atallah AS.: The nature of oxidant and antioxidant systems in the inhibition of mutation and cancer. *Mut. Res.* 202 : 363-75 1988.
91. Kirklin. J. K., Kirklin. J. W., Pacifico. A. D.: Cardiopulmonary bypass. In Arcinegas. E. ledl: *Pediatric Cardiac Surgery*. Chicago. Year Book Medical Publishers. 1985.
92. Ohkawa, H., Ohishi, N., Yagi, K. (1979) Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.* 95 (2), 351-358.
93. Prasad, K., Karla, J., Bharadwaj, B., Chaudhary, AK. (1992) Increased oxygen free radical activity in patients on cardiopulmonary bypass undergoing aortocoronary bypass surgery. *Am. Heart. J.* 123 (1),37-45.
94. Lane DP; p53 and human cancers. *Br Med Bull* 1994; 50(3): 582–89pp.
95. Moraes EC, Keyse SM, Tyrell RM; Mutagenesis by hidrogen peroxide treatment of mammalian cells: a molecler analysis. *Carcinogenesis*1990; 31: 283–93pp.
96. Oberley LW, Oberley TD. Free radicals, aging and degenaratif diseases, Alan R Liss, New York, 1986; 325–71pp.
97. Erel O. A novel automated direct measurement method for total antioxidant capacity using a new generation, more stable ABTS radical cation. *Clinical Biochemistry.* 37 2004 277–285
98. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 38(12):1103-11, 2005.
99. Harma M, Harma M, Koçyigit A, Erel O. Increased DNA damage in patients with complete hydatidiform mole. *Mutat Res.* 2005 May 2;583(1):49-54. Epub 2005 Mar26.
100. Durandy Y. Pediatric myocardial protection. *Curr Opin Cardiol.* 2008 Mar;23(2):85-90.
101. Amark K, Berggren H, Björk K, Ekroth A, Ekroth R, Nilsson K, Sunnegårdh J. *Ann Thorac Surg.* 2005 Sep;80(3):989-94. Blood cardioplegia provides superior protection in infant cardiac surgery
102. Young JN, Choy IO, Silva NK, et al. Antegrade cold blood cardioplegia is not demonstrably advantageous over cold crystalloid cardioplegia in surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1997;114:1002–1009.
103. Lichtenstein SV, El dalati H, Panos A, Slutsky AS. Long cross-clamp times with warm heart surgery. *Lancet* 1989; 1:1443.
104. Li GC, Vasquez JA, Gallagher KP, Luchesi BR. Myocardial protection with preconditioning. *Circulation* 1990; 82:609–619.

105. Mezzetti A, Calafiore AM, Lapenna D, et al. Intermittent antegrade warm cardioplegia reduces oxidative stress and improves metabolism of the ischemic reperfused human myocardium. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109:787–795.
106. Jacquet LM, Noirhomme PH, Van Dyck MJ, et al. Randomized trial of intermittent antegrade warm blood versus cold crystalloid cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:471–477.
107. Schirmer U. Hypothermia in cardiac surgery. *Anaesthetist* 2007; 56:930–935.
108. Mallidi HR, Sever J, Tamariz M, et al. The short-term and long term effects of warm or tepid cardioplegia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125:711–720
109. Buckberg GD, Drinkwater DC, Laks H. A new technique for delivering antegrade/retrograde blood cardioplegia without right heart isolation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1990;4(3):163-7; discussion 168.
110. The Warm Heart Investigators. Randomised trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. *Lancet* 1994;343:559–63
111. Christakis G, Koch JP, Deemar K, et al. A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *Ann Thorac Surg* 1992;54:449–59.
112. Swaminathan M, East C, Phillips-Bute B, et al. Report of a substudy on warm versus cold cardiopulmonary bypass: changes in creatinine clearance. *Ann Thorac Surg* 2001;72:1603–9
113. Kron I, Joob A, Van Meter C. Acute renal failure in the cardiovascular surgical patient. *Ann Thorac Surg* 1985;39:590–8.
114. Gormley S, McBride W, Armstrong MA, et al. Plasma and urinary cytokine homeostasis and renal dysfunction during cardiac surgery. *Anesthesiology* 2000;93:1210–6. (A) Sophie Provenche`re, MD\*, Gaetan Planteffe`ve, MD\*, Gilles Hufnagel, MD, et al. Renal Dysfunction After Cardiac Surgery with Normothermic Cardiopulmonary Bypass: Incidence, Risk Factors, and Effect on Clinical Outcome *Anesth Analg* 2003;96:1258 –64.
115. Marion DW, Penrod LE, Kelsey SF, et al. Treatment of traumatic brain injury with moderate hypothermia. *N Engl J Med* 1997;20:540-6.
116. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, et al. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(2):514-22.
117. Grigore AM, Mathew J, Grocott HP, et al. Prospective randomized trial of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cognitive function after coronary artery bypass graft surgery. *Anesthesiology* 2001; 95(5):1110-9.
118. Engelman RM, Pleet AB, Rousou JA, et al. Influence of cardiopulmonary bypass perfusion temperature on neurologic and hematologic function after coronary artery bypass grafting. *ANN Thorac Surg* 1999; 67(6):1547-55.

119. Plourde G, Leduc AS, Morin JE, et al. Temperature during cardiopulmonary bypass for coronary artery operations does not influence postoperative cognitive function: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114(1):123-8.
120. Randomized trial of normothermic versus hypothermic coronary bypass surgery. The Warm Heart Investigators. *Lancet* 1994; 343:559-63.
121. McLean RF, Wong BI, Naylor CD, et al. Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction. *Circulation* 1994; 90(5 pt 2):II250-5.
122. Mora CT, Henson MB, Weintraub WS, et al. The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996; 112(2):514-22.
123. Birnboim H.C; DNA strand breakage in human leukocytes exposed to a tumor promoter phorbol myristate acetate. *Science* 1982 215:1247-1249.
124. Fenn W.O., Gerschman R., Gilbert D.C. and et. al; Mutagenic effects of high oxygen tension on *E. Coli*. *Proc Notl Acad Sc* 1957 43:1027-1032.
125. Fisher S.M., Flayd R.A., Copeland E.S.; Workshop report from the divisions of research grants, national institute health. Oxyradicals in carcinogenesis a chemical pathology study section workshop. *Cancer Res* 1983 43:5631-5632 .
126. Gyton K.Z., Kersler T.W.; Oxidative mechanism in carcinogenesis *Br Med Bull* 1993 49:523-44.
127. Olinski R., Jaruga P., Zastawny T.H.; Oxidative DNA base modifications as factors in carcinogenesis. *Acta Biochem Polonica* 1998 45: 551-57.
128. Rikans L.E., Hornbrook L.R.; Lipid peroxidation, antioxidant and aging *Biochim Biophys Acta* 1997 1362:116-127 .
129. Soruga P., Zastawny T.H., Skakowski J. and et. al; Oxidative DNA base damage and antioxidant enzyme activities in human lung cancer. *FEBS Lett.* 1997 341:59-64
130. Karlik SJ, Eichorn GL, and Crapper McLachlan DR. Molecular interaction of aluminum with DNA. *Neurotoxicology* 1980; 1:83–8 pp.
131. Kirklin, J. K., Kirklin, J. W., Pacifico, A. D: Deep hypothermia and total circulatory arrest. In Arcinegas, E. [ed): *Pediatric Cardiac Surgery*. Chicago. Year Book Medical Publishers. 1997;20:540-7.



