

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

**Ekstrakorporal Dolaşımda Venöz Kandaki Eser
Elementlerin T.A.S (total antioksidan seviyesi) T.O.S (total
oksidan seviyesi) O.S.İ (oksidatif stress indeksi) ile İlişkisi.**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Cem ÖZALP

DANIŞMAN
Yrd.Doç.Dr. Abdussemet HAZAR

Bu tez, Hr.Ü Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından **12129** proje numarası ile desteklenmiştir.

ŞANLIURFA

2013

HARRAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜ MÜDÜRLÜĞÜNE

Cem ÖZALP'ın hazırladığı "Ekstrakorporal Dolaşımında Venöz Kandaki Eser Elementlerin T.A.S (total antioksidan seviyesi), T.O.S (total oksidan seviyesi), O.S.İ (oksidatif stress indeksi) ile İlişkisi." konulu çalışma, 30.04.2013 tarihinde jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalında Perfüzyonist Yetiştirme Programı **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.



Doç. Dr. Mustafa GÖZ
Harran Üniversitesi
BAŞKAN

Yrd. Doç. Dr. Abdussemet HAZAR (Danışman)
Harran Üniversitesi
ÜYE

Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN
Harran Üniversitesi
ÜYE

ONAY

05.02.2013
Prof. Dr. Nürten AKSOY
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜRLER

Tez konumun seçiminde, tez çalışmalarım sırasında ve eğitim sürem boyunca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini esirgemeyen değerli hocalarım sayın Doç. Dr. Mustafa GÖZ, Yrd. Doç. Dr. Abdussemet HAZAR, Yrd. Doç. Dr. M. Salih AYDIN ve biyokimya anabilim dalı başkanı Prof. Dr. Nurten AKSOY'a, çalışmalarım süresince yardımını esirgemeyen öğretim görevlisi Reşat DİKME, öğretim görevlisi Abdullah TAŞKIN, perfüzyonist Yasemin HACANLI ve Ezhar ERSÖZ'e urfa'da yaşadığım süre boyunca aynı evi paylaştığım kuzenlerim Fatma ve Çiğdem ÖZELÇİ'ye bu çalışmayı 12129 nolu proje ile destekleye Harran Üniversitesi Araştırma Fonuna ve tüm bu süreçler boyunca benden gerek maddi gerek manevi desteğini esirgemeyen annem Hamiyet ÖZALP'a en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Cem ÖZALP

2013

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Kardiyopulmoner Bypassın tanımı	3
2.1.1. Kardiyopulmoner Bypasssta Tarihçe	4
2.1.2 Total ve Parsiyel Kardiyopulmoner Bypass	5
2.2. Kardiyopulmoner Bypass Sistemine Genel Bakış	5
2.2.1. Kardiyopulmoner Bypass Devreleri	6
2.2.1.1. Venöz ve Arteriyel Hatlar (Devre Elemanları)	9
2.2.1.2. Venöz Rezervuar	14
2.2.1.3. Pompa	15
2.2.1.4. Oksijenatörler	18
2.2.1.5. Isı Değiştiriciler (Heat Exchanger)	19
2.2.1.6. Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı	20
2.2.1.7. Aspirasyon Sistemleri	21
2.2.1.8. Filtreler	21
2.2.1.9. Ultrafiltratörler ve Hemofiltratörler	22
2.2.1.10. Kardiyopleji Sistemi	22
2.2.2. Kardiyopulmoner Bypasssta Kullanılan Prime Solüsyon	22
2.3. Perfüzyon İdaresi	24
2.3.1. Kardiyopulmoner Bypass Öncesi Dönem (Prebypass Dönemi)	24
2.3.1.1. Heparin ile Antikoagülasyon	27
2.3.1.2. Kanülasyon	28
2.3.2. Kardiyopulmoner Bypass Dönemi (Bypassa Başlama)	29
2.3.2.1. Akım ve Basınç	30
2.3.2.2. Monitörizasyon	31
2.3.2.3. Sıcaklık	31
2.3.2.4. Miyokard'ın Korunması	32
2.3.2.5. Kardiyopleji	34
2.3.2.6. Ventilasyon	37
2.3.2.7. Solunum Gazlarının Kontrolü	37

2.3.2.8. Anestezi	38
2.3.2.9. Serebral Koruma	39
2.3.3. Kardiyopulmoner Bypass'ın Sonlandırılması	39
2.3.4. Kardiyopulmoner Bypass Sonrası Dönem	43
2.3.4.1. Antikoagülasyonun Sonlandırılması	44
2.3.5. Postoperatif Dönem	45
2.4. Hastanın Kardiyopulmoner Bypassa Yanıtı	45
2.4.1. Sistemik Damar Direnci	45
2.4.2. Tüm Vücut Oksijen Tüketimi	46
2.4.3. Karışık Venöz Oksijen Düzeyleri	46
2.4.4. Metabolik Asidoz	47
2.4.5. Katekolamin Yanıtı	47
2.5. Kardiyopulmoner Bypassın Hasar Etkileri	47
2.5.1 Kardiyopulmoner Bypassa Hasar Oluşturan Etmenler	48
2.5.1.1. Kanın Anormal Olaylarla Karşılaşması	48
2.5.1.2. Kompleman Aktivasyonu	50
2.5.1.3. Mikrovasküler Geçirgenlikte Değişiklikler	50
2.5.1.4. Serbest Oksijen Radikalleri	50
2.5.2. Kardiyopulmoner Bypassa Etkilenen Organlar	51
2.5.2.1. Akciğerdeki Sonuçlar	51
2.5.2.2. Böbreklerdeki Etkiler (Renal Disfonksiyon)	52
2.5.2.3. Nörolojik Etkiler	52
2.5.2.4. Hematolojik Etkiler	52
2.5.2.5. Kompleman Sistemine Etkiler	53
2.5.2.6. Endokrin Sistemdeki Etkiler	54
2.5.2.7. Karaciğerde Etkiler	54
2.5.2.8. Gastrointestinal Etkiler	55
2.5.2.9. Miyokardiyal Etkiler	55
2.6. Kardiyopulmoner Bypass ve İmmün Yanıt	56
3. SERBERST RADİKAL OLUŞUM MEKANİZMALARI ve VÜCUTTAKİ ANTIÖKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ	57
3.1. Serbest Radikal Oluşturan Başlıca Mekanizmalar	59
3.1.1 Otoksidasyon	59

3.1.2 Geçiş Metal İyonlarının Etkisi	60
3.1.3 Fotooksidasyon	61
3.1.4 Enzimatik Oksidasyonlar	62
3.1.4.1 Ksantin oksidaz (XOD)	63
3.1.4.2 NADPH oksidaz	63
3.1.4.3 Nötrofil miyeloperoksidaz (MPO)	63
3.1.5 Halojenlenmiş Hidrokarbonlar	63
3.2 Enzimatik ve Peptid Savunma Sistemleri	64
3.2.1 Katalaz ve Peroksidaz	64
3.2.2. Süperoksit dismutaz enzimi (SOD)	64
3.2.3 Glutatyon ve Glutatyon Peroksidaz (GSHPx)	65
3.3 Beslenmenin Antioksidan Savunma Sistemi Üzerine Etkisi	66
4. BAZI İZ ELEMENTLERİN ORGANİZMADAKİ BAŞLICA FONKSİYONLARI ve BAĞIŞIKLIK ÜZERİNE ETKİLERİ	67
4.1 Bakır	67
4.2 Demir	68
4.3 Selenyum	70
4.4 Çinko	72
4.5 Kobalt	74
4.6 Krom	75
5. MATERYAL ve METOD	76
5.1 Örneklerin Hazırlanması	76
5.2 Kullanılan Araç ve Gereçler	76
5.3 Total Antioksidan Seviyesi (TAS)	77
5.4 Total Oksidant Seviyesi (TOS)	77
5.5 Oksidatif Stres İndeksi (OSİ)	77
5.6 Fe, Zn ve Cu Ölçümleri	78
5.7 İstatistiksel Analiz	78
6. BULGULAR	78
7. TARTIŞMA ve SONUÇ	87
8. KAYNAKLAR	92

ŞEKİLLER

SAYFA

Şekil 1. Kardiyopulmoner bypassta kullanılan kalp akciğer makinasının hastaya bağlanma şekli	7
Şekil 2. Kalp akciğer makinasının kalbe bağlanma şekli	8
Şekil 7. Venöz hat	9
Şekil 8. Arterial Pompa hattı	10
Şekil 9. Arterial çıkış hattı	10
Şekil 10. Arterial Filtre	11
Şekil 11. Arterial hat	11
Şekil 12. Aspiratörler ve vent hatları	12
Şekil 13. Kardiyotomi rezervuarı	12
Şekil 14. Quick prime Hattı	12
Şekil 15. Gaz Hattı	13
Şekil 16. Manifold Sistemi	13
Şekil 3. Kardiyopulmoner bypassta kullanılan kalp akciğer makinasının devre elamanları	14
Şekil 19. Kalp Akciğer Makinasında Kullanılan Pompa Çeşitleri	15
Şekil 18. Venöz Rezervuarlar	15
Şekil 20. Roller Pompa	16
Şekil 21. Sentrifugal Pompa	16
Şekil 22. İmpeller pompa	17
Şekil 23. Membran Oksijenatör	18
Şekil 4. Membranlarda olan gaz transferi	19
Şekil 24. Heat Exchanger-Isı Değiştiriciler	20
Şekil 6. Ultrafiltratörler ve Hemofiltratörler	22
Şekil 25. Antegrat ve Retrograt Kardiyopleji Yolları	37
Şekil 5. Kanın anormal dış etkenlere bağlı olarak hasarlanma mekanizması	49

TABLolar**SAYFA**

Tablo 1. Klasik bir kardiyoplejik solüsyonun içeriği	35
Tablo 2. CPB sonrası hemodinamik alt gruplar	40
Tablo 3. Prooksidan faktörler ve antioksidan savunma sistemleri	58
Tablo 4. Hasta cinsiyet oranı ve yaş ortalaması	82
Tablo 5. Gruplar arası serum Bakır oranındaki değişim. ($\mu\text{g/dL}$)	83
Tablo 6. Gruplar arası serum Çinko oranındaki değişim. ($\mu\text{g/dL}$)	84
Tablo 7. Gruplar arası serum Demir oranındaki değişim. ($\mu\text{g/dL}$)	85
Tablo 8. Gruplar arası Total oksidan seviye değişimi ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$)	86
Tablo 9. Gruplar arası Total Antioksidan Seviye değişimi. (Trolox Equivalent/L)	87
Tablo 10. Gruplar arası Oksidatif Stres İndeks değişimi (Arbötrary Ünitesi (AU))	88
Tablo 11. TAS (total antioksidan seviyesi), TOS (total oksidan seviyesi) OSİ (oksidatif stress indeksi) ile Demir (Fe), Bakır (Cu), Çinko (Zn) parametreleri arasındaki kolerasyon ve p değeri düzeyleri	89
Tablo 12. Gruplar arası demir, bakır, çinko, TAS, TOS ve OSİ arasındaki kolerasyon ve p değerleri	89

SİMGELER ve KISALTMALAR

ACT- Aktive Pıhtılaşma Zamanı

ACTH-Adrenocorticotropic hormone

ATP- Adenozin trifosfat

AV-Atrio Ventriküler

CBrCl₃- Bromotriklorometan

CCL₄- Karbon Tetra Klorür

CI- Kardiyak İndeks

CO-Kardiyak Output

COP- Kolloid Ozmotik Basınc

CPB-Kardiyopulmoner Bypass

CVP- Santral Venöz Basınc

DIC- İnvasküler koagülasyon (Disseminated intravascular coagulation)

DNA- Deoksiriboz Nükleik Asit

EKG- Elektrokardiyografi

Fe²⁺- Demir

FeCl₃- Demir 3 Klorür

GSH- Redükte Glutation

GSH-PX- Glutasyon Peroksidaz

GSSG- Glutasyon Disülfit

GST-Glutasyon- S – Transferaz

GTF- Glukoz Tolerans Faktör

HCl- Hidroklorik asit

HOCl- Hipoklorik Asit

H₂O- Su

H₂O₂- Hidrojen Peroksit

HR- Kalp Hızı

Hv- Işığın maddesel ortamlar tarafından emilmesidir (soğurulma)

IABCP- İnter Aortik Balon Kontrpulsasyon

IgG- immunoglobulin G

LDL- Düşük yoğunluklu lipoprotein

LV- Sol ventrikül (Left ventricle)
MAP-Ortalama Arteriyel Kan Basıncı
MPG-Merkaptopropionilglisin
MPO- Nötrofil miyeloperoksidaz
NAD+- Nikotinamid Adenin Dinükleotid
NADPH- Redükte Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
O₂ – Oksijen
(O₂·⁻)- Süperoksit Radikalleri
(OH·)- Hidroksil Radikalleri
(ONOO⁻)- Peroksinitrit
OSİ- Oksidatif Stres İndeksi
PaCO₂- Arteriel kandaki karbondioksit basıncı
PCO₂- Parsiyel Karbondioksit Basıncı
PCWP- Pulmoner Kapiller Saplama Basıncı
PEEP- Pozitif ekspirasyon sonu basınç (Positive end-expiratory pressure)
Ph- Asit-Baz Oranı
PO₂- Parsiyel Oksijen Basıncı
PT- Protrombin zamanı (Protrombin Time)
PTT- Kısmi tromboplastin zamanı (Partial thromboplastin time)
RNA- Riboz Nükleik Asit
(RO·)- Alkoksi
(ROO·)- Peroksi
ROOH- Hidroperoksit
ROS- Reaktif Oksijen Türleri
Se- Selenyum
SENS- Katalitik bir reaksiyonun başlangıcını hızlandıran madde (sensitizer)
SOD- Süperoksit Dismutaz
SV- Atım Völümü
SVR- Sistemik Vasküler Direnç
TAD- Total Antioksidan Durum
TAK- Total Antioksidan Kapasite
TAO- Total Antioksidan
TEE- Transözofagal ekokardiyografi (Transesophageal Echocardiogram)

THF- Tetrahidrofolat
TOS- Total Oksidatif Stres
XOD- Ksantin Oksidaz
Zn- Çinko

ÖZET

Ekstrakorporal Dolaşımda Venöz Kandaki Eser Elementlerin T.A.S (total antioksidan seviyesi) T.O.S (total oksidan seviyesi) O.S.İ (oksidatif stress indeksi) ile İlişkisi.

Cem ÖZALP

Kalp Damar Cerrahisi Yüksek Lisans Tezi

Optimal koşullarda karyotorasik cerrahinin yapılması ise cerrahi sahanın hareketsiz ve kansız olması gerekmektedir. Bu ortamı sağlamak için kardiyopulmoner bypass sistemi geliştirilmiştir. Kardiyopulmoner bypass (CPB) sisteminde, kalbin yerine pompa cihazı ve akciğerin yerine ise gaz değişim fonksiyonunun geçici olarak karşılayan oksijenatör cihazı kullanılmaktadır. Non fizyolojik olan bu sistemin uygulanması sırasında hastada çeşitli yan etkiler olmaktadır. Kardiyopulmoner bypass ile oluşan yan etkiler; koagülasyon bozuklukları, kan hücreleri ve plazma proteinlerinde ekstrakorporeal sistemden geçerken oluşan bozukluklar ve kanın yabancı yüzeylere temasıyla değişik vazoaktif ve biyolojik aktif maddelerin salınımıdır. Yan etkiler sonucunda gelişen bu olaylar immün yanıtın başlamasını tetikler. İmmün yanıtın başlaması ve/veya sürmesinde; katekolaminler, nötrofiller, kompleman sistemi, sitokinler, iskemi reperfüzyon sürecinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, endotel hasarı ve endotoksin etkilidir. Kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeniyle şekilli kan hücrelerinde ve plazmasında hasar oluşur ve oksidatif stres tetiklenir.

Bu çalışmada vücuttaki eser elementlerden Demir, Bakır ve Çinko'nun oluşan oksidatif stres üzerine etkileri araştırılmıştır. Çalışma grubuna çeşitli sebeplerden dolayı kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan toplam 30 hasta dahil edildi. Bu hastalardan kardiyopulmoner bypass öncesinde, kros klemp'in konulması sırasında, kros klemp'in çıkarılması sırasında ve kardiyopulmoner bypass sonrasında olmak üzere her hastadan 4 tüp kan alınarak çalışma gurubu oluşturuldu. Daha sonra toplanan kanlardan, total antioksidan seviye (TAS), total oksidan seviye (TOS), oksidatif stres indeksi (OSİ) ve eser elementlerden Demir, Bakır ve Çinko ölçümleri yapıldı ve eser elementlerin TAS, TOS ve OSİ üzerine etkileri çalışıldı.

Sonuç olarak yaptığımız bu çalışmada gruplar arası demir, bakır, çinko, TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında anlamlı farklılıklar görülmesine rağmen eser elementlerden demir,

bakır ve çinko'nun TAS, TOS ve OSİ üzerine anlamlı bir etkisi görmedik. Bunun sebebi eser elementlerin enzimatik antioksidanların kofaktörü olarak antioksidan sisteme katılıyor olmasına karşın enzimatik yapılarından dolayı düşük sıcaklıklarda işlev görememesinden kaynaklı olduğu düşünüldü.

Anahtar Kelimeler: Kardiyopulmoner bypass, kalp akciğer makinesi, serbest radikaller, oksidatif stres, eser (iz) elementler.

ABSTRACT

The Relation Of Trace Elements In Venous Blood Within The Extracorporeal Circulation with T.A.S. (total antioxidant status) T.O.S. (total oxidant status) and O.S.I (oxidative stress index)

Cem ÖZALP

Master Thesis Of Cardiovascular Surgery Department

In optimal conditions; for doing cardiothoracic surgery, the surgical area should be immobile and bloodless. To provide this environment; the cardiopulmonary bypass system is improved. In CPB system, a pump equipment is used instead of heart function. An oxygenator equipment is used temporarily to performance the gas exchange function of the lungs. During this nonphysiological system's implementation, there occur different side effects in patients. The side effects occurred by cardiopulmonary bypass are; coagulation disorders occurred in the blood and the plasma proteins while passing through the extracorporeal system and the release of vasoactive and biological active materials caused by the blood cell's contact to the foreign surfaces. These issues caused by the side effects trigger the immune system. Catecholamines, neutrofiles, endotoxins and the free oxygen radicals are released during the ischemia and reperfusion which are effective in the beginning and the resuming of the immune response.

Because of the circulation of blood in non-physiological environment; there occurs damage in blood cell's and plasma proteins and the oxidative stress is triggered.

In this study, the blood's trace elements; iron, copper and zinc's effects on the oxidative stress are searched. 30 patients who were operated by cardiopulmonary bypass for different kinds of reasons are included in this study group. The study group was made by taking 4 tubes of blood from each of these patients; before cardiopulmonary bypass, during the cross-clamp setting, on the spur moment of detaching the cross-clamp and after the cardiopulmonary bypass.

Subsequently, blood total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS), oxidative stress index (OSI) and trace elements are measured and the effects of trace elements on TAS, TOS, OSI are examined.

As a result significant differences were seen between iron, copper, zinc, TAS, TOS, OSI values. However there was no association between blood iron, copper, zinc levels and TAS, TOS and OSI.

It is thought that these trace elements are not functional in low temperatures, because of their functional status. However, these trace elements are joining antioxidant system as the cofactors of the enzymatic antioxidants.

Keywords: Cardiopulmonary bypass, heart-lung machine, oxidative stress, trace elements, free radicals.

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kalp cerrahisi, tıp bilim ve sanatının en ileri düzeyde uygulamaya konduğu uzun bir eğitim ve tecrübe dönemi gerektiren multidisipliner bir uzmanlık dalıdır. Açık kalp cerrahisinin rahat uygulanabilmesi için bazen kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurulması gerekir. Çünkü kalbin içindeki kanın aspire (vent) edilmesi gerekir. Başka bir yere yönlendirilmelidir. Bu ameliyat sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonları vücut dışında Kalp Akciğer Makinesi olarak isimlendirilen bir cihaz tarafından sağlanır. Kardiyopulmoner bypass (CPB), kalbin pompa fonksiyonunun ve akciğerin gaz değişim fonksiyonunun geçici olarak hastanın damar sistemine bağlanan birkaç pompa ve bir oksijenatörle sağlandığı sistemdir. Ekstrakorporeal dolaşım da denilen bu sistem kalpten gelen venöz kana (oksijenatörde membran aracılığı ile oksijen alınır ve kanadaki karbondioksit salınır) oksijen ilave edilerek tekrar hastanın arterine geri gönderen bir sistemdir. CPB tam olarak sağlandığında, ekstrakorporeal donanım hem sürkülasyonu hem de ventilasyonu sağlar.

Kardiyopulmoner bypass sırasında bazı organ ve sistemlerde geçici veya kalıcı hasar olmasına rağmen CPB kalp cerrahisinde vazgeçilmez bir tekniktir. Halen kullanılan kardiyopulmoner bypass tekniğine bağlı olarak çeşitli organ ve dokularda farklı boyutlarda fonksiyon bozuklukları meydana gelmesine rağmen bu teknik günümüzde kardiyak patolojilerin cerrahisini olanaklı kılmaktadır.

CPB devresi şu parçalardan meydana gelmektedir. Arteriyel ve Venöz hatlar, Venöz rezervuar, Kardiyotomi rezervuarı, Pompa, Oksijenatör, Isı değiştirici, Vent, Aspirasyon Sistemleri, Filtreler, Ultrafiltrasyon Filtresi ve Kardiyopleji sistemi.

Kan, yerçekimi etkisiyle kalp-akciğer makinesinin rezervuar kısmına gelir drene olur. Buradan genellikle bir roller ya da sentrifugal pompa vasıtasıyla yapay bir akciğer boyunca hareket eder (bubble veya (kullanılmıyor) membran oksijenatör), daha sonra asendan aortaya yerleştirilmiş bir kanül yoluyla arteriyel sisteme pompalanarak geri döner. Kardiyopulmoner bypassta hasta kanının aktif olarak ısıtılması ve soğutulması yoluyla sistemik hipotermi elde etmek için ısı değiştiriciler,kullanılır.

Ameliyat sırasında pek çok fizyolojik değişken CPB sırasında dışarıdan kontrol altındadır. Bu değişkenler tüm sistemik kan akımını, arteriel basınç dalgasını, sistemik venöz basıncını, ve pulmoner arter basınçlarını, ilk perfüze olan hematokriti, kimyasal birleşimi, arteriyel oksijen, karbon dioksit düzeyleri, perfüze ve hastanın ısısını içerir.

CPB’da oluşan komplikasyonlar arasında kanın yabancı yüzeylere temasıyla değişik vazoaktif ve biyolojik aktif maddelerin salınımı, kan pıhtılaşma bozuklukları, eritrosit, trombosit, lökositler ve plazma proteinlerinde ekstrakorporeal sistemden geçerken oluşan bozukluklar ve kanın yabancı yüzeylere temasıyla değişik vazoaktif ve biyolojik aktif maddelerin salınımına yol açmaktadır.

Açık kalp cerrahisi tekniği gereği ameliyat süresince tüm vücut organları vücut dışındaki bir pompa yardımıyla perfüze edilirken sadece miyokardın kendisi bu süre içinde perfüze edilememekte, dolayısıyla kalbin miyokardı global iskemik hasara maruz kalmaktadır. Teknik açıdan başarılı olarak gerçekleşen kalp ameliyatlarını takiben görülen en sık mortalite ve morbiditenin sebebi miyokardiyal, özellikle de subendokardiyal hasardır.

Bu 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. Kardiyopulmoner bypass sırasında uygulanan nonpulsatil akım fizyolojik olmadığından birçok organın reperfüzyon oranı ve miktarı bu işlemde etkilenmektedir. Gerek heparinizasyon ve heparin nötralizasyonu, gerekse kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeniyle şekilli kan elemanları, trombositler, pıhtılaşma faktörleri ve ilgili kan proteinleri hasar görür ve oksidatif stres oluşur. Bu hasar sonucu kanama, hemoliz, hatta dissemine intravasküler koagülasyon gibi çok ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.

Kardiyak cerrahi sırasında yeni doğanlar’da ve pediatrik hasta grubunda, erişkinlere göre daha belirgin bir yanıt söz konusudur. Bu yanıtın başlaması ve/veya sürmesinde; Katekolaminler, Nötrofiller, Kompleman sistemi, Sitokinler, İskemi reperfüzyon sürecinde açığa çıkan Serbest Oksijen Radikalleri, Endotel hasarında etkilidir.

CPB'de İnflamasyona bağlı hücre hasarına ait teorilerin pek çoğunun temeli nötrofil ve lökosit aktivasyonuna dayanır. Nötrofil aktivasyonu serbest oksijen radikallerinin, intraselüler proteazların ve araşidonik asit metabolitlerinin salınmasına neden olur. Bu ürünler gibi, makrofaj ve trombositlerden açığa çıkanlar, doku hasarı ve DNA hasarına neden olur. Serbest radikaller; hücrelerin genetik kodunu içinde taşıyan, hücrenin üretimini ve büyümesini sağlayan nükleik asitleri (DNA), oksidatif stres altında hasara uğratarak hücre ölümüne neden olur.

Serbest oksijen radikalleri DNA'yı etkileyerek hücrede mutasyon meydana getirirler. Sitotoksik etki, büyük oranda nükleik asit baz modifikasyonlarından doğan kromozom değişikliklerine veya DNA'daki diğer değişikliklere bağlıdır. Hidroksil radikali, deoksiriboz ve bazlar ile kolayca reaksiyona girer. Aktif olmuş nötrofillerden kaynaklanan hidrojen peroksit membranlardan kolayca geçip hücre çekirdeğine ulaşarak DNA hasarına, hücrede fonksiyon bozukluğuna ve hatta hücre ölümüne neden olabilir. Bu yüzden DNA, serbest oksijen radikallerinin kolay zarar verdiği önemli bir hedeftir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyopulmoner Bypassın Tanımı (CPB)

Kalp ameliyatlarında kalbin kansız ve hareketsiz olması gereklidir. Ancak kalbin boşluklarının kanla dolu olması ve bizzat kendisinin vücuda kanı pompalaması nedeniyle, vücudun ihtiyacı olan kan dolaşımı başka bir mekanizma ile sağlanamadığı sürece ameliyat edilecek kalbin durdurulması ve kandan arındırılması mümkün olmayacaktır. Çünkü kan dolaşımı durduğunda öncelikle beyin hücreleri en fazla 5 dakika gibi kısa bir zaman içinde ölmektedir.

Açık kalp cerrahisinin uygulanabilmesi için kalbin ve akciğerlerin fonksiyonlarının durdurulması ve kalbin içindeki kanın boşaltılması gerekmektedir. Böyle ameliyatlar sırasında kalbin ve akciğerlerin fonksiyonları vücut dışında Kalp Akciğer Makinası olarak isimlendirilen bir cihaz kullanılarak yapılır. Basit manada kalp-akciğer makinesi veya CPB

kalp ve akciğerin normal fonksiyonu olan pompalama ve ventilasyon görevini geçici olarak yapan aygıtlardır (27,28).

2.1.1 Kardiyopulmoner Bypassa Tarihçe

20 Mayıs 1953 tarihinde John Gibbon tarafından mitral stenozlu genç bir kadının cerrahi tedavisinde CPB kullanılması ile ekstrakorporeal sirkülasyonun uzun zamandır başarılması güç bir hedefi gerçekleştirilmiş oldu. Uzun laboratuvar çalışmalarından sonra kalp-akciğer makinesinin yardımı ile ilk başarılı intrakardiyak operasyonu gerçekleştirdi; vaka kısa zaman sonra infeksiyondan kaybedildi (8). Maalesef bunu diğer cerrahi grupların başarısız girişimleri takip etti (28,7).

John Kirklin, Mayo Klinikte 1955 yılında, Gibbon'un kalp-akciğer makinasının modifiye edilmiş bir modelini iki ay içinde sekiz hastalık bir seride kullanarak, geçerli bir araç olduğunu gösterdi.(8,10). Kalp cerrahisi ve CPB'nin tarihçesi göstermektedir ki bu hayat kurtaran teknolojinin geliştirilmesi üç farklı evrede gerçekleştirilmiştir.

1950' lilerde kalp cerrahları ekstrakorporeal sirkülasyonu tedavi edilemeyen konjenital kalp hastalıklarının tedavisinde kullanmışlardır. Dünyadaki çoğu cerrahi grup 1955'in sonunda kendi yapımları olan kalp-akciğer makineleri ile intrakardiyak tamirler yapmaya başladılar (10). On yılın sonlarında konjenital kalp hastalıklarındaki yığılmanın cerrahi müdahalelerle erimesi sonucunda yeni bir aşamaya ulaşılmış oldu. 1960'ların başlarında Dr. Starr ve Dr. Edwards prostetik valvi başarıyla tanımladılar. Son olarak, popülasyonun yaşlanmasıyla beraber koroner arter bypass cerrahisinde ekstrakorporeal desteğin önemi arttı.

Günümüze gelene kadar disposable bubble oksijenatörler, non-blood priming, pulsatil by-pass, sentrifugal pompalar, membran oksijenatörler, mikro filtrasyon ve kardiyopulmoner perfüzyonistler gibi ilerlemeler kaydedildi. Bu zaman aralığının uzun olmasının başlıca sebebi heparinin bulunmaması, kan gruplarının keşfi, modern anestezinin gelişmesi ile doğru orantılıdır (9).

Kardiyopulmoner bypass Total bypass ve Parsiyel baypas olmak üzere ikiye ayrılır.

2.1.2.Total ve Parsiyel Kardiyopulmoner Bypass

Total CPB: Kalbe gelen tüm sistemik venöz kanın tutulması ve CPB devresinde toplanarak hastaya geri dönmesine total bypass denir.

Parsiyel CPB: Sistemik venöz kanın yalnızca bir kısmının tutularak CPB devresinde toplanmasına ise parsiyel bypass denir.

Parsiyel CPB sırasında sistemik venöz dönüşün kalan kısmı sağ atriyuma döner ve bu kan sağ ventriküle ve gaz değişiminin yapıldığı pulmoner yatağa gider daha sonra sol atriyuma ve sol ventriküle dönerek sistemik dolaşıma katılır.

Parsiyel CPB'nin etkili olabilmesi için 2 şart gerekir. Bunlardan birincisi; Kalbin atıyor ve ejekte ediyor olması gerekir. İkincisi ise; Akciğerler ventile edilmesidir. Total CPB en iyi şekilde ya superior vena kava ve inferior vena kavanın her ikisinin direkt kanülasyonu ya da sağ atriyumdan iki aşamalı tek bir venöz kanül kullanımı yoluyla kurulur. Parsiyel CPB bu kanülasyon teknikleriyle venöz drenaj hattının klemlenmesi ve CPB devresine dönen kanın kısmen engellenmesi yoluyla oluşturulabilir.

2.2.Kardiyopulmoner Bypass Sistemine Genel Bakış

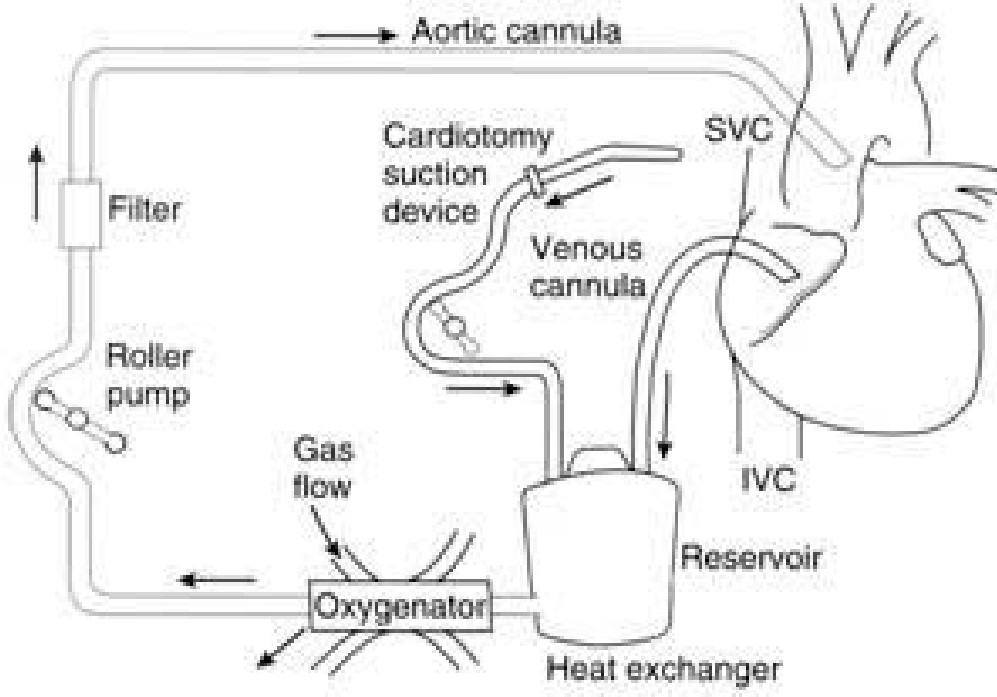
Kardiyopulmoner bypass Kalp Akciğer Makinası (Heart Lung Machine) olarak isimlendirilen bir cihaz ile yapılır. Bu cihaz esas itibariye iki organın yerine geçip dış ortamda bu organların görevini yapar. Bu görevleri yaparken iki etmeden yararlanır. Bu etmenler akciğerlerin fonksiyonunu üstlenen bir oksijenatör ve kalbin fonksiyonunu üstlenen bir pompadır. İlerleyen teknoloji ile birlikte bu cihazlar sürekli değişerek günümüzde olabildiğince gelişmiştir. Halen kullanılmakta olan sistemlerde, akım hızları, akım miktarı, kanın ısısı, kan gazı değerleri, hatta kan elektrolit değerleri sürekli olarak monitörize edilebilmekte ve hatta hastaya özel ekipman ve monitörler eklenerek istenilen şekilde ayarlanabilmektedir.

2.2.1 Kardiyopulmoner Bypass Devreleri

CPB (Kardiyopulmoner bypass) devresi Şu parçalardan meydana gelmektedir.

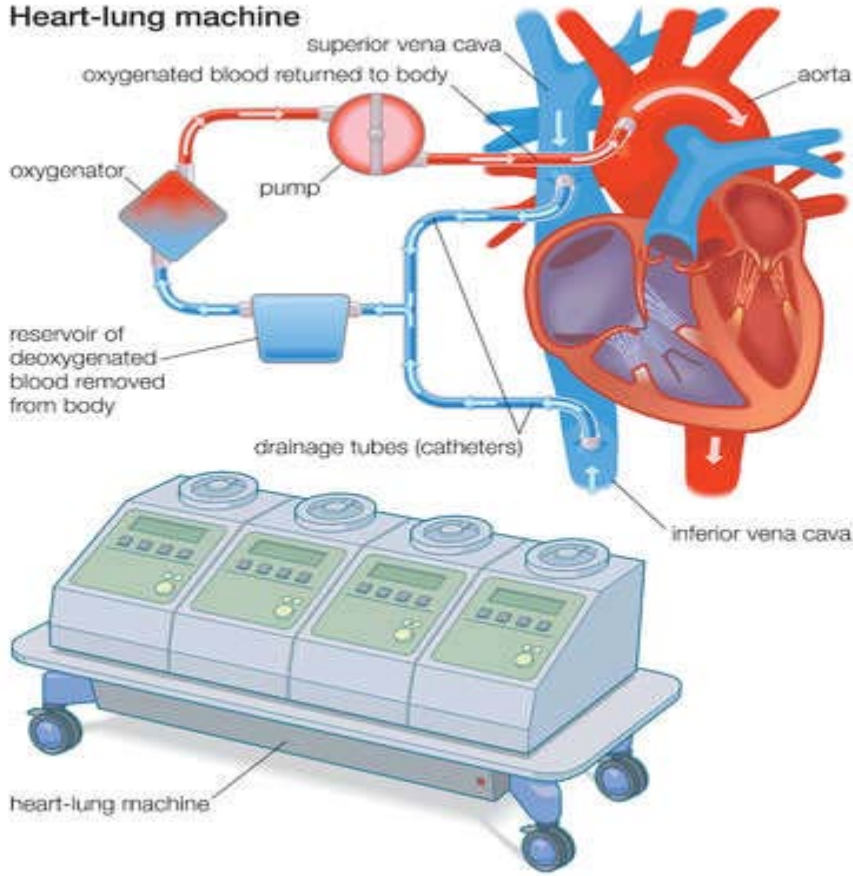
Arteryel hatlar
Venöz hatlar (Devre Elemanları)
Venöz rezervuar
Pompa
Oksijenatör
Isı Değiştirici (Heat Exchanger)
Vent ve Kardiyotomi rezervuarı
Aspirasyon sistemleri
Filtreler
Ultrafiltrasyon – Hemofiltrasyon
Kardiyopleji sistemi

Şekil 1. Kardiyopulmoner bypasssta kullanılan kalp akciğer makinasının hastaya bağlanma Şekli.



Kan, yerçekimi etkisiyle kalp-akciğer makinasına drene olur. Burada yapay bir akciğer görevi gören membran oksijenatör'den geçip, bir roller ya da sentrifugal pompa vasıtasıyla asendan aortaya yerleştirilmiş bir kanül yoluyla arteryel sisteme gönderilir.

Şekil 2. Kalp akciğer makinasının kalbe bağlanma şekli.



Kalp akciğer makinesinin devresi kanın içinden geçmesi için bir yol oluşturan tek kullanımlık hatları göstermektedir. Ana devre venöz kanül, rezervuara gelen hat, oksijenatör ve hastaya giden arterial hatlardan oluşur. Devreye yardımcı olan elemanlar ise vent, aspiratörler, kardiopleji verme aparatlarıdır. Perfüzyon devreleri merkezlere göre değişebilmekle birlikte ana elemanlar aynıdır

Devreleri oluştururken güvenlik en önemli unsurdur. Kullanılmakta olan devreler de devamlı olarak kontrol edilmelidir. Basitlik en önemli güvenlik tedbiridir. Devreler ne kadar basit olursa komplikasyon ihtimali daha az olur. Bazı fonksiyonların yerine getirilebilmesi için belirli parçaların mutlaka devrelerde olması gerekmektedir. Bununla birlikte bu gereksinimleri komplikasyonları arttırmadan karşılamak gerekmektedir.

Güvenlik, tasarımın tüm aşamalarında karşılanmasını gerektirmektedir. Devreye eklenen bazı elemanlar korunmayı artırmak içindir. Arteriyel filtreler ve bypass öncesi filtreler güvenliği arttıran unsurlardır. Monitor imkanları da hastanın güvenliğini sağlamak için devrelere eklenebilen kritik elemanlardır. Bu monitorizasyon cihazları arteriyel basınç

hattı, arter ve venöz saturasyon göstergeleri ve devamlı hematokrit göstergeleridir. Düşük seviye dedektörü ve hava kabarcığı dedektörleri de devreye eklenmesi gerekli olan güvenlik elemanlarıdır. Pompa; bubble oksijenatör kullanıldığında oksijenatörden sonra, membran oksijenatör kullanıldığında ise önce yer alır. Kardiyopulmoner bypassta hasta kanının aktif olarak ısıtılması ve soğutulması yoluyla sistemik hipotermi elde etmek için ısı değiştiriciler gereklidir. Isı değiştirici bobinler oksijenatörden önce yerleştirilmiştir.

2.2.1.1 Venöz ve Arterial Hatlar(Devre Elemanları)

Venöz hat: İç çapı 1/2'' olan ve venöz kanülleri venöz rezervuara bağlayan hattır. Hastadan alınan kan yerçekimi etkisiyle hastadan daha aşağıda bulunan bir rezervuara sifonaj yoluyla drene edilir.

Şekil 7. Venöz hat



Arterial Pompa hattı: İç çapı 3/8'' olan ve dönen pompada venöz rezervuar çıkışından pompa başlığı vasıtasıyla oksijenatörün venöz girişine gelen hattır.

Şekil 8. Arterial Pompa hattı



Arterial çıkış hattı: İç çapı 3/8'' olan ve oksijenatörün arteryel çıkışından arteryel filtreden önceki Y konektöre gelen hattır.

Şekil 9. Arterial çıkış hattı



Arterial Filtre: İç çapı 3/8'' olan ve parçacıklar ve hava için engel oluşturan yapıdır.

Şekil 10. Arterial Filtre



Arterial hat: İç çapı 3/8'' olan ve arterial filtreyi arter kanüle bağlayan yapıdır.

Şekil 11. Arterial hat



Aspiratörler ve vent hatları: İç çapı 1/4 '' olan hat olup bu hatlar pompa aspiratörleri, aort kökü venti ile sol ventrikül veya pulmoner vent için kullanılır.

Şekil 12. Aspiratörler ve vent hatları



Kardiotomi hatları: İç çapı 3/8” olan ve kardiotomi rezervuarı ile venöz rezervuarı birbirine bağlayan hattır.

Quick prime hattı: : İç çapı 3/8” veya 1/4 “ olan prime işlemi için ya da bypass sırasında devrelere hızlı bir şekilde volüm eklemek için kullanılan hattır.

Şekil 14. Quick prime hattı



Gaz Hattı: İç çapı 1/4” olan hat gaz sistemi ile oksijenatörü birbirine bağlar. Üzerinde bakteri filtresinin olması gerekir.

Şekil 15. Gaz Hattı



Manifold sistemi: Arter ve venöz kan alma yerlerine konan üç yada dört adet üçlü musluktan oluşan sistemdir.

Şekil 16. Manifold sistemi



Kardiyopleji verme sistemleri: Kalbi durdurmak için kullanılan solüsyonları kalbe enjekte etmek için kullanılan sistemlerdir.

Şekil 17. Kardiyopleji verme sistemleri



Şekil 3. Kardiyopulmoner bypassta kullanılan kalp akciğer makinasının devre elamanları



2.2.1.2. Venöz Rezervuar

CPB cihazının rezervuarı, kanı genellikle sağ atrium yoluyla konulan bir ya da iki venöz kanülden alır. Kan, venöz rezervuara yer çekiminin etkisi ile gelir. Venöz basınç normalde çok düşük olduğundan kanı rezervuara iten güç hasta ve rezervuar arasındaki yükseklik ile doğru; kanül ve tüplerin direnci ile ters orantılıdır. Cihaz çalıştırıldığında bir sifon etkisi yaratır. Venöz tüplere hava girmesi bir kilit etkisi (air lock) yaratıp kan akımını engelleyebilir. Belirli bir seviyenin altına düşmesi halinde ana pompaya hava gidebileceğinden rezervuardaki seviyenin takibi kritik önem taşır.

Şekil 18. Venöz Rezervuarlar



2.2.1.3.Pompa

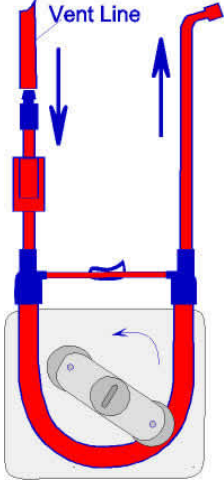
CPB makinalarında pulsatil olmayan akım sağlayan iki tip pompa kullanılmaktadır. Bu pompalar roller pompa ve sentrifugal kan pompasıdır.

19. Kalp akciğer makinasında kullanılan pompa çeşitleri



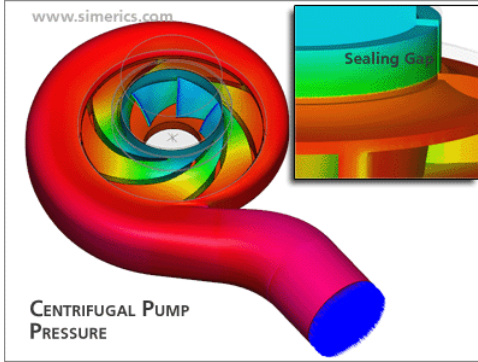
Roller pompalar: Çift başlıdır, döner başlıkları vardır. Geniş kalın bir tüpün, ana pompa odacığında sıkıştırılması ile kanın ileri doğru atılması sağlanır. Böylece kesintisiz nonpulsatil akımı sağlar. Roller pompa güvenli, ucuz ve kullanımı kolaydır. Çıkış hattında direnç olmadıkça ileri doğru olan akım etkilenmez. (24,10).

Şekil 20. Roller pompa



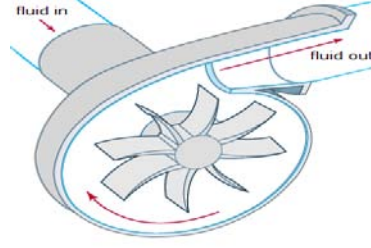
Sentrifugal pompa: Kinetik bir pompadır. Yapay girdap prensibi ile çalışır. Elektromanyetik alanda dönen bir koni vardır. Bunun dönmesi ile oluşan merkezkaç kuvveti kanı sirküler olarak dönmeye zorlar ve ileri doğru iter.

Şekil 21. Sentrifugal pompa



İmpeller pompa: İmpeller pompalar hızla dönen konsentrik koniler yada bıçaklar yardımı ile çalışırlar, bu nedenle çark kanı yüksek hızla çevirir ve kan pompanın çıkışına ulaşır.

Şekil 22. İmpeller pompa



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

Eritrositlerin taşınmasına yardımcı olur,

Kapiller perfüzyonu artırır,

Lenfatik fonksiyona yardımcı olur,

Hücrel metabolizmaya olumlu etkisi söz konusudur,

Nöroendokrin yanıtın azalmasını sağlar.

Perivasküler interstisyel sıvıda pulsasyonların oluşturduğu küçük şokların oksijen ve diğer substratların difüzyonunu arttırdığı, lenfatik formasyonu artırırken böylece ödem gelişmesinin azaldığı söylenmektedir. Mikrovasküler etkilerin organ kan akımı ve oksijenizasyonunu arttırdığı varsayılmaktadır ancak henüz anlamlı fark saptayan çalışmalara rastlanmamıştır.

Öte yandan pulsatil akım, daha pahalıdır, daha komplikedir, daha geniş arteryel kanül gereksinimi vardır, daha yüksek velosite hemolize neden olur, trombosit hasarı ve damar travması riski yüksektir.

2.2.1.4. Oksijenatörler

Kan, yerçekiminin etkisiyle venöz rezervuarın tepesinden oksijenatörün içine akar. CPB devresinde akciğerin gaz değişim fonksiyonunu sağlamak üzere tasarlanmışlardır. Oksijenatörler, kanın basınç altında pompalandığı bir sistemin parçası olmalarına rağmen atmosfere açıktırlar. Böylelikle tüm gaz değişimi atmosferik basınçta oluşur. Günümüzde membran oksijenatörler kullanılmaktadır.

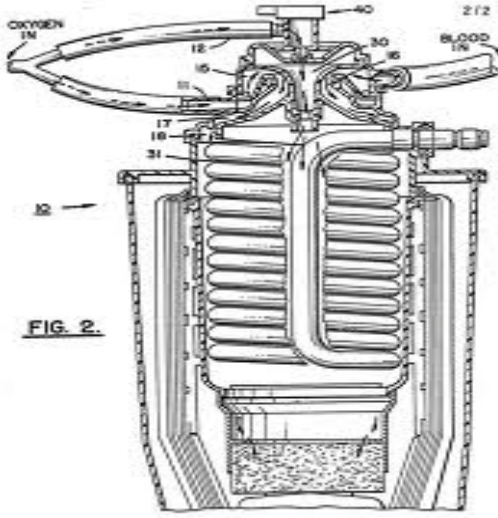
Membran Oksijenatör: Membran oksijenatörlerde ise gaz ile kan direkt temasa girmez. Oksijen plazma içinde zor difüze olduğu için kanın çok geniş bir alana yayılması gerekir (2,5-4m²).Silikon veya poliprolen mikropor membran vasıtası ile gaz ile kanın kompartmanları ayrılır. Kana verilen dakikadaki oksijen bubble ve membran oksijenatörlerde 400 ml iken ; akciğerlerde bu değer 2 litredir. Kandan CO₂ alma bubble ve membran oksijenatörlerde dakikada yaklaşık 350ml iken akciğerlerde bu değer 1.6 litredir.

Şekil 23. Membran Oksijenatör



Gaz Transferi: Membranlarda olan gaz transferi membranın geçirgenliğine ve gazın basıncına bağlıdır. Geliş basıncı ölçülebilen bir özelliktir. Belirli bir gazın membranın iki tarafındaki basınçları farklıdır. Bu basınç sayesinde daha yüksek basınç olan bir yerden daha az basınç olan bir yere doğru gaz geçişi sağlanmaktadır.

Şekil 4. Membranlarda olan gaz transferi



Kan oksijen değerlerini ölçme formülleri

Oksijen kapasitesi = $1,34 \times \text{Hgb} + 0,003 \times \text{pO}_2$

Oksijen içeriği = $1,34 \times \text{Hgb} \times \% \text{ saturasyon} + 0,003 \times \text{pO}_2$

Oksijen saturasyonu (%) = $\frac{\text{oksijen içeriği}}{\text{oksijen kapasitesi}}$

Oksijen tüketimi = $\text{kardiak output (L/dak)} \times (\text{aO}_2 \text{ içeriği} - \text{v O}_2 \text{ içeriği}) \times 10$

2.2.1.5. Heat Exchanger-Isı Değiştiriciler

Kardiyopulmoner bypass sırasında sistemik ve özellikle de serebral oksijen tüketimini azaltmak ve aort klempisi sırasında miyokard hipotermisini sürdürmeye yardımcı olmak için sistemik hipotermiden faydalanılır. CPB sırasında genellikle orta derecede (25-28 °C) hipotermi kullanılır. Isı değiştiriciler genellikle CPB devresinde oksijenatörden önce yerleştirilmişlerdir. Çünkü kan sıcaklığındaki artışla gazların kandaki eriyebilirlikleri azalmaktadır. Bu düzenleme ile tekrar ısınma sırasında oluşabilecek sistemik gaz mikroembolisi riski düşer. Kan 42 °C nin üzerinde ısıtılırsa kan proteinleri hasar görür. Kanın hastadan ayrıldığı ve girdiği yerdeki ısı farkından dolayı soğuma genelde ısınmadan hızlı olur. Yetişkinde soğuma esnasında ısı dakikada 0.7-1.5 °C azalır. Isınma esnasında ise dakikada 0.2-0.5 °C artar (24).

Şekil 24. Heat Exchanger-Isı Değişiriciler



2.2.1.6. Vent ve Kardiyotomi Rezervuarı

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

Şekil 13. Kardiyotomi rezervuarı



Venting CPB devresinde bulunan iyi bir kan koruma kaynağıdır. Yeterli çekimi sağlamak için döner başlıklı roller pompa kullanılır. Toplanan kan filtreli bir kardiyotomi rezervuarının ardından venöz rezervuara ya da direkt filtre içeren bir venöz rezervuara gider. Sıklıkla CPB başlamadan önce kanül yerleşimi sırasında kullanılır. Venting ve Suction CPB

esnasında kanın travmatize olmasının en büyük sorumlusu olarak görülür. Kanın perikard yüzeyi ile teması, trombosit ve lökosit agregasyonunda rol oynamakla beraber, travmatize olmasının esas nedeni, hava ve kanın eş zamanlı olarak aspirasyonudur. Kardiyotomi aspiratörü, CPB başlamadan önce kanül yerleşimi sırasında kullanılır. Kardiyotomi veya venöz rezervuara pıhtı gitmemesi için, kullanımı öncesinde yeterli heparinizasyon sağlanmış olmalıdır.

2.2.1.7 Aspirasyon Sistemleri

CPB sırasında kanın cerrahi sahada ve ventrikülde kanın toplanmasını engellemeye yöneliktir. Aspirasyon hattı cerrahi saha ve ventrikülden kanı toplayarak, filtre edilmiş kardiyotomi rezervuarına, oradan venöz rezervuara ya da direkt olarak filtre içeren venöz rezervuara iletir. Aspirasyon esnasında debrisler oluşacağından filtre kullanmak zorunludur (26).

2.2.1.8 Filtreler

Hayati öneme sahip filtreler hava ve partikülleri (kemik, doku, yağ parçacıkları) mikroembolileri, kan elemanlarına zarar vermeden partikülleri yakalamak için kullanılmaktadır. Filtreler CPB devrelerinin değişik yerlerinde bulunabilir. Örneğin venöz rezervuar içinde, arteriyel hat üzerinde ve daha birçok yerde olabilir. Tarama ve derinlik filtreleri olarak 2 ye ayrılabilir. Tarama filtreleri, sıklıkla devrenin arteriyel kısmında kullanılarak embolilerin arteriyel dolaşıma geçmesini önlemeyi amaçlar. Polyester ağdan yapılmıştır. Hem hava ve hemde partiküllü mikroembolileri yüksek akıma direnç yaratmadan ve kan elemanlarına zarar vermeden yakalamak için uygundur. Derinlik filtreleri, paketlenmiş dakron liflerden oluşmuştur. Zaman içinde havayı filtre etme yeteneğini kaybeder, kan elemanlarına daha fazla zarar verir. Kardiyotomi rezervuarlarının çoğunda, derinlik ve tarama filtreleri kombinasyonları kullanılır.

2.2.1.9 Ultrafiltratörler ve Hemofiltratörler

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

Şekil 6. Ultrafiltratörler ve Hemofiltratörler



2.2.1.10 Kardiyopleji Sistemi

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

2.2.2 Kardiyopulmoner Bypassa Kullanılan Prime Solüsyon

CPB sırasında hatların hasta ile bağlantı yapabilmesi açısından hatları daha önceden uygun bir sıvı ile doldurmak gerekmektedir. Bu amaçla Kardiyopulmoner bypassa hemodilüsyon için kullanılan solüsyona prime solüsyon denir. Hemodilüsyon anlamca kanın

uygun bir sıvı ile sulandırılması işlemidir. Hemodilüsyon sayesinde seyreltilen kan; ekstrakorporeal sistemde, özellikle açık kalp ameliyatlarında dokular içinde daha az visköz biçimde dolaşır. Perfüzyonistler CPB sırasında hastanın durumuna göre değişik birçok solüsyon kullanırlar. Prime solüsyonları hematokrit, fibrinojen, kolloid ozmotik basınç ve sıvıların vücut bölümlerinde dağılımını etkilerler. Ekstraselluler (hücre dışı) ve intraselluler (hücre içi) sıvının dağılabileceği bölümlerdir. Prime solüsyonu önce intravasküler sahaya girmektedir. Sıvıların değişik yerlerde hareketini etkileyen birçok faktör bulunmaktadır.

Hemodilüsyon için kullanılacak prime solüsyon için dikkat edilecek hususlar vardır.

A-Hemodilüsyon miktarını tayin etmek: Bu cerrahi ekibin minimum olarak kabul ettiği hematokrit seviyesine göredir. İyi tolere edilebilir hematokrit değeri 20-25 arasındadır. Hastaya anestezi ile verilen sıvı miktarı ve ekstrakorporeal dolaşım başlayana kadar hastanın çıkardığı idrar miktarı da organizmada hemodilüsyonu değiştiren nedenlerdendir.

B-Sıvının ozmolaritesi: Seçilecek sıvı ile kan aynı ozmolaritede yani izotonik olmalıdır. Aksi takdirde örneğin; hipoosmolar bir sıvı ile ileri derecede hemoliz ve intravasküler sıvının suratle intertisyuma kaçmasına sebep olabilir.

C-Elektrolitler: İnvasküler kullanılabilen bütün sıvılardaki elektrolit miktarları bu sıvıların üzerinde belirtilmiş olup buna göre kolayca hesaplanabilirler.

Genellikle kandan fakir prime solüsyonları tercih edilir (ağır anemi dışında). Böylece normovolemik hemodilüsyon oluşur. CPB'da sistemik hipotermi ile birlikte hemodilüsyonun da bazı avantajları olduğu tesbit edilmiştir. Sistemik hipotermide viskozitede artış olur. Hemodilüsyonsa, eritrosit kütleyle beraber viskositeyi de azaltır. Yine sistemik hipotermi total vücut oksijen tüketimini azaltır, Hemodilüsyon da eritrosit kütle ile birlikte oksijen taşıma kapasitesi ve oksijen sunumunu azaltır. Prime solüsyonu olarak, kristalloid ya da kristalloid-kolloid solüsyonların birbirine üstünlüğü olmadığı gösterilmiştir. İki solüsyonunda birbirine karşı avantaj ve dez avantajları bulunmaktadır. Kristalloid prime genellikle laktatlı ringer solüsyonları ile olup, kristalloid-kolloid prime, ya %5-%25 albumin ya da %6 hidroksietil nişasta (HES) eklenmiş laktatlı ringer solüsyonlarıdır.

Prime bileşeni olarak HES kullanımının bazı yan etkileri bulunmaktadır. Bunlar, klinikte ihmal edilebilir PT uzaması ve trombosit sayısında azalmadır. Albumin eklenen

prime solüsyonlarının idrar hacmini azalttığı ve CPB'da serbest su klirensinin azalması ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.

Kolloidli solüsyonların kullanımı çoğunlukla avantajlı olmasına rağmen, maliyeti çok artırmaktadır. Prime solüsyon içerisine tampon olarak bikarbonat, ayrıca böbrek koruyucu olarak mannitol konur. Antikoagülan olan heparin de pompa prime'nin bir komponentidir.

2.3. Perfüzyon İdaresi

Başarılı bir ameliyatta çok önemli olan perfüzyon idaresine başlangıç vakanın hazırlanması yapılacak işlemlerin gözden geçirilmesiyle başlar. Öncelikle işleme hazırlanmak için operasyon tipinin (koroner arter bypass (CABG) veya atrial septal defekt (ASD) gibi) ne olduğu bilinmelidir. Operasyonun tipi kullanılacak devre ve cihazları belirlemektedir. Ayrıca hastanın durumu da özel cihazlar gerektirebilir. Vakaya(operasyona) girmeden önce hastanın dosyası gözden geçirilmeli, hastanın boy, kilosu, geçirilmiş ameliyat öyküsü, genel fizik durumu, nörolojik bozuklukları, karotis yetmezliği (darlığı), kan hastalıkları, akciğer fonksiyonu, alerjileri ve perfüzyonu etkileyebilecek diğer faktörler kontrol edilmelidir. Hematokrit, trombosit sayısı, fibrinojen düzeyi, kreatinin, albümin, elektrolit düzeyleri ve soğuk aglütininlerin varlığı yönünden laboratuvar değerleri incelenmelidir. Birçok ihtimal mevcut olabilir. Pompada prime için kan gerekli midir? Serum albümini düşük olup ilave albümin gerektirir mi? Ultrafiltratör gerekli mi? Hasta pompada kullanılan ilaçlara alerjik midir? Özel teknik gerektiren anatomik bozukluk var mıdır? Bu sayılan etmenler titizlikle mutlaka kontrol edilmelidir.

2.3.1.Kardiyopulmoner Bypass Öncesi Dönem (Prebypass Dönemi)

Hastanın ameliyathaneye transferinden sonra indüksiyon ve anesteziyi takiben, cerrahi sahanın hazırlanması, cildin boyanması ve örtülmesi gibi işlemlerin yapıldığı dönem olup, bu dönemde uyarı minimal seviyede olup kendini sıklıkla hipotansiyon ile gösterir. Bu aşamayı yoğun cerrahi stimülasyon ve beraberinde taşikardi ve hipertansiyon izler. Bu dönemde, cilt insizyonu, sternotomi, sternal retraksiyon, perikardın açılması ve aortik diseksiyon kalp ve vücut için önemli uyaranlardır. Anestezik ajan hastaya ve bu olaylara göre titre edilir.

Sternal retraksiyon ile göğüs kafesinin açılması ve sonrasında perikardiyumun açılması sırasında vagal uyarı ile ciddi bradikardi ve hipotansiyon oluşabilir. Bu tür bir yanıt, beta-bloker veya verapamil alan olgularda daha ciddi şekilde seyredebilir. Derin anestezi altındaki hastalarda göğsün açılması takiben kardiyak outputta progressif bir azalma sıklıkla görülür. CO'taki azalma, olasılıkla normalde negatif olan intratorasik basıncın atmosferik basınca eşitlenmesine bağlıdır intravenöz sıvı verilmesi ile CO'daki bu azalma kısmen düzeltilebilir.

Bypass öncesindeki dönemde miyokard iskemisi nadiren olup taşikardi, hipertansiyon veya hipotansiyon ile birlikte olabilir. 1-2 µg/kg/dk dozda nitrogliserin infüzyonu, iskemik episodların insidensini azaltılmada yararlı olabilir.

Kardiyopulmoner bypass öncesi kontrol edilmesi gereken parametreler

Hasta bilgisinin pompa bilgisayarına girilmesi

Oksijenatör tutucusunun doğru yerde ve güvenilir olması

Pompa devresi hatlarının kıvrım yapmadan güvenli olması

Luer bağlantılarının sıkılığı

Gaz hatlarının bağlantıları

Gaz hatlarının kaçırmaması ve kaynağa kadar tıkanma olmaması

Gaz kaynağı, karıştırıcının çalışıyor olması

Gaz çıkış kapağı ve güvenliğinin varsa tıkalı olmaması

Elektrik bağlantılarının iki tarafta sağlam olması

Güç kaynağının olması

Elle çevirme kranklarının olması

Işık kaynağının olması

Su bağlantıları

Su ısıtıcı soğutucusunun çalışıyor olması

Primerden önce oksijenatör kaçak için kontrol edilmeli

Roller pompada oklüzyon ayarı

Arterial filtrenin prime yapılması

Uygun ısıda kardioplejik sistemin prime yapılması

Gerekli kardioplejiye ilaç eklenmesi

Pompada aspiratör ve ventlerin doğru yönde yerleştirilmesi

Vent valvinin doğru yönde olması

Basınç transducerlerinin kalibrasyonu

Stopcockların uygun şekilde kapatılması

Prime için gereken ilaçların eklenmesi

Seviye dedektörünün çalışması

Bubble dedektörünün çalışması

Basınç alarmı ile cihazı kapatan sistemin çalışması

Isı problemlerinin bağlantıları

Oksijen analizörlerinin kalibrasyonu

Hatlardaki sensörlerin kalibrasyonu

Malzemelerin ve yedeklerin kontrolü

2.3.1.1. Heparin ile Antikoagülasyon

Açık kalp ameliyatı veya CPB in kullanılması amacıyla yapılan kanülasyondan ve bypass'a geçilmeden önce yeterli antikoagülasyon yapılması gerekir. Vaka esnasında akut dissemine intravasküler koagülasyonu ve pompada pıhtı formasyonunu önlemek amacıyla CPB başlamadan önce antikoagülasyon sağlanmış olmalıdır. Antikoagülasyonun yetersiz olması durumunda kanülasyon sırasında kanüllerde, CPB başladığında oksijenatör de trombüs oluşumu, CPB sona erdiğinde de belirgin damar içi pıhtılaşma görülür. CPB için klinikte kullanılan tek antikoagülan heparin olup Kardiyopulmoner baypass için kuvvetli bir trombotik stimulustur. Heparin koagülasyon döngüsünün sonlarına yakın etki gösterir ve herhangi bir basamakta artan enzimatik reaksiyon serisini suprese etmekte yetersizdir. Bu yetersizlik sonucunda kardiyopulmoner baypas esnasında kuvvetli serin-proteaz üretimi olur (11). Kuvvetli antikoagülan olan heparin etkisini AT-III'e bağlanarak gösterir. Heparin santral bir venden veya cerrah tarafından direkt kalbe (genellikle de sağ atriuma) uygulanır. Genellikle aortaya kanülasyon amacıyla purse string süturları konulurken hastaya 300-400 ünite/kg heparin uygulanır. Cerrahların heparin uygulaması farklılıklar arz edebilir. Bazı cerrahlar heparini sağ atriuma doğrudan vermeyi tercih ederler. Heparin anesteziist tarafından verilecekse mutlaka bir santral hattan verilmeli ve yaklaşık 4-5 dk sonra ACT ölçülmelidir. Antikoagülasyon takibi, en hızlı ACT ölçümleri ile olur. 460 sn ve üzerinde, kalp akciğer makinesine girmeye izin verilebilir. ACT kontrolleri her 30-45 dakikada bir tekrarlanmalı, yetersiz antikoagülasyon varlığında ek doz heparin (100 ü/kg) uygulanmalıdır.

Heparin yapıldıktan sonra heparine karşı vücutta direnç görülebilir; AT-III seviyesi azalan yaşlılar ve trombositozlu hastalar, AT-III eksikliği, enfektif endokardit, intrakardiyak trombüs, şok, gebelik, oral kontraseptifler, düşük grade'li DIC durumlarında streptokinaz kullanılır. AT-III eksikliği kanıtlanmış hastalara TDP (AT-III deposudur) uygulanması veya iki ünite donmuş plazma verilir. Bunların verilmesini takiben yeterli antikoagülasyon sağlanacaktır. Heparinin ayrıca yan etkisi bulunabilir. Örneğin heparin protaminle birleşince kompleman aktivasyonu için önemli bir stimulustur. Protamin reaksiyonu olursa kan basıncında düşme ve sağ kalp basınçlarında yükselme olabilmektedir. (12).

2.3.1.2. Kanülasyon

Arteriyel Kanülasyon: Kalp ameliyatlarında kardiyopulmoner bypass sistemi uygulanacağı zaman genelde arteriyel kanülasyon için asendan aorta doğrudan kanüle edilir. Önce arteriyel (aort) kanülü yerleştirilir. Bunun böyle olmasının sebebi venöz kanül sırasında oluşabilecek bir hemodinamik sorun halinde, hızla pompaya girilmesidir. Böyle olmakla beraber asendan aort anevrizması olan hastalar ve daha önce desenden aort ile sol pulmoner arter arasında Potts anastomozu yapılmış hastalarda femoral arterden kanüle edilir.

Arteriyel akımın asendan aortaya girmesinin femoral arterle kıyaslanması tartışmalıdır. Çoğu çalışmada, serebral kan akımı da dahil olmak üzere, yerel kan akımlarının her iki yöntemde farklılık olmadığı görülmüştür. Aort kanülü innominat arter proksimaline cerrahi olarak kabul edilebilecek bir yere yerleştirilir ve brokiyosefalik damara ya da ağzına girmemesi için kısa bir kanül kullanılır. Aort kanülü yerleştirilmesi esnasında basınçlar çok önemli olup, sistolik kan basıncı 120 mmHg ve altında, MAP 80 mmHg olmalıdır. Bu amaçla vazodilatör amacıyla nitroprussid ya da nitrogliserin gerekebilir. Ayrıca kanülasyon sırasında hava kabarcıklarının çıkması konusunda, dikkatli olunmalıdır.

Venöz kanülasyon: Vaka sırasında sistemik venöz dönüşün önce rezervuara oradan da pompaya alınması için genelde vena kavalara ya da sağ atrium kanüle edilir. Bebeklerde ve çocuklarda metal uçlu venöz kanüller kullanılarak kanüller her vena kavaya ayrı ayrı sokulur. Özellikle sağ atrium ve sağ ventrikül çalışmak için uygundur. Hangi kanülasyon yöntemi kullanılırsa kullanılsın, kanüllerin iç çapları geniştir ve gerçek ebatları hastanın durumuna göre fazla akım hesaplanarak bulunur.

Kalp içi Aspirasyon (Suction) Ayrıtıcıları: Açılan kalpten gelen kanı toplamak için emme hatlarına gerek vardır. Venöz dönüşün bir parçası olan bu kan miktarı aynı zamanda kalbi de (özellikle sol ventrikülü) dekomprese eder.

Pompaya girmeden önce hazırlık listesinde,

Antikoagülasyon (heparin uygulanması ve gereken ACT düzeyinin sağlanması)

Arteriyel kanülasyon

Venöz kanülasyon

Varsa, pulmoner arter kateterinin geri çekilmesi

Monitör ve damar yollarının kontrolü (yeniden sıfırlama, idrar torbasının boşaltılması)

TEE (Transözefagal ekokardiyoğrafi) freeze modunda, skop nötral/kiltsiz konumda

Ek medikasyon (nöromusküler ajan, anestezi, analjezik, amnestikler)

Baş ve boyun muayenesi (renk, simetri, venöz dönüşün değerlendirilmesi, pupillerin değerlendirilmesi) yer alır.

2.3.2. Bypassa Başlama

Kanülasyon sırasında kanüller uygun şekilde yerleştirilip tespit edildikten sonra, ACT yeterli ve perfüzyonist hazır ise CPB başlatılır. Önce venöz kanüllerden sonrada arteriyel kanüllere konulan klempler kaldırılır ve kardiyopulmoner bypass başlar.

Pompadan önceki venöz rezervuara yeterli venöz dönüşün olması çok önemlidir. Normalde rezervuarın seviyesi yükselir ve CPB pompasının akımı önce yavaş daha sonra da giderek arttırılır. Eğer venöz dönüş iyi değilse (rezervuarda seviye azalıyorsa), pompadaki prime solüsyon hızla azalır ve sisteme hava girebilir. Kanüller; pozisyonlarının uygunluğu, klempe olup olmadığı, kink yapıp yapmadığı ve hava kilidinin varlığı yönünden yeniden kontrol edilmelidir. Böyle bir durumda problem çözümleninceye dek pompa akımı yavaşlatılmalıdır. Rezervuara volüm (kan veya kolloid) eklenmesi gerekli olabilir. Full (Tam) CPB ile kalp büyük ölçüde boşalır, boşalmaması veya giderek distansiyon gelişmesi venöz kanüllerde problem olduğunu veya aortik regürjitasyonu gösterir.

2.3.2.1. Akım ve Basınç

CPB sırasında önce pompaya yavaş girildikten sonra pompa akımı 2-2.5 L/dk/m²'ye yükseltilir ve bu sırada sistemik arter basıncı da yakından takip edilir. CPB'in başlangıcında sistemik arter basıncı birden düşebilmektedir. Bazen basınç 30-40 mmHg'ya kadar gerileyebilir. Bu azalmanın hemodilüsyona, kan viskozitesinde ve sistemik vasküler rezistansta gelişen akut azalmaya bağlı olduğu düşünülmektedir. Hipotermi ile kan ısısının düşmesinin sağlanmasıyla kan viskozitesi yeniden yükselerek kan basıncının artmasına katkıda bulunur.

Kan basıncındaki düşüş aşırı ise (<30mmHg) ve ısrar ediyorsa sorunlar araştırılmalıdır. Bir aortik diseksiyon aranmalı, eğer tespit edilirse CPB geçici olarak durdurulmalı ve aorta, distalden yeniden kanüle edilmelidir. Bunun haricinde diğer nedenler arasında; venöz dönüşün iyi olmaması, pompa fonksiyon bozukluğu veya basınç transdüser hatası yer almaktadır. Aortik kanül innominat arter içinde ise bu kez sağ radyal arterde ciddi hipertansiyon oluşabilir. CPB sırasında pompa akımı, Sistemik Vasküler Direnç ve kan basıncı arasında aşağıdaki gibi bir ilişki vardır;

$$\text{Ortalama arter basıncı} = \text{Pompa akımı} \times \text{SVR (Sistemik Vasküler Direnç)}$$

CPB süresince yeterli kan basıncının sürdürülmesi, pompa akımı ve sistemik vasküler rezistansın manüplasyonu ile sağlanır. Sürdürülebilir pompa basıncı bazı tartışmalar olmakla birlikte pek çok merkezde 2-2.5 L/dk/m² akım ve 50-80 mmHg ortalama arter basıncı sağlanmasına çalışılır. Akım gereksinimi genellikle vücudun santral sıcaklığı ile ilişkilidir. Orta derecedeki (20-25°C) bir hipotermide, serebral kan akımının yeterli olduğu kabul edilir. Gerekirse SVR, fenilefrin veya metoksamin ile yükseltilir. Düşük basınç kadar yüksek sistemik arteriyel basınçlarda (> 150 mmHg) tehlikelidir ve yüksek basınç aortik diseksiyona, serebral hemorajiye yol açabilir. Eğer ortalama arter basıncı 100 mmHg'yı aşarsa pompa akımı azaltılabilir ve oksijenatörün gaz girişine izofluran eklenebilir. Hipertansiyon hala ısrar ediyorsa nitroprussid gibi bir vazodilatatör kullanılır. Herhangi bir organ yetersizliği olmayan genç hastalarda düşük akım kullanılmasında problemlerle karşılaşılmamıştır (3).

2.3.2.2.Monitörizasyon

CPB sürdürülmesi sırasında hastanın ve perfüzyonun takibi için monitörizasyon sistemleri kullanılmaktadır. Monitorizasyon parametreleri arasında, pompa akım hızı, venöz rezervuar seviyesi, arteryel hat basıncı, kan sıcaklığı ve oksijen saturasyonu yer alır. Arter hattından pH, PCO₂ ve PO₂ 'yi ölçebilecek sensörler bulunmaktadır. Kan gaz basınçları ve pH, doğrudan ölçümlerle de doğrulanmalıdır. Hipoksemi yokken, miks venöz oksijen saturasyonunun düşük olması ve progressif bir metabolik asidozun varlığı, pompa akım hızının yetersiz olduğunu gösterir.

CPB süresince, arteryel hattın basıncı, sistemik arteryel basınçtan (radyal veya aortik) sık olarak daha yüksektir. Aradaki farkı; aort kanülünün ufak ağzı, arteryel hattın ve arteryel filtrenin varlığı izah eder. Ayrıca, arteryel hatta oluşabilecek problemlerin tespiti için de bu hattın basıncının monitorizasyonu önemlidir. Hattaki basıncın 300 mmHg'nın üzerine çıkması, arteryel filtrenin tıkanıldığını, arteryel hatta obstrüksiyon ya da aortik diseksiyon olduğunu gösterir. CPB sırasında yineleyen ACT ve potasyum ölçümleri zorunludur. Bypass başladıktan hemen sonra ve izleyen her 20-30 dakikada bir ACT ölçülmelidir. Soğuma, sıklıkla heparinin yarılanma ömrünü ve etkisini uzatır. Serum potasyumundaki ciddi artışlar var ise bu durum furosemid kullanılarak giderilmeye çalışılır.

2.3.2.3.Sıcaklık

Kardiyopulmoner Bypass sırasında sistemik hipotermi yapılır. Sistemik hipotermi sistemik oksijen tüketimini azaltır. Serebral hipotermi de serebral oksijen tüketimini azaltır. Oksijen tüketimindeki azalmalar oksijen sunumundaki azalmalarını tolere edilebilmesini sağlar.

Hipotermi çeşitleri:

Hafif hipotermi 32 – 35⁰C,

Orta dereceli hipotermi 26 – 31⁰C,

Derin hipotermi 20 – 25⁰ C,

Çok derin (ileri derecede) hipotermi < 20⁰ C'dır.

Vücut ısısında 10 °C'lik azalma O₂ tüketimini %50 azaltır. Kardiyopulmoner bypass esnasında orta derecede hipotermimin avantajları vardır. Oksijen tüketimi azalır, laktat üretimi ve metabolik asidoz olmadan akım miktarı azaltılabilir. 28°C'nin altında flow miktarı dakikada m² başına 1.6 litre olarak 2 saatten fazla güvenle kullanılır (16,21,18).

Derin hipotermide Nazofarengal ısı 20°C nin altındadır. Derin hipotermi ve düşük akım miktarı (0.5 l/m²/dak.) veya sirkülatuar arrest sıklıkla aortik arkus anevrizma ameliyatları, infandaki kompleks konjenital kalp lezyonlarının tamiri gibi beyin kan akımı kesildiğinde kullanılır. Şayet sirkülatuar arrest 20 dakikanın üzerinde devam edecekse perfüzyonla soğutmaya ilaveten baş çevresine buz paketleri konulabilir (19).

Isı problemleri rektuma, mesaneye, özofagusu, kalbe yerleştirilebilir. Nazofarenks probu ve timpanik problemler de beyin ısısını takip etmeye yarar. Hipotermi sırasında pompa akımları değişmektedir. Normotermide 1,8-2,2l/dak/m² akım hızı kullanılırken, hipotermide pompa akım hızı azaltılır. Hafif hipotermide 60 – 70 mmHg, orta dereceli hipotermide 50 – 60 mmHg, derin hipotermide 40 – 50 mmHg, ileri hipotermide ise 30 – 40 mmHg MAP(Ortalama Arteriyel Kan Basıncı) değerleri perfüzyon için yeterli olmaktadır. CPB esnasında MAP değerlerinin kontrolü SVR değişikliklerinin kompanse edilmesi ile ayarlanır. Alfa adrenerjik agonist uygulaması ile SVR'nin yükselmesi (fenilefrin, metoksamin, norepinefrin), gereğinde narkotikler, volatil anestetikler ve direkt etkili vazodilatatörler uygulaması ile (nitroprussid, trimetofan) SVR'nin düşürülmesi sağlanır. Pompaya ilk giriş anında dağılım hacminin ani büyümesini kompanse etmek için ek doz analjezik, amnestik ve nöromusküler kas gevşetici uygulanır. Metabolizma hipotermi ile yavaşladığından anestetik ihtiyacı da azalmaktadır.

2.3.2.4.Miyokardın Korunması

Kalbin durdurulması sırasında hemen hemen tüm hastalarda bir miktar miyokard hasarı gelişmektedir. Miyokarda oluşan bu hasar uygun koruma tekniklerinin kullanımı ile bu hasar genelde reversibl özellik kazanır. Miyokard hasarı anestezi ve cerrahi tekniğe bağlı olabilirse de, sık olarak CPB sırasında suboptimal miyokardiyal korumaya bağlıdır. En önemli faktör miyokardın O₂ gereksinimi ve sunumu arasındaki dengenin bozulması olup sonuçta sellüler iskemi, hasarlanma veya ölüm meydana gelir. New York Heart Association'a göre IV. sınıfta yer alan olgular ile ventrikül hipertrofisi veya ciddi koroner arter hastalığı olanlar

yüksek risk taşırlar Miyokardın yetersiz korunması, bypassın sonunda düşük kardiyak output, miyokard iskemisi veya kardiyak aritmiler ile kendini gösterir.

Kardiyopulmoner baypass sırasında konulan 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 sıkıntı oluşturmaktadır. 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 fosfat tüketimine ve intrasellüler Ca birikimine yol açar. Ca, kontraktıl proteinler üzerine etkisi ile enerji tüketimini daha da arttırır. CPB sırasında normal hücresele bütünlüğün sürdürülmesi, enerji gereksiniminin azaltılmasına ve yüksek enerjili fosfatların korunmasına bağlıdır.

Kros klemp ile koroner kan akımı kesildiğinde, yağ asidi oksidasyonu bozulur ve kreatin fosfat ile anaerobik metabolizma hücrenin başlıca enerji kaynağı haline gelir. Ama bu kaynaklarda hızla tükenir, gelişen hızlı asidoz da glikolizi sınırlar. Enerji substratlarını tazelemek ve arttırmak için glikoz veya glutamat infüzyonları kullanılabilirse de hücresele enerji gereksinimini minimale indirmek amacıyla miyokardın korunması daha önemlidir. Bu iş, sistemik ve topikal (buzlu su) hipotermi ve potasyum kardiyoplejisi ile sağlanır (Miyokardın sıcaklığının 10-15°C arasında olması arzu edilir). Hipotermi, bazal metabolik O₂ tüketimini azaltırken, potasyum kardiyoplejisi de elektriksel ve mekanik aktiviteyi sağlayan enerji tüketimini ortadan kaldırır. VF (Ventriküler Fibrilasyon) ve distansiyon kardiyak hasarın önemli nedenleridir. Fibrilasyon, miyokardın O₂ tüketimini ikiye katlarken distansiyon, hem O₂ gereksinimini arttırır hem de subendokardiyal kan akımını bozarak oksijen sunumunu azaltır. Miyokard hasarına katkıda bulunan diğer olası faktörler, inotrop kullanımı ile aşırı dozda kalsiyum uygulanmasıdır.

2.3.2.5.Kardiyopleji

Kalbin sıcaklığı 28°C'nin altına indiğinde sıklıkla ventriküler fibrilasyon oluşur. Fibrilasyon, yüksek enerjili fosfatları hızla tüketeceğinden ve miyokardın korunmasını tehlikeye sokacağından fibrilasyon oluştuğunda hızla kardiyopleji oluşturulmalıdır. Miyokardın elektriksel aktivitesini durdurmakta en yaygın olarak kullanılan yöntem, potasyumdan zengin kan veya kristaloid kullanılmasıdır. Kardiyoplejik solüsyon perfüzyonist tarafından roller pompa kullanılarak da verilebilir veya anestezi tarafından basınçla verilebilir (15).

Kardiyopleji, aortik kanülün proksimalinden aortun klempe edilmesinden sonra kros klemp ile aort kapağı arasında kalan aortaya batırılan ufak bir kanül ile kardiyopleji solüsyonunun infüze edilmesi ile sağlanır. Alternatif olarak aorta açılıp koroner ağızlarından doğrudan uygulanması da mümkündür. Aorta kroner bypass cerrahisi sırasında kardiyopleji solüsyonu, distal anostomozun tamamlanmasını takiben greft yoluyla da verilebilir. Ciddi koroner obstrüksiyon varlığında koroner sinüse yerleştirilen bir kateter yardımıyla retrograd kardiyopleji de uygulanabilir.

Kardiyopleji uygulamasının ardından ekstrasellüler K^+ konsantrasyonunda oluşan artış, transmembran potansiyeli azaltıp daha negatif yapar. Bu da depolarizasyon sırasına normal Na^+ akışını bozar, yükselme hızını, amplitüdünü ve peş peşe gelen aksiyon potansiyellerinin iletimini azaltır. Sonuçta, sodyum kanalları tamamen inaktive olur. Aksiyon potansiyelleri kaybolur ve kalp diyastolde durur. Kardiyoplejinin süratle yıkanması ve miyokardın ısınması nedeniyle soğuk kardiyoplejinin genellikle 20-30 dk'da bir yinelenmesi gerekir. Bu yıkanma; nonkolateral koroner kan akımının (interkostal arterlerin dallarından kanlanan perikardiyal damarlardan) sürmesine bağlıdır. Ayrıca yineleyen kardiyoplejik dozları anaerobik metabolizmayı inhibe edip aşırı metabolit yapımını önleyerek miyokardın korunmasına yardımcı olur. Desendan aortadaki daha sıcak kana temas ettiği için posterior ventriküler duvarın korunması daha zor olur.

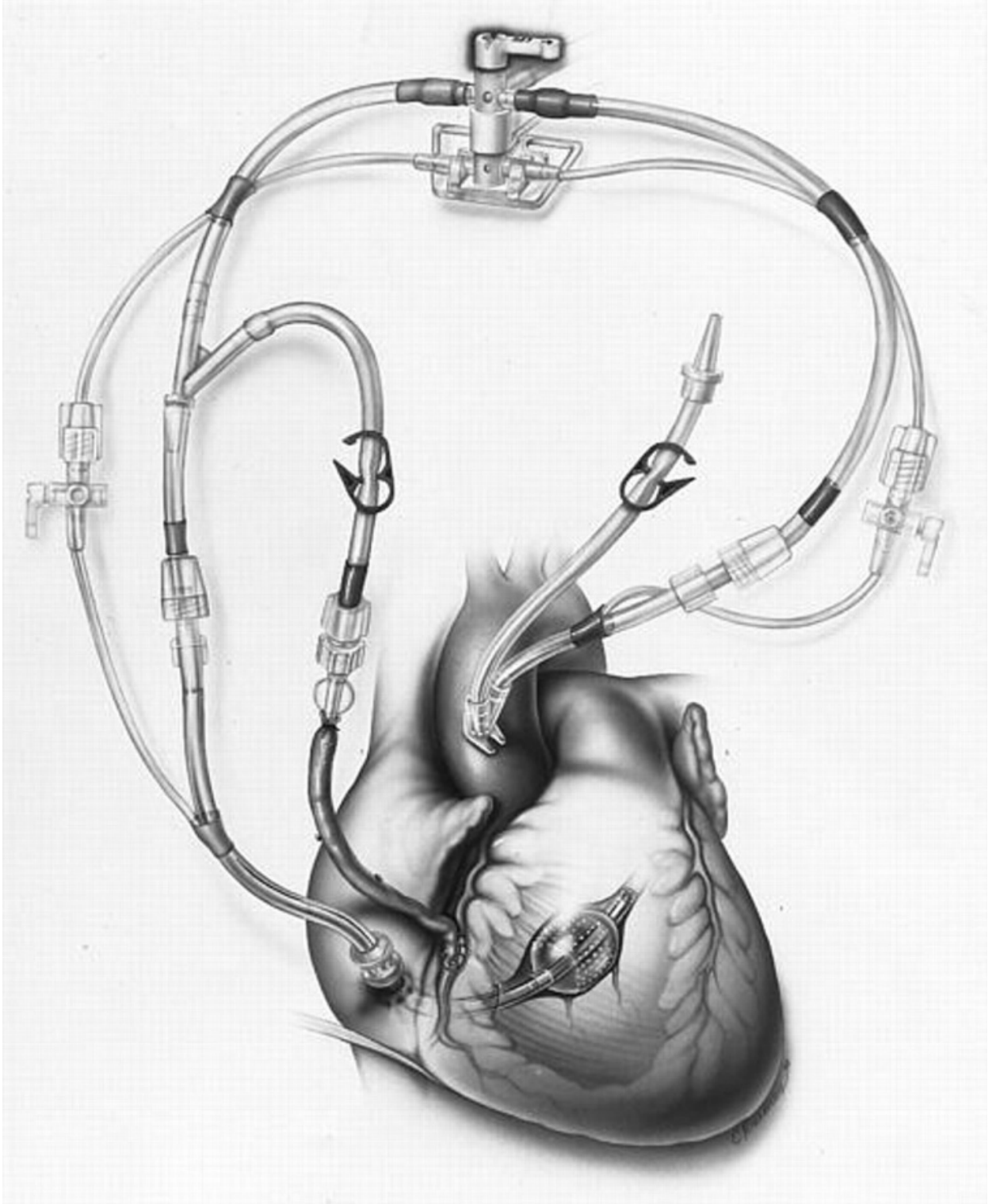
Tablo 1. Kardiyoplejik solüsyonun içeriği

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

Kardiyopleji solüsyonunun kompozisyonu klinikten kliniğe değişmekte ise de esansiyel elementler genellikle benzerdir. K⁺ konsantrasyonu 50 mEq/L'nin altında tutulur, aksi takdirde miyokardın enerji gereksiniminde paradoksal bir artışa ve K⁺ akümülyasyonuna neden olunabilir. İskemi, intrasellüler Na⁺ içeriğini arttırdığından kardiyoplejideki Na⁺ miktarı, plazmadakinden düşük tutulur. Sellüler bütünlüğün korunması için bir miktar Ca⁺⁺'nın hücre içine aşırı miktarda girişini engellemek için de Mg⁺⁺ gereklidir. Asit metabolitlerin aşırı yapımını engellemek için bir baz (sıklıkla bikarbonat) kullanılır. Alkalik perfüzyatların daha iyi miyokardiyal koruma sağladıkları da bildirilmiştir. Alternatif olarak histidin ve trometamin kullanılabilir. Diğer komponentler; sellüler ödemi kontrol etmek amacıyla hipertonic bir ajan (mannitol), membran stabilize edici etkisi nedeniyle glukokortikoidler, prostasiklin (antiplatelet etkisi için) ve Ca-kanal blokerleri veya beta-adrenerjik blokerler (metabolik gereksinimi düşürmek için) olabilir.

Kardiyopleji solüsyonu içerisinde enerji substratı olarak glikoz, glutamat veya aspartat kullanılabilir. Taşıyıcı olacak kristaloid veya kan kullanılabilir. Bazı yüksek riskli hastalarda kan ile daha iyi sonuçlar alındığına dair veriler bulunmaktadır. Oksijenlenmiş kanın taşıyıcı olarak kullanılması kristaloidlere kıyasla oksijen fazlalığı olması nedeniyle yararlı olabilir. Ciddi obstrüksiyonun olduğu alanlara (ki bunlar en çok ihtiyaç duyan alanlardır.) kardiyoplejik ulaşamayacağından bazı cerrahlar, kardiyoplejiyi koroner sinüs yoluyla retrograd da uygulamaktadırlar. Aşırı K⁺, bypassın sonunda elektriksel aktivitenin başlamaması, AV ileti bloğu, zayıf kontraktilite ile sonuçlanabilir. Persistan sistemik hiperkalemi oluşabilir. Ca⁺⁺ uygulaması bunu kısmen dengeleyebilirse de aşırı Ca⁺⁺ da miyokard hasarı oluşturabilir. Kalpten kardiyoplejik temizlendikçe genellikle miyokard performans düzelir.

Şekil 25. Antgrat ve Retrograt kardiopleji yolları.



2.3.2.6.Ventilasyon

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

2.3.2.7.Solunum Gazlarının Kontrolü

Hasta güvenliği açısından kardiyopulmoner bypass süresince sık aralıklar ile kan gazları kontrol edilmeli, oksijenasyon ve ventilasyonun yeterliliği sağlanmalıdır. Asit-baz dengesi ve elektrolitler de sık aralıklar ile ölçülmelidir. Hipotermik CPB sırasında arteriyel karbondioksit basıncına göre düzeltilip düzeltilmemesi gerektiğine dair tartışmalar sürmektedir. Tartışmanın kaynağı, hipotermi ile birlikte gaz eriyirliğinin artıyor olmasıdır. Sonuç olarak, total gaz içeriği (kapalı bir sistemde) değişmemekle birlikte, kanın sıcaklığı düştükçe gazın parsiyel basıncı da azalmaktadır. Problem, arteriyel CO₂ basıncı yönünden çok önemlidir. Çünkü PaCO₂, arteriyel pH ve serebral kan akımını belirlemektedir. Plazma bikarbonat konsantrasyonu değişmediğinden arteriyel CO₂ basıncındaki herhangi bir azalma pH'yı artırır ve kanı daha alkalik yapar. 37°C de pH'sı 7.40, PaCO₂ 'i 40 mmHg olan kan, 25°C'ye soğutulduğunda PCO₂ değeri 23 mmHg'ye düşerken pH'sı 7.60'a yükselir.

Normalde hastanın ısı dikkate alınmaksızın alınan kan örneği, ölçüm yapılmadan önce kan gazı analizörü tarafından 37 °C'ye kadar ısıtılır. Bu yöntem "alfa-stat" yöntemi olarak anılır. Eğer temperatüre göre düzeltilmiş bir okuma yapılacak ise cihaz, hastanın sıcaklığındaki gaz basıncı ve pH'yi değerlendirmek için bir tablo kullanır. Gaz basınçlarının temperatüre göre düzeltilmesi ve hipotermi sırasında PO₂ 'nın 40 mmHg, pH'nın da 7,40'ta tutulması için çaba sarfedilmesine "pH-stat" düzenlemesi denilir. Bu tür bir düzenlemede hipotermik CPB sırasında oksijenatöre giren gaz akımına sıklıkla CO₂ ilave edilir. Böylece

total kan CO₂ içeriği artar. Bu koşullarda serebral kan akımının oksijen tüketiminden ziyade CO₂ basıncı ve ortalama arter basıncına bağlı olduğu bildirilmiştir.

Hipotermi sırasında gaz basınçlarında temperatüre göre düzeltme yapılmaması yöntemi (alfa-stat) giderek daha sık kullanılmaktadır. Bu yaklaşımın temeli, hipotermi durumunda da normal protein fonksiyonunun, normal intrasellüler elektro nötraliteye (protein yüklerinin dengesine) bağlı olduğudur. Fizyolojik pH'da, bu yükler başlıca histidin imidazol halkası üzerindedir. Ayrıca, temperatür azaldıkça Kw (suda çözünme katsayısı) da azalmaktadır. Bu nedenle düşük temperatürlerde, aköz solüsyonların elektro-nötralitesi, $[H^+]=[OH^-]$ olduğunda daha düşük $[H^+]$ ve daha yüksek bir pH'ya karşı gelir. Bu nedenle hipotermik koşullarda "alkaloz" $[OH^-]>[H^+]$ olmasını gerektirmez sadece H^+ konsantrasyonunda azalmayı yansıtır. Hipotermik CPB'ta alfa stat yönteminin kullanılması, kanın total CO₂ içeriği ve elektro nötralitesi değişmediğinden, oksijenatöre CO₂ ilavesi gerekliliğini ortadan kaldırır. pH stat yönteminin aksine alfa stat yöntemi ile serebral kan akımı oto regülasyonunun ve miyokardiyal korunmanın daha iyi olduğu gösterilmiştir. Teorik ve gözleme dayanan farklılıklara rağmen iki yöntemin hastanın prognozunu farklı yönde etkilediklerine dair kesin kanıtlar bulunmamaktadır.

2.3.2.8. Anestezi

Kardiyopulmoner bypass sırasında yapılan hipotermi kendisi genellikle anesteziiktir, ancak CPB sırasında özellikle ısınma döneminde, farkında olma komplikasyonu da sıktır. CPB sırasında anestezi ajan verilmemesi, yüzeysel anesteziye ve sonuçta farkında olmaya yol açabilir(35,36).

Hipertansiyon sıklıkla gelişir ve kas gevşeticilerin etkisi geçmişse hasta kımıldayabilir. CBP sırasında ilave kas gevşetici ve anestezi gereklidir. Oksijenatöre düşük doz bir volatil ajan (izofluran) ilave edilebilir. Ancak genellikle rezidüel miyokardiyal etkisinden kaçınmak amacıyla bypass sonlandırılmadan önce inhalasyon anesteziği uygulaması kesilir (4,13,14,23).

Bu sırada ilave opioid dozları veya ufak dozda benzodiazepinler daha çok tercih edilir. Vaka sırasında pek çok klinisyen, yeniden ısınma başladığında bir benzodiazepin (midazolam, 5-10 mg) uygular (13,14).

2.3.2.9.Serebral Koruma

Vaka(operasyon) sonrasında nörolojik komplikasyonlar kardiyopulmoner bypass'ı takiben %40'lara ulaşabilir. Ancak pek çok olguda geçici nöropsikiyatrik disfonksiyondan (hafif kognitif ve entellektüel değişikliklerden deliryum ve organik beyin sendromlarına kadar) ibarettir. Stroke gibi daha ciddi komplikasyonlar ise oldukça seyrek görülür. Nörolojik komplikasyonlara eşlik eden faktörler arasında intrakardiyak (valvüler) girişimler, ileri yaş, önceden mevcut serebrovasküler hastalıklar yer alır. Nörolojik defisitlerin pek çoğunda embolik olaylar sorumlu iseler de serebral hipoperfüzyonun katkısı henüz açık değildir. Tartışmalı olmakla beraber bypasstan önce veya bypass sırasında profilaktik tiyopental infüzyonu uygulamasının intrakardiyak operasyonların neden olduğu nörolojik defisitlerin ciddiyetini ve insidensini azalttığı gösterilmiştir. Ancak böyle bir uygulama, CPB'in sonlandırılma aşamasında inotropik destek gereksinimini arttırabilir.

Kardiyopulmoner Bypass devam ederken kontrol listesi

Uygun hızda kan akımı

Arteriyel kan basıncının normal olması

Uygun akım ve konsantrasyonda oksijenin başlatılması

Oksijen saturasyonlarının normal olması

Hastanın arteriyel basıncının 50-90 mmHg olması

Pıhtılaşma durumunun uygun olması.

2.3.3. Kardiyopulmoner Bypass'ın Sonlandırılması

Kardiyopulmoner Bypass'ın sonlandırılması için yapılması gerekenler:

(1) Yeniden ısınma tamamlanmış olmalıdır,

(2) Kalpten ve bypass greftlerinden hava çıkarılmış olmalıdır,

(3) Aortik kros klemp kaldırılmış olmalıdır,

f Akciğerlerin ventilasyonu başlatılmış olmalıdır.

Yeniden ısınma zamanına ilişkin kararı cerrah vermektedir ve vaka açısından bu önemlidir; buna geç karar vermesi durumunda yeniden ısınmanın tamamlanması uzayacak,

erken karar vermesi durumunda ise hipoterminin koruyucu etkisi erken sonlanacaktır. Hızlı bir yeniden ısınma; iyi perfüze olan organlar ile periferik vazokonstrikte organlar arasında sıklıkla büyük temperatur gradiyentine neden olur, bu da daha sonra dengelenmeye bağlı olarak santral sıcaklığın yeniden düşmesi ile sonuçlanır. Bu sırada bir vazodilatör ilacın (nitroprussid veya nitrogliserin) kullanılması, yeniden ısınmayı daha hızlı ve homojen yaparak büyük temperatur gradiyentlerini azaltır. Ayrıca, yeniden ısınmanın hızlı olması kan akımındaki gazların eriyirliğini azaltacağından hava kabarcıklarının oluşmasına neden olabilecektir. Yeniden ısınma döneminde kalpte fibrilasyon gelişirse, hemen defibrile edilmelidir. Akciğerlerin inflasyonu, sol kalbe kan dönüşünü sağlayarak pulmoner damarlarda sıkışan havanın da çıkarılmasını kolaylaştırır.

Transözofageal ekokardiyografi, intrakardiyak havanın tespitinde yararlı olur. Akciğerlerin yeniden şişirilebilmesi, normal hava yolu basınçlarının üzerine çıkılmasını gerektirir. Bu durum bazen internal mamariyan arter greftini rahatsız edebilir.

CPB'dan ayrılabilmek için genel kurallar:

Santral vücut sıcaklığı en azından 37 °C olmalıdır.

Stabil bir ritim (tercihen sinüs) oturmuş olmalıdır. Bazen AV pacing gerekli olabilir. AV blok ısrar ediyorsa, serum K⁺ düzeyi ölçülmelidir. Hiperkalemi varsa; kalsiyum, NaHCO₃ veya glikoz insülin ile tedavi edilmelidir.

Kalp hızı yeterli olmalıdır (Genellikle 80-100 atım/dk.)

Yavaş kalp hızı genellikle hızlı olmasından daha büyük bir problemdir ve pacing ile tedavi edilmelidir. Bazı olgularda izoproterenol gerekli olabilir. Supra ventriküler taşikardi ise genellikle kardiyoversiyon gerektirir.

Laboratuvar değerleri kabul edilebilir sınırlar içinde olmalıdır. Anlamlı asidoz ve hiperkalemi tedavi edilmeli; Hct, %22-25 arasında olmalıdır.

% 100 oksijen ile yeterli ventilasyon başlatılmış olmalıdır.

Tüm monitörler yeniden kalibre edilmiş olmalıdır.

CPB (Kardiyopulmoner Baypass) dan ayrılma: Kardiyopulmoner Bypass'ın sonlandırılması; sistemik arter basıncı, ventrikül doluş volümleri ve basınçları ve CO değerlendirilerek yavaş yavaş yapılmalıdır. Santral aortik basınç sıklıkla ölçülür ve radyal arter basıncı ile korale olup olmadığı kontrol edilir. Ventriküler volüm ve kontraktilite gözle değerlendirilirken doluş basınçları; santral venöz, pulmoner arter ve sol atrium kateterleri ile

doğrudan ölçülebilir. CO, termodilüsyon ile ölçülür. TEE de odacıkların volümleri, kontraktiliteleri ve valvüler fonksiyon hakkında değerli bilgiler verir.

Ayrılma: Önce vena kava etrafındaki teyp kaldırılır ve daha sonra venöz dönüş hattı yavaş yavaş klempe edilir. Çalışan kalp dolmaya başladıkça ventriküler ejeksiyon da başlar. Arteriyel basınç yükseldikçe de pompa akımı yavaş yavaş azaltılır. Venöz hat tamamen oklüde edildiğinde ve arteriyel basıncın yeterli olduğuna karar verildiğinde (>80-90 mmHg) pompa akımı durdurulur ve hasta değerlendirilir. Bu sırada hastalar, aşağıdaki dört gruptan birisi içinde yer alır.

Tablo 2. CPB sonrası hemodinamik alt gruplar

	Grup I (Normal)	Grup II (Hipovolemi)	Grup III (Pompa yetersizliği)	Grup IV (Hiperdinamik)
Doluş basınçları	Düşük	Düşük	Normal, yüksek	Düşük
Kan basıncı	Normal	Düşük	Düşük, normal	Düşük
Kardiyak output	Normal	Düşük	Düşük	Yüksek
SVR	Normal	Yüksek	Yüksek	Düşük
Tedavi	Yok	Volüm	İnotrop, niprus, IABP	Vazokonstriktör

Ventrikül fonksiyonu iyi olan olgular, genellikle iyi bir kan basıncı ve kardiyak output oluştururlar ve CPB'dan hemen ayrılabilirler. Hiperdinamik hastalar da CPB'dan hızla ayrılabilir, bu hastalar CPB'dan çıkışta düşük bir SVR, iyi bir kontraktilite ve doluş basınçlarına ve düşük bir kan basıncına sahiptirler. Tanı, CO ölçümü ile konulabilir.

Hipovolemik olgular, ventrikül fonksiyonu normal olan olgular ile bir miktar bozulmuş olan olgulardan oluşur. Miyokardiyal fonksiyonu iyi korunmuş olgular, aort kanülünden verilen 100 ml bolus pompa kanına iyi yanıt verirler. Her bolus ile kan basıncı ve CO yükselir ve giderek daha stabil hale gelir. Bu hastaların çoğu, LV dalış basıncı 10-15 mmHg'nin altında iken iyi bir kan basıncı ve CO değerini koruyabilirler. Volüm infüzyonu ile kan basıncı veya CO değerleri yükselmeyip doluş basınçları 10-15 mmHg'yi asmakta olan olgularda, ventrikül fonksiyonundan bozulmadan kuşkulandırılmalıdır.

Kardiyopulmoner bypasstan çıkışta tembel, zayıf kontraksiyon gözlenen kalp giderek distandü olmaya başlar (pompa yetersizliği). Bu olgularda, CPB'a yeniden girilirken inotrop destek başlatılır. Sistemik Vasküler Rezistans yüksek ise, nitroprusid ile afterloadun azaltılmasına çalışılır. Hasta; atlanmış bir iskemi (greftin kink yapması, koroner vazospazm), valvüler disfonksiyon, şant veya RV yetersizliği yönünden yeniden değerlendirilmelidir. Tanıda TEE(Transözefageal EKO) yardımcı olabilir. Eğer inotrop ve afterload azaltılması yetersiz kalırsa, intra aortik balon kontrapulsasyon (IABCP) başlatılır ve yeniden CPB'dan ayrılma (weaning) denir. IABCP' un etkinliği, önemli ölçüde balonun inflasyon ve deflasyonun zamanlamasının uygun olup olmamasına bağlıdır. Afterloadu azaltmak için LV ejeksiyonundan hemen önce maksimum balon deflasyonu sağlanmalıdır.

İnotrop, miyokardın oksijen gereksinimini arttırdığından bypasstan çıkışta rutin olarak kullanılmamalıdır. Kalsiyumun da rutin kullanımı, benzer şekilde iskemik zararlanmaya ve koroner spazma (özellikle operasyon öncesinde kalsiyum kanal blokeri alan olgularda) neden olabilir. Sık kullanılan inotrop ve vazopressörler Tablo-3'de verilmiştir. Dopamin ve dobutamin bunlar arasında en sık kullanılanlardır. Dobutamin, dopamin'in aksine doluş basınçlarını arttırmaz ve daha az taşikardi oluşturur. Öte yandan, sadece dopamin (düşük dozlarda) renal kan akımını düzeltir. Amrinon, selektif bir fosfodiesteraz tip III inhibitörü olup anlamlı arteriyel ve venodilatör özellikleri olan kuvvetli bir inotropdur. Diğer inotropların aksine miyokardın oksijen gereksinimini arttırmadığı kabul edilir, çünkü kalp hızını doğrudan arttırmaz, LV afterloadunu azaltır. Amrinon ve katekolamin kombinasyonu, sinerjistik inotrop etki gösterir. Klinik olarak epinefrin de potent inotropdur ve diğerleri yetersiz kaldığında sıklıkla etkili olur, düşük dozlarda agonist etkisi barizdir.

Bypass'tan ayrılmaya hazırlık listesi:

1. Hava tahliyesi tamamlanmalı
2. Isıtma tamamlanmalı
Nazofarengal ısı 36 – 37⁰ C
Rektal/mesane ısı 35 – 37⁰ C
3. Anestezi derinliği ve kas gevşemesi sağlanmalı
4. Kardiyak hız ve ritm stabil olmalı (gerekliyse (kirse) pace-maker kullanılmalı)
5. Perfüzyon basınçları ısıya uygun düzeyde olmalı
6. Metabolik parametreler

Arteriyel pH, pO₂, pCO₂ normal sınırlarda olmalı, Hct : % 20 – 25 olmalı, K⁺ 4.0 – 5.0 mEq/l olmalı, yeterli iyonize kalsiyum

7. Monitorizasyon gözden geçirilmeli

Transducer'lar yeniden sıfırlanmalı, TEE (eğer varsa) freeze modundan çıkarılmalı

8. Respirasyon ve ventilasyon

Atelektaziler açılmalı, akciğerler ekspansiyon edilmeli, pnömotoraks olup olmadığı değerlendirilmeli, torasik kaviteledeki rezidüel sıvı drene edilmeli, ventilasyon % 100 O₂ ile sağlanmalı

9. IV sıvılar yeniden başlanmalı

10. İnotrop – vazopressör – vazodilatör preparatlar hazır olmalı

11. EKG kabul edilebilir durumda olmalıdır.

Sonuç olarak; tüm aşamalar, gözden geçirildi ve tamamlandı ise by-pass'dan çıkılabilir. CPB kademeli olarak venöz hattın klemlenmesi ve bu yolla rezervuara venöz dönüşün engellenmesi ile sonlandırılır. Eş zamanlı olarak perfüzyonist arteriyel pompanın hızını yavaşlatır. Böylece arteriyel kanül yoluyla hastaya kademeli olarak kan verilmiş olur. Venöz rezervuardaki kan hacmi işlem ilerledikçe düşer. PCWP, CVP, kalbin gözle incelenmesi ve TEE ile yeterli preload sağlandığına karar verilirse transfüzyon sonlandırılır.

2.3.4. Kardiyopulmoner Bypass Sonrası Dönem

Kardiyopulmoner Bypass'tan sonra kanama kontrolü yapılır. Protamin ile antikoagülasyon sonlandırılır ve göğüs kapatılır. Kanamanın, özellikle kalbin posterior yüzünden gelen kanamanın kontrolü kalbin kaldırılmasını gerektirdiğinden ciddi hipotansiyon nedeni olabilir. Önce atriyal kanüller çıkarılır, aortik kanül ise pompada kalan kanın hızla verilmesine olanak sağlamak için bir süre daha yerinde bırakılır. Pek çok olguda bypassın sonlandırılmasının ardından ilave kan replasmanı gerekli olur. Kan kolloid ve kristaloid uygulaması, dalış basınçları ve bypass sonrası Hct değerlerine göre yönlendirilir. % 27-30 civarında bir Hct'e ulaşılması uygun olur.

CPB rezervuarında kalan kan, aortik kanül (eğer hala yerinde ise), bir sell-saver cihazı veya intravenöz olarak hastaya verilebilir. Sık ventriküler ektopiler, lidokain veya prokainamid ile tedavi edilmelidir. Bu sırada görülecek ventriküler fibrilasyona dönüşebilir.

2.3.4.1. Antikoagülasyonun Sonlandırılması

Hemostazın yeterli olduğuna karar verildiğinde hasta da stabil ise, protamin ile heparinin etkisi nötralize edilir. Genellikle her 100 ünite heparin için 1-1.3 mg protamin uygulanır. Protaminin yeterliliği, ACT tayini ile kontrol edilmelidir. 50 100 mg ilave protamin bazan gerekebilir. Aşırı dozda verildiğinde protamin'in kendisinin de antikoagülan özelliği (heparinin 1/100'ü kadar) vardır.

Protamin uygulaması, allerjik veya idiyosenkrazik reaksiyonlara bağlı gibi görülen çeşitli hemodinamik problemlere neden olabilir. Yavaş uygulandığında genellikle bu etkiler minimal iken bazan akut sistemik vazodilatasyona bağlı hipotansiyon ve anlamlı pulmoner hipertansiyon oluşabilir. Protamin içeren insülin kullanan diyabetiklerde protamin uygulaması ile allerjik reaksiyonların oluşma riski artar (25).

Bypassı takiben ısrar eden kanamalar genellikle uzun sürmüş (> 2 saat) bypasstan sonra görülür ve multifaktöryeldir. Kanayan sahaların yetersiz cerrahi kontrolü, heparinin yetersiz antagonizması, reheparinizasyon, trombositopeni, platelet disfonksiyonu, atlanmış preoperatif hemostatik defektler, ya da yeni oluşan defektler sorumlu olabilir. Protamin uygulamasından sonra ACT, kontrol değerine dönmeli, gerekiyorsa ilave protamin yapılmalıdır.

Heparin etkisi yeterli olarak geri döndürüldükten sonra bile reheparinizasyon (heparin rebound) gelişebilir. Bu durum, heparinin protaminden ayrılıp yeniden periferik kompartmana ya da periferde bağlı bulunan heparinin santral kompartmana dönüşü ile oluşabilir. Yeterli cerrahi hemostaza ve normal bir ACT değerine rağmen sızıntılar devam ediyorsa, trombositopeni veya trombosit fonksiyon bozukluğu düşünülmelidir. Bu durumların her ikisi de CPB'nin bir komplikasyonudur. Trombosit sayısını, 40.000, 60.000 / μ L üzerine çıkarmak amacıyla trombosit infüzyonu gerekli olabilir. Kalitatif trombosit defektlerini düzeltmek amacıyla desmopressin (DDAVP) kullanılabilirse de etkinliğine ilişkin araştırmalar henüz yeterli sayıda değildir. Nadiren dissemine intravasküler koagülopati ve fibrinoliz ile karşılaşılabılır. Tanı; fibrinojen, PT ve PTT seviyesinin tayini ile konulur. Bu olgularda, taze

donmuş plazma veya kriyopresipitat kullanılabilir. Aminokaproik asit, aprotinin veya traneksamik asit de bazı olgularda elektif olabilir.

2.3.5.Postoperatif Dönem

Vaka(operasyon) bitiminden sonra yoğun bakıma çıkarılan hastaya cerrahinin tipine ve kliniğin tercihine bağlı olarak postoperatif dönemde 2-24 saat süreyle mekanik ventilasyon uygulanır. İlk bir kaç saat süreyle dikkat, hemodinamik stabilite ve postoperatif kanamanın monitörizasyonuna sarfedilmelidir. Bir hemostatik defekt olmadıkça, ilk 2 saatte 250-300 ml/saati aşan drenaj olması (göğüs tüpünden) sıklıkla cerrahi reeksplorasyon gerektirir. 100 ml/saati aşan drenajlara da özel bir dikkat sarfedilmesi gerekir. Yetersiz drenaj, kardiyak tamponada neden olduğundan acilen opere edilmesi gerekir.

Postoperatif problemin arasında olan hipertansiyon, sık görülen bir ve kanamayı ya da miyokardiyal iskemiyi arttırmaması için acilen tedavi edilmelidir. Bu amaçla kullanılacak en iyi ajan nitro-gliserindir. Daha uzun etkili ilaçlar veya beta adrenerjik blokerler, ventrikül fonksiyonu iyi olan olgularda daha uygun olabilir. Sıvı replasmanı, doluş basınçlarına göre yönlendirilmelidir. Pek çok hastada operasyonu takip eden saatlerde volüm gereksinimi devam eder. İntraoperatif diüretiklere bağlı olarak hipokalemi sıklıkla gelişir ve potasyum replasmanı gerektirir.

2.4.Hastanın Kardiyopulmoner Bypassa Yanıtı

Hastanın cerrahi tedavisi için kullanılan kardiyopulmoner bypassa hastanın kardiyopulmoner bypassa yanıtı karmaşıktır. Bu yanıtlardan bir kısmı ameliyat sırasında bir kısmı da ameliyattan sonra olur. Ameliyat sırasında kolayca tanınan durumlar 5 aşamada izlenir.

2.4.1. Sistemik Damar Direnci

Normotermik ya da hafifçe hipotermik CPB'de, sistemik damar direnci aniden düşer. Sonra CPB süresince dereceli olarak artar. Hastadan hastaya sistemik damar direnci ve perfüzyon sırasında sistemik arteriyel kan basıncı çok değişiklik gösterir. Koroner arter

hastaları CPB sırasında, özellikle yüksek damar direnci geliştirmek eğilimindedirler. Kardiyopulmoner bypass sırasında derin hipotermi olduğunda, sistemik damar direnci normotermik ya da hafif derecede hipotermik bypasstan daha fazla düşer.

Kardiyopulmoner bypass sırasında sistemik damar direncine farmakolojik müdahale çok tartışılmıştır. Normotermik ya da hafif hipotermik CPB sırasında arteriyel kan basıncı 55 mm Hg'nın altına düştüğünde, beyin kan akımının istenenden çok daha az olduğu öne sürülmüştür. Isıtma sırasında birkaç dakikadan uzun bir süre düşük kalırsa, cerrah farmakolojik olarak sistemik damar direncini ve böylece arteriyel kan akımını artırmaktadır. Böylece koroner kan akımı daha yeterli hale gelmektedir. Perfüzyon akım hızını ısıtma sırasında artırmak, arter basıncını artırmakta etkisizdir. Kardiyopulmoner bypassın bu döneminde sistemik damar direnci çok yükselirse, ortalama arteriyel kan basıncı 100 mm Hg'nın üzerine çıkar; cerrahlar, farmakolojik olarak, basıncın bu düzeyin altında tutulması gerektiğine inanmaktadırlar.

2.4.2. Tüm Vücut Oksijen Tüketimi

Kardiyopulmoner bypass sırasında VO_2 temelde perfüzyon akım hızı ve hastanın ısısı ile belirlenir ise de, hastanın biyolojik yanıtı da bir etkindir. Bu olayın tam niteliği hakkında henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

2.4.3. Karışık Venöz Oksijen Düzeyleri

Karışık venöz oksijen düzeyleri perfüzyon akım hızının değişkenlerine bağlı ise de perfüzatin hemoglobin konsantrasyonu ve arteriyel oksijen basıncı ile de ilgilidir ve hastanın VO_2 'ye yanıtına bağlıdır. Ayrıca VO_2 'yi etkileyen 2,3-difosfogliserat (kırmızı kan hücrelerinde) ve pH gibi kısmen kontrol edilebilen değişkenlere de bağlıdır. Bu ilişkiler Fick denklemi ile ifade edilir.

Mikro dolaşımın çoğunun perfüze olduğu bilindiğinde, karışık(mikst) venöz oksijen düzeyleri ortalama doku oksijen düzeyini yansıtır. Böylece CPB sırasında karışık venöz oksijen düzeyleri kısmen normal (PVO_2 30 ile 40 mm Hg, SV m %60 ile 70) ve VO_2 kısmen normale, doku oksijen düzeyleri kısmen normaldir ve tam vücut perfüzyonu hastanın metabolik gereksinimini karşılar.

2.4.4. Metabolik Asidoz

Hasta için tehlikeli olan metabolik asidoz temelde laktik asidemiden oluşur. Metabolik asidoz, CPB de dahil olmak üzere, sistemik kan akımını akut olarak azaltır. Kardiyopulmoner bypass kullanılarak yapılan ameliyatlarda kan laktat konsantrasyonunda önemli bir artış vardır; fakat önerilen perfüzyon akımları sağlandığında bu konsantrasyon 5 mmol/l'yi aşmaz.

2.4.5. Katekolamin Yanıtı

Kardiyopulmoner bypassta kullanılan prime solüsyon, ilaçlar ve yabancı yüzeylerle temas bir çok faktörü tetiklemektedir. Dolaşımdaki katekolaminlerin CPB'ye yanıtı pek çok grup tarafından araştırılmış ve sonuçlar tartışmalı olarak alınmıştır. Günümüzde CPB sırasında bol miktarda epinefrin salgılandığı bilinmektedir (birincil olarak adrenal medulladan). Kardiyopulmoner bypass başlangıcından hemen sonra plazma epinefrin düzeyleri yükselir ve CPB'den sonra düşer. Norepinefrin düzeyleri ameliyattan hemen sonra hipertansiyon gelişen hastalarda yükselir. Bu yükselme genel sempatik sinir sistemi deşarjına bağlıdır. Artan kan norepinefrin düzeyleri CPB sırasında akciğerlerden geçen kan akımında azalmaya bağlıdır; çünkü norepinefrin, temelde akciğerde inaktive olur.

2.5. Kardiyopulmoner Bypassın Hasar Etkileri

Modern tıbbın harikalarından biri olan Kardiyopulmoner Bypassa CPB yapılan hastalarda bir dereceye kadar zarar oluşmaktadır. Ayrıca bypass süresi uzadıkça zarar ortaya çıkma ihtimali de artmaktadır (17).

Membran oksijenatörler, arteryel filtreler, hava dedektörleri ve diğer yenilikler yıllardan beri ciddi zararların miktarını azaltmıştır ve yeni yapılan cihazlar da hastaların güvenliğini arttırmaya devam etmektedirler.

CPB 'nin zararlı etkilerini azaltmak için olabilecek hasarları anlamak önemlidir. Perfüzyonistin amacı tanınabilen zarar verici durumların ortaya çıkması halinde hastayı normal fizyolojik durumuna geri döndürmektir. Çoğu hastada durum normal olmasına karşın, bazı hastalarda olumsuz durumlar görülebilmektedir. En ağır biçimde CPB'ye bu yan etki post perfüzyon sendromu adını alır ve az yada çok akciğer disfonksiyonu klinik bulgularını içerir.

Renal disfonksiyon, anormal kanama diyatezi, enfeksiyona meyil interstisyel sıvı artışı ve lökositoz, ateş, vazokondriksiyon ve hemoliz görülebilir. Ayrıca oksidatif stres adlı kimyasal işlemlerle genetik materyal DNA hasara uğratılarak hücre ölümünü artırılmaktadır. Yapılan bazı araştırmalar sonucunda bu etkilerin incelenen temel mekanizmalar olmadan da var olduğu gösterilmiştir. Sonuç olarak hem önleme hem de tedavi ampirik kalmaktadır.

2.5.1 Kardiyopulmoner Bypassa Hasar Oluşturan Etmenler

1	Kanın anormal olaylarla karşılaşması
2	Arterial kan akımı örneklerini bozması
3	Yetersiz miyokard perfüzyonu
4	Serbest oksijen radikalleri
5	Oksidatif stres
6	DNA hasarı
7	Katekolaminler
8	Aortik kros klemp
9	İlaçlar
10	Reperfüzyon
11	Embolizm
12	Ventriküler distansiyon
13	İnflamatuvar yanıt
14	Kompleman aktivasyonu
15	Bypass süresinin uzunluğu
16	Mikrovasküler geçirgenliğinde değişiklikler

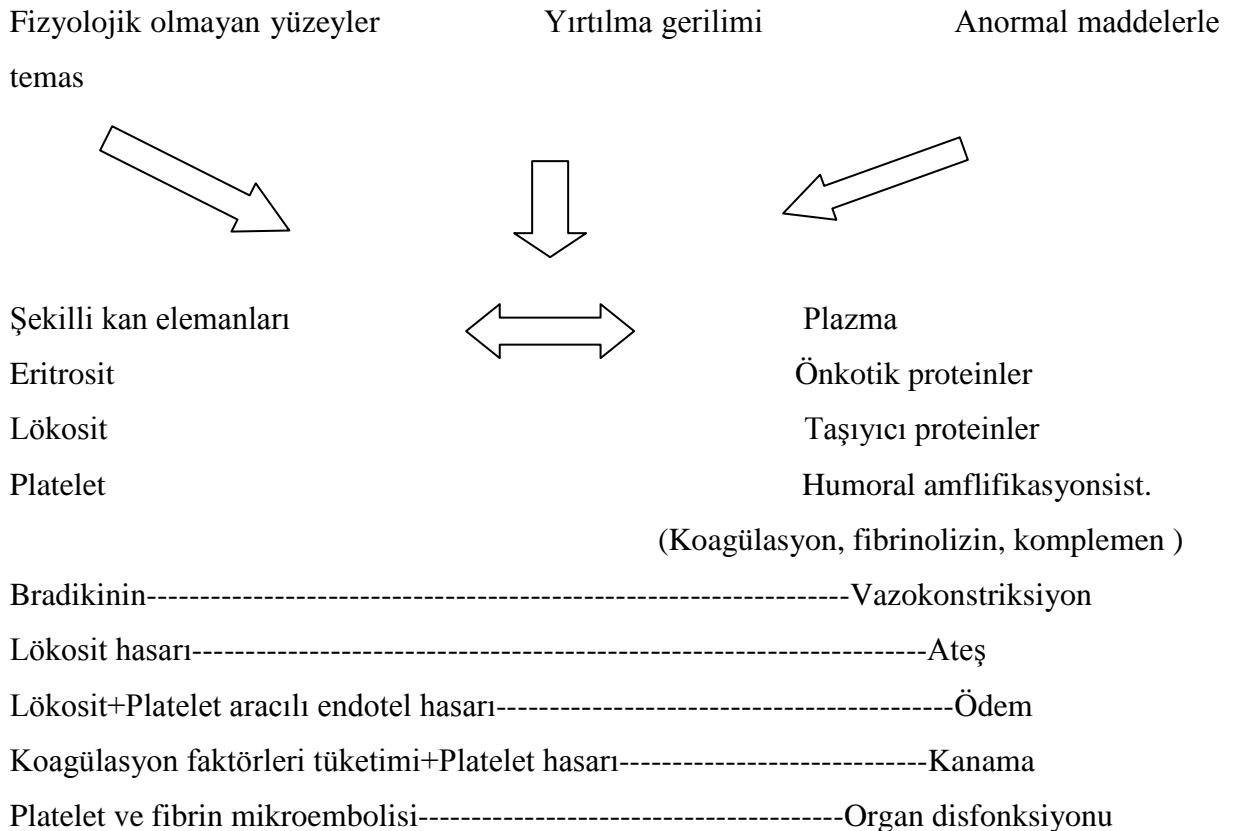
2.5.1.1.Kanın Anormal Olaylarla Karşlaşması

Kan ile yabancı yüzeylerin teması ile kardiyopulmoner bypass sırasında kan üzerinde önemli değişiklikler olmaktadır. Bu etkileri oluşturan etmenler nonbiyolojik etkiler endotelial olmayan yüzeylerde temasta olmak, shear stresine maruz kalmak, kabarcık, fibrin partikülleri ve platelet agregatları gibi anormal maddelerle temas etmektir. Diğer bir etki ise temas

yüzeyi artıka nonendotelyal yüzeye değen kan miktarındaki hasarın artmasıdır. Böylece en hassas yüzey, büyük bir kan miktarının gaz değişimine verildiği oksijenlenme yüzeyidir. Bubble oksijenatörde non biyolojik yüzey gazdır. Membran oksijenatörlerde yüzey genellikle membrandır. Ancak yapılan çalışmalar; hava mikrobarcıklarının zar yüzeyine yapışma eğiliminde olduğunu ve non biyolojik yüzeyin düşünöldüğünden daha karmaşıktır. Diğer nonbiyolojik yüzeyler ise ısı değiştiricisinin biyolojik olmayan yüzeyleri, çeşitli köpük alıcı, kabarcık alıcı ve filtre aygıtlarıdır.

Kanın rezervuarlardaki, tüpler ve kanüllerdeki yüzeyi ufaktır ve daha az kritik olarak değerlendirilir. Nonbiyolojik yüzeylerin plateletlere doğrudan ve dolaylı etkileri vardır. Böylece, plateletler embolize olur, platelet sayıları azalabilir ve yapışma ve agregat özelliklerinde aynı anda azalma meydana gelir. Kanın biyolojik olmayan yüzeylere maruz kalması, beyaz kan hücreleri üzerinde birtakım etkilere sahiptir. Fakat kesilme stresi en önemli etkidir. Taşıyıcı proteinler kanın nonbiyolojik yüzeylere temas etmesiyle hasara uğrar. Taşıyıcı gammaglobülinler yabancı yüzeylerde özellikle kan-gaz değişim yüzeyinde denatüre olur (25).

Şekil 5. Kanın anormal dış etkenlere bağlı olarak hasarlanma mekanizması



2.5.1.2.Kompleman Aktivasyonu

Dolaşımdaki glikoproteinler vücudun immünolojik hasara, enfeksiyonlara ve travmaya yanıtının temelini oluşturan etkilerden birisidir. Kompleman aktivasyonunda iki yol vardır. Klasik yol, genelde antijen-antikor interaksiyonu ile başlar, diğer yol olan properdin yolu kanın yabancı yüzeylere teması ile başlar. Kompleman şelalesi bir kez aktive olunca güçlü "anafilatoksinlerin" üretimiyle sonuçlanır. Bunlar C3a, C4a ve C5a olarak adlandırılır ve damar geçirgenliğini artırır, düz kas kontraksiyonuna neden olur, beyaz hücre kemotaksisine aracılık eder, beyaz kan hücreleriyle agregasyonu ve enzim salınımını kolaylaştırır (15).

Kompleman aktivasyonu CPB'siz ameliyatlarda da görülmekle birlikte, aktivasyonun boyutu CPB ile olduğundan çok daha azdır (15,29,30). Sonuçta; Kompleman aktivasyonu, bazofil ve mast hücre uyarımı kapiller permeabiliteyi artırarak vazodilatasyona neden olur (31,17).

2.5.1.3. Mikrovasküler Geçirgenlikte Değişikler

Kardiyopulmoner bypass sistemi ile yapılan kalp ameliyatlarından sonra ekstravasküler sıvı artışındaki artışın doğrudan CPB süresine bağlı olduğu yapılan bazı çalışmalarla ortaya çıkmıştır. Royston ve arkadaşları (1985), Tc"m ile işaretlenmiş dietilentriamin-penta-asetat (DTPA) ile yaptıkları çalışmada, CPB'de akciğer alveoler-kapiller bariyerinin geçirgenliğinin arttığını gösterdiler (32).

2.5.1.4.Serbest Oksijen Radikalleri

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

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

2.5.2 Kardiyopulmoner Bypassa Etkilenen Organlar

2.5.2.1 Akciğerdeki Sonuçlar

Akciğerlerde oluşan hasar CPB'nin en sık hasarıdır. Cerrahi insizyona bağlı olarak göğüs duvarının bütünlüğü ve mekaniği bozulmaktadır. Solunum membranlarının kalınlığı sadece 6 mikrondur. Akciğerlerin bypass yapılmasındaki etki kendisini anormal fizyolojik koşullarla karşı karşıya bırakmaktadır. Pompa süresi uzadıkça akciğerde bozukluk olma ihtimali artmaktadır. Akciğerler ayrıca; pompa hatlarının yol açtığı temas aktivasyonuna bağlı kanda oluşan İnflamatuvar cevaplara da özellikle maruz kalmaktadır. C3a ve C5a' nın kompleman aktivasyonu lökositlerin aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu da nötrofillerden proteolitik enzimler ve serbest oksijen radikallerinin salınmasıyla akciğerlerde lökoembolizasyona sebep olur. Pompa akciğeri (interstisyel ödem, atelektazi ve alveol içi ödem ile konjesyon olan akciğerler) akut solunum yetmezliğinin bir şeklidir. Akciğerlerde kapillerlerden kaçığa yol açan artmış damar geçirgenliği kompleman aktivasyonunun, nötrofil araşidonik asit metabolitleri ve diğer faktörlerin sonucunda ortaya çıkmaktadır.(32).

Hemodilüsyona bağlı olarak kolloid ozmotik basınçta (COP) azalma da interstisyel pulmoner ödemin oluşmasına katkıda bulunabilir. Pulmoner damarların aşırı dolması sıvı birikimiyle sonuçlanan hidrostatik basınç artışına sebep olabilir.

Atelektazi, kollabe olan akciğer, kalp cerrahisinden sonraki sık bir durumdur. Akciğerler bypass sırasında değişmiş bir durumda bulunmakta (sönmüş, sabit şişirilmiş ya da aralıklı şişirilme) bu da atelektaziye katkıda bulunmaktadır. Hipotermiye bağlı frenik sinir hasarı da pulmoner disfonksiyona neden olabilir.

2.5.2.2.Böbreklerdeki Etkiler (Renal Disfonksiyon)

Bypassstan sonra böbreklerde bozulma nispeten sık rastlanan bir olaydır. Yaklaşık olarak kardiyak outputun %25'i böbreklere gönderilmektedir. Bypassa bağlı olarak ortaya çıkan dilüsyona bağlı endokrin değişiklikler de böbrek fonksiyonunu azaltabilir. Böbreklerin hasarlı eritrositleri ve bypass hatlarında hasar görmüş diğer elemanları da filtre etmesi gerekebilir. Eritrositlerin harabiyeti (hemoliz) hemoglobinin plazmaya salınmasına sebep olur. Bu da hemoglobin silindirlerine yol açabilir. Serbestleşen hemoglobin miktarı çok fazla olursa böbrek filtre edilen hemoglobini reabsorbe edemez ve hemoglobinuri ortaya çıkar.

Akciğerlerde olduğu gibi postop yetmezliğin en iyi göstergesi preoperatif kötü renal fonksiyondur. Uzamış bypass süresi ve pompa prime'ına fazla miktarda albumin eklenmesi böbrek fonksiyonlarına kötüleştirici yönde etki eder (1).

2.5.2.3.Nörolojik Etkiler

CPB sonrasında bir miktar nörolojik bulguya rastlanabilmektedir. Bunlar genellikle minimal bulgular olup devam eden bir soruna yol açmazlar. Bununla birlikte vakaların ufak bir yüzdesinde de olsa ciddi kalıcı hasarlar ortaya çıkabilir. Kalıcı olan hasarlar genellikle embolik bir olayın sonucunda (serebrovasküler olay, felç) olmaktadır (33).

Beyindeki emboli hava, kan pıhtısı, yağ, aterom, kalsifik döküntüler veya hatlardaki döküntülerin arterleri tıkanması ve beynin etkilenen bölgesine oksijen gitmemesi sonucunda olmaktadır. Hava embolisi öncelikle hızlı erimeyen azot yüzünden olmaktadır. Bu da pompa hatlarının yüksek oranda eriyebilen CO₂ ile flush (yıkama) yapılmasının sebebidir. Hava embolisinin göstergeleri felç, kardiyak aritmiler ve ventrikül disfonksiyonu olmasıdır. Bu olayların üçte ikisi intraoperatif olarak meydana gelmekte ve diğer vakalarda da postopda oluşmaktadır. Birçok nörolojik hasarın sebebi olarak kanülasyon ve aortanın klemplenmesine bağlı emboli düşünülmektedir (33).

2.5.2.4.Hematolojik Etkiler

Hastanın kanının perfüzyon hatlarına temas etmesi ve sistemik heparinizasyonun uygulanması kanda ve pıhtılaşma özelliklerinde değişikliklere sebep olur. Postoperatif dönemde hastada plazma serbest hemoglobinin olması bypassa eritrositlerin harabiyetini gösterir. Prime solüsyon ile dilüsyon yapılması da kanı etkileyen diğer bir önemli faktördür. Perfüzyonistler tekrar operasyona alınıp CPB'a girilen hastalarda kan ürünlerinin kullanılabilmesine dikkat etmelidirler. Postoperatif kanama kalp cerrahisinde sık rastlanan bir komplikasyondur. Postoperatif kanama dolayısıyla tekrar ameliyathaneye alınan hasta oranı % 5 kadar yüksek olabilmektedir. Pıhtılaşmayı etkileyen daha önceden mevcut hastalıklar ya da aspirin gibi bazı ilaçlar kalp cerrahisinde özellikle risk taşımaktadırlar. Karaciğer hastalığı, üremi ve diğer hastalıklar hastayı pıhtılaşma bozukluğu ile karşı karşıya bırakabilirler. Heparinin nötralize edilemediği hastalarda bu da postop kanamanın sebebi olabilir.

CPB 'den sonra heparinin tam olarak nötralize edilmesi kanamayı önlemek için önemlidir. Heparinin nötralize edilmesinde bir şüpheli durum varsa ilave protamin yapılması da gerekli olabilir. Trombosit fonksiyon bozukluğu bypassın dilüsyonel etkisiyle veya kanın hava ve pompa hatlarındaki diğer materyallerle temasına bağlı olarak ortaya çıkabilir. Yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) bypass sonrası nadir rastlanan bir durumdur. Bu ciddi hastalıkta pıhtılaşma faktörleri uygun olmayan şekilde harcanmakta ve sistemik kanamalar ortaya çıkmaktadır. Pompa hatlarına temas sonucunda fibrinoliz ortaya çıkar. Heparin fibrinolizi inhibe eder ve önemli komplikasyonları engellemek için uygun düzeyde aktive edilmiş pıhtılaşma zamanını sürdürmek gereklidir.

2.5.2.5.Kompleman Sistemine Etkiler

Kompleman sistemi infeksiyonlara ve yabancı cisimlere karşı antikorlara bağlanarak işlev gören karmaşık yapıları proteinlerdir. Ciddi allerjik reaksiyonlar kompleman sistemini de ilgilendirebilirler. Kompleman proteinleri birbirine ardışık olarak reaksiyona girerler ve birçok immün cevabı ortaya çıkarırlar.

Kompleman sisteminin uygun olmayan şekilde aktivasyonu hastaya zarar verebilir. Damar geçirgenliğini arttıran, ödem, düz kas kasılmalarına yol açan anaflatoksinler ortaya çıkabilir. Beyaz kan hücrelerinin inflamasyon yerine gitmelerini sağlayan, lizozomal

enzimlerin ve dokuların zarar veren toksik serbest oksijen radikallerinin ortaya çıkmasına yol açan kemotaktik faktörler de oluşabilmektedir.

Otoimmün hemolitik anemi gibi vakalarda olduğu gibi eritrositler de kompleman aktivasyonu sonucunda parçalanabilirler. Bypass devreleri de belli ölçüde kompleman aktivasyonuna sebep olmaktadır. C3a ve C5a anaflatoksinlerinin oluşması nötrofillerin damar duvarına göç etmesine sebep olmaktadır. Araşidonik asit metabolitleri de salınmakta ve damar geçirgenliğinin artmasına sebep olmaktadır. Bu da akciğerlerde kapillerlerden kaçağa yol açmaktadır.

2.5.2.6.Endokrin Sistemdeki Etkiler

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

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

2.5.2.7.Karaciğerde Etkiler

Milton Hersey Tıp Merkezinde yapılan çalışmalarda bypass sırasında pompa akımının en az 2,2 L/m²/dak olması halinde karaciğerde oksijen tüketiminin sürdüğü gösterilmiştir. Bypass sonrasında karaciğer enzimleri genellikle artmıştır ve muhtemel karaciğer hasarını gösterebilirler. Diğer organlarda olduğu gibi, uzamış bypass süresi hasarın artmasına yol açmaktadır. Bazı hastalarda cerrahiden sonra sarılık olabilmektedir. Bu, karaciğer hasarının

sonucunda olabileceği gibi kan verilmesine ya da kanda travmaya bağlı aşırı bilirubinden de kaynaklanabilir. Bu sarılık genellikle sınırlı kalmakta ve bir hafta içinde geçmektedir.

2.5.2.8.Gastrointestinal Etkiler

En sık bildirilen gastrointestinal komplikasyonlar gastrointestinal hemoraji, intestinal obstrüksiyon ya da perforasyon, bilier traktus hastalıkları, mezenterik iskemi, pankreatitdir. Risk faktörleri hastanın yaşı, uzamış by-pass ve kros klemp süresi, reoperasyon, düşük kardiyak outputdur. (vazopressör ya da intraaortik balon pompası kullanımı gerektiren durumlar.)

2.5.2.9.Miyokardiyal Etkiler

Kardiyopulmoner bypass sırasında etkilenen en önemli hasarlardan biri miyokard hasarıdır. Bu hasara neden olan etmenler; yetersiz miyokard perfüzyonu, ventriküler distansiyon, ventriküler kollaps, koroner embolizm, katekolaminler, aortik kros klemp ve reperfüzyon sayılabilir.

CPB 'nin Zararlı Etkilerinin Özeti:

Akciğerlerde; Atelektazi, hücreler arası sıvı artışı, azalmış surfaktan üretim, lökosit embolizasyonu.

Böbreklerde; Glomerülasyon hızının azalması, böbreklerde emboli, böbrek yetmezliği.

Nörolojik etkiler; Serebral emboli, serebral kan akımının azalması, serebral kanama, felç, geçici yetmezlikler.

Hematolojik etkiler; Heparin rebound 'una bağlı pıhtılaşma bozukluğu Azalmış trombosit sayısı ve fonksiyonunda azalma, hematokrit azalması, serum elektrolitlerinde azalma.

Kompleman sistemi; C3a ve C5a anaflatoksinlerinin oluşması, araşidonik asit metabolitlerinin sağınımı, serbest oksijen radikallerinin salınımı.

Endokrin etkiler; Katekolamin artışı, ADH (vazopressin) artışı, renin, angiotensin ve aldosteron düzeylerinin artışı, ACTH azalması, T₃ tiroid uyarıcı hormonun azalması, insülin cevabının azalması ve kan glikozunun artması.

Karaciğer; Karaciğer enzimlerinin artması, sarılık

2.6. CPB (Kardiyopulmoner Bypass) ve İmmün Yanıt

Kardiyak cerrahi sonrası başlayan immün yanıt, organ disfonksiyonu ile birlikte postoperatif mortalite ve morbiditeyi etkilemektedir. Yenidoğanlarda ve pediatrik hasta grubunda, erişkinlere göre daha belirgin bir yanıt söz konusudur. Bu yanıtın başlaması ve/veya sürmesinde katekolaminler, nötrofiller, kompleman sistemi, aktiflenen nötrofillerden salıverilen sitokinler, iskemi-reperfüzyon sürecinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, endotel hasarı, kallikrein kaskadı, endotoksin salıverilmesi rol almaktadır. Proenflamatuvar sitokinler olarak adlandırılan TNF, IL1, IL6, IL8 açık kalp cerrahisi sonrası sistemik enflamatuvar yanıtın tanısında sıklıkla kullanılmaktadır. IL10 ise CPB'tan 2saat sonra yükselmeye başlayan anti-enflamatuvar bir sitokindir. Prokalsitonin artışı postoperatif morbidite ile bir korelasyon göstermekle beraber, şüpheli veya belgelenmiş enfeksiyon varlığında daha yüksek düzeylere çıkmaktadır.

Olayın tetiklenmesinde şu etkenlerin sorumlu olduğu düşünülmektedir:

- Sistemik heparinizasyon
- Vücut dışı dolaşımında yabancı yüzeylerle temas
- Splanchnik hipoperfüzyon
- Akut dilüsyonel anemi
- Perfüzyon basıncı ve akım değişiklikleri
- Akciğerlerin dolaşım dışı kalması
- Farklı kan elemanlarının ve kaskadlarının aktiflenmesi

Trillium biopasif yüzeylerin; inflamatuvar cevabı, kan kaybını ve transfüzyon ihtiyacını azalttığı son çalışmalarda gösterilmiştir. Bu biopasif yüzeylerin klinik yararı elde edilememekle birlikte biyokimyasal sonuçlara etkisi olduğu gösterilmiştir (36).

3. SERBEST RADİKAL OLUŞUM MEKANİZMALARI ve VÜCUTTAKİ ANTİOKSİDAN SAVUNMA SİSTEMLERİ

Oksijen insan yaşamı için çok elzem olmasına karşın, normal metabolizma sırasında üretilen bazı reaktif oksijen türleri vücuda yoğun bir zarar verme potansiyeline sahiptir (37). Çoğunu serbest radikallerin oluşturduğu reaktif oksijen türleri normal oksijen molekülüyle karşılaştırıldığında, kimyasal reaktivitesi daha yüksek olan oksijen formlarıdır (51).

Serbest radikaller, dış atomik orbitallerinde bir veya daha fazla çift oluşturmamış elektron içeren yüksek enerjili, stabil olmayan bileşiklerdir. Bu çiftlenmemiş elektron serbest radikallere büyük bir reaktivite kazandırarak protein, lipid, DNA ve nükleotid koenzimler gibi birçok biyolojik materyale zarar vermelerine neden olmaktadır. Bu zararın yaşlanmayı teşvik ettiği ve ayrıca kalp-damar hastalıkları, çeşitli kanser türleri, katarakt, bağışıklık sisteminde zayıflama, sinir sistemi dejeneratif hastalıkları gibi birçok hastalığa sebep olduğuna dair bilgiler bulunmaktadır (37).

Canlı hücrelerdeki oksijen metabolizması, çevre kirlenmeleri, radyasyon, pestisitler, çeşitli tıbbi tedavi yolları ve kontamine sular gibi birçok etmen kaçınılmaz bir şekilde oksijen türevi serbest radikallerin oluşumuna yol açmaktadır. Bu radikallerin başlıcaları; tekli oksijen ($1O_2$), süperoksit anyonu ($\cdot O_2^-$), hidroksi ($\cdot OH$), peroksi ($ROO\cdot$) ve alkoksi ($RO\cdot$) radikalleridir (45). Reaktif oksijen türlerinin zararlarına karşılık vücuttaki farklı doğal savunma sistemleri serbest radikalleri kontrol altında tutmaktadır. Bu sistemler farklı hücrelerde ve farklı serbest radikaller üzerinde rol oynadıkları için birbirlerini tamamlayıcı niteliktedir (37).

Tablo'da prooksidan faktörler ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki denge gösterilmektedir

Oksidan	Antioksidan savunma
Sigara dumanı	Süperoksit dismutaz
Egzersiz	Katalaz
Çevre kirleticiler	Glutatiyon peroksidaz
Ateşli hastalıklar	Glutatiyon
Radyasyon	Ubikinon
Çoklu doymamış yağ asitleri ile zengin bir diyet	Selenyum
İskemi	Ürik asit
Karsinojenler	E vitamini
	C vitamini
	β- karoten ve diğer karotenoidler

Serbest radikallerin neden olduğu oksidasyonları önleyen, serbest radikalleri yakalama ve stabilize etme yeteneğine sahip maddelere “antioksidan” adı verilir (42).

Antioksidanlar mekanizmalarına göre, birincil ve ikincil antioksidanlar olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Birincil antioksidanlar; mevcut radikallerle reaksiyona girerek bunların daha zararlı formlara dönüşmelerini ve yeni serbest radikal oluşumunu önleyen bileşiklerdir. Birincil antioksidan kategorisinde yer alan süperoksit dismutaz (SOD), glutatiyon peroksidaz (GSHPx) ve katalaz gibi enzim sistemleri serbest radikalleri yok etme yeteneğindedir. Bu enzimler genel olarak serbest radikallerin DNA, proteinler ve lipidler gibi hücrel bileşenlere zarar vermesini sınırlandırmak suretiyle bir hücrel bölgeden diğerine geçişini de önleyebilmektedirler (37). İkincil antioksidanlar ise; oksijen radikalini yakalayan ve radikal zincir reaksiyonlarını kıran C vitamini, E vitamini, ürik asit, bilirubin ve polifenoller gibi bileşiklerdir (51).

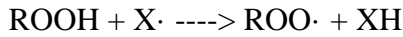
3.1. Serbest Radikal Oluşturan Başlıca Mekanizmalar

3.1.1 Otoksidasyon

Otoksidasyon, atmosferik oksijenin katalizlediği tipik bir serbest radikal zincir reaksiyonudur (51). Serbest radikallerin oksijenle reaksiyonu oldukça hızlıdır ve bu reaksiyonların başlangıcı için birçok mekanizma tanımlanmıştır. Özellikle çoklu doymamış yağ asitleri (PUFA) ve fosfolipidler otoksidasyona eğilimlidir. Otoksidasyonda ilk oluşan ana ürünlerin hidroperoksit (ROOH) ürünleri olduğu düşünülmektedir (52).

Hidroperoksitlerin bir zincir reaksiyonunu başlatabilmesi için üç temel mekanizma önerilmektedir (43).

1. Hidroperoksit, zincir reaksiyonuna katılabilecek bir peroksi radikalini (ROO·) oluşturmak üzere bazı kaynaklardan gelen başlatıcı bir radikal (X·) ile reaksiyona girebilir.

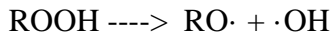


2. Hidroperoksit, bir metal iyonu veya farklı bir indirgenle alkoksi (RO·) radikalini (veya daha az bir ihtimalle hidroksi (·OH) radikalini) oluşturmak üzere indirgenebilir.

[H]

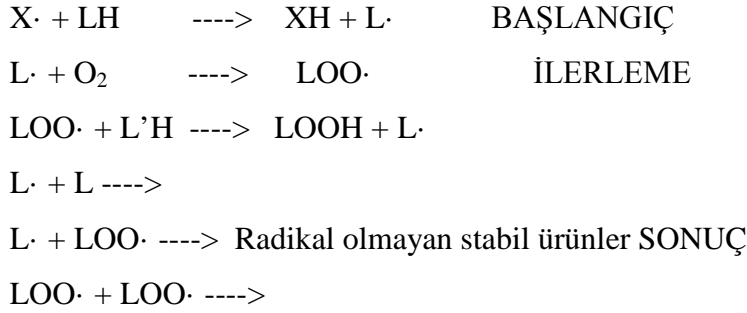


3. Diğer mekanizmalara göre daha az önemli olmakla birlikte, yüksek sıcaklıklardan daha ziyade oda sıcaklıklarında hidroperoksitteki O-O bağı parçalanarak alkoksi ve hidroksi radikallerine dönüşebilmektedir.



Lipid oksidasyonu; aşağıda gösterildiği şekilde, başlangıç, ilerleme ve sonuç aşamalarından oluşmaktadır. Oksidasyonun başlangıç aşamasında, başlatıcı bir radikal (X·) ile yağ asidi (LH) substratının reaksiyonu sonucu H atomu transferi yoluyla bir lipid radikali (L·) oluşmaktadır. İlerleme aşamasında, oluşan L· radikaline oksijen eklenmesiyle peroksi radikali (LOO·) meydana gelmekte ve bu peroksi radikali diğer bir yağ asidi (L'H) molekülünden ayrılan bir hidrojen atomu ile birleşerek tekrar hidroperoksitlere ve yeni lipid radikallerine dönüşmektedir. Sonuç aşamasında ise oluşan radikaller birbiriyle reaksiyona girerek radikal

olmayan ester, eter, aldehit, keton ve alkol gibi stabil bozunma ürünlerine dönüşmektedir (52).



3.1.2 Geçiş Metal İyonlarının Etkisi

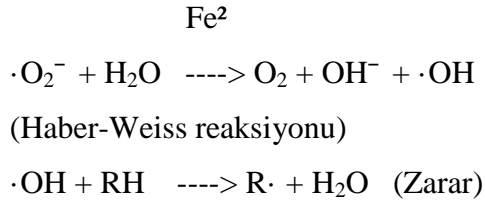
Demir ve bakır gibi geçiş metal iyonları da canlı sistemde serbest radikal oluşturan güçlü birer oksidatif katalist olarak görev yapmaktadırlar. Fe; oksidatif reaksiyonları teşvik etmede daha etkili bir metal iken, Cu katalizli reaksiyonlar henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (44).

Biyolojik sistemlerde oksijen taşınması, ATP üretimi, DNA ve klorofil sentezinde önemli role sahip olan demirin serbest formları canlı hücrelerde toksik etki yapabilmektedir. Bu toksisite sonucunda oluşan aktif oksijen türleri lipid oksidasyonunu teşvik edebilmekte veya DNA moleküllerine saldırabilmektedir. Gerçekte tüm canlı hücreler serbest demirin toksik etkisini yok eden ve demirin fazlasını toksik olmayan formlarda hücre içinde depolayan mekanizmalara sahiptir (50).

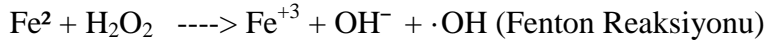
Birçok metal doğal olarak vücutta kelat oluşturmuş formda bulunur. Örneğin; Cu çeşitli enzimlerde, Fe ise ferritin gibi proteinlerde veya miyoglobin ve hemoglobinin porfirin halkasında bu formda bulunmaktadır (48).

Kelat oluşumu antioksidan savunma sistemine önemli katkıda bulunmakla birlikte, vücutta travma, toksinler, hastalık gibi çeşitli nedenlerle oksidatif reaksiyonları katalizleyebilen serbest metal iyon formlarına dönüşümler gerçekleşebilmektedir. Katarakt, ateroskleroz, diyabet gibi patolojik koşullar altında metal iyonlarının serbest ve zararlı formlarda bulunduğu dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır (47).

Süperoksit anyonu ($\cdot\text{O}_2^-$), Fe^{2+} katalizörlüğünde H_2O ile reaksiyona girdiği zaman zararlı hidroksi ($\cdot\text{OH}$) radikallerini oluşturan “Haber-Weiss reaksiyonu” meydana gelmektedir (41).



Fe iyonları, hidroperoksitlerin zararlı hidroksi radikaline dönüştüğü “Fenton-tip reaksiyonları” da katalizlemektedir. Hidroksi radikali ise oldukça reaktif bir tür olup, hızlı bir şekilde lipid radikallerini oluşturarak lipid peroksidasyonu zincir reaksiyonlarını başlatmaktadır (50).



Özellikle yüksek oksijen kullanımı nedeniyle oksidatif strese karşı zayıf olan beyin, aynı zamanda yüksek düzeylerde Fe ve diğer divalent katyonları içermekte ve oluşan Fenton-tip reaksiyonlar reaktif oksijen türleri üreterek nöronlara zarar vermektedir. Nispeten düşük antioksidan savunmasına sahip olan beyin dokusu aynı zamanda oksidatif zararlara karşı dokuyu zayıflatan çoklu doymamış yağ asitlerini de yüksek düzeyde içermektedir. Oksidatif strese maruz kalan beyin dokusunda oluşan hasarların beyin iskemisi, hafıza bulanıklığı, Alzheimer, Parkinson gibi birçok sinirsel bozuklukta önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (49).

3.1.3 Fotooksidasyon

Fotokimyasal iz yolları, oksidasyonlarda başlatıcı olarak rol oynayan peroksitlerin oluşumu için oldukça önemlidir. Işığın bir molekül tarafından direkt olarak absorpsiyonu, süperoksit anyonu üretebilen elektron transfer proseslerine neden olabilmektedir. Fotosensitize prosesler ise, direkt fotokimyasal reaksiyonlardan muhtemelen daha önemli olup bu tip indirekt oksidasyonlarda sensitizer (Sens) denilen bir molekül ışığı absorbe ederek diğer bazı türlerin oksidasyonuna neden olmaktadır. Bu reaksiyonlarda genellikle sensitizerin kendisi tüketilmemekte, ışığı absorbe eden bu molekül aktif forma (Sens^*) dönüşmektedir (43).

$h\nu$

Sens ----> Sens*

Klorofil-a, feofitin-a, hematorporfirin, hemoglobin, miyoglobin gibi bazı pigmentler ve sentetik bir boya olan eritrosin tekli oksijen üreten fotosensitizerler arasındadır (51). Fotooksidasyon reaksiyonları Tip 1 ve Tip 2 olmak üzere iki sınıfa ayrılmaktadır. Tip 1 reaksiyonda; aktif hale geçen sensitizer, substratla hidrojen atomu transferi ya da elektron vermek suretiyle reaksiyona girerek radikalleri üretmektedir. Bu radikaller de oksijenle reaksiyona girerek oksijene ürünleri meydana getirmektedir.

O_2

Sens* + Subs ----> Radikaller ----> Ürünler (Tip 1)

Tip 2 reaksiyonda ise, aktif sensitizer O_2 ile direkt reaksiyona girerek tekli oksijen üretmekte ve bu oksijen de oksijene ürünleri meydana getirmek üzere substratla reaksiyona girmektedir.

Subs

Sens* + O_2 ----> Sens + 1O_2 ----> Subs- O_2 (Tip 2)

Riboflavin gibi flavinler Tip 1 reaksiyonlar için uygun bir sensitizer iken, klorofil gibi porfirinler de Tip 2 prosese uyan ve önemli oranda tekli oksijen üreten sensitizerler arasındadır. Fotooksidasyondan zarar gören başlıca biyolojik hedefler arasında; histidin, metiyonin, triptofan, tirozin ve sistein içeren proteinler ve guanidin içeren nükleik asitler bulunmaktadır. Ayrıca, yağ asitleri ve kolesterol gibi doymamış bileşiklerin oksidasyonunun gerçekleştiği lipidler de zarar gören başlıca hedefler arasındadır (51).

3.1.4 Enzimatik Oksidasyonlar

Reaktif oksijen türleri, vücutta lipoksigenaz, siklooksigenaz, ksantin oksidaz, miyeloperoksidaz ve sitokrom P-450 gibi birçok enzimin aktivitesinin bir sonucu olarak da üretilmektedir (49).

3.1.4.1 Ksantin Oksidaz (XOD)

Canlı sistemde ROS oluşturan başlıca enzimatik kaynaklardan biridir. XOD, pürin katabolizmasında bir ara bileşik olan hipoksantini önce ksantine daha sonra da ürik aside okside ederken NAD^{+} 'ye elektron transferini gerçekleştiren bir dehidrogenaz enzimi olmasına karşın, dokuda belli stres koşulları altında tiyol gruplarını okside eden ve proteolizise neden olan bir oksidaz enzimine dönüşür. XOD'ın faaliyeti sonucunda süperoksit anyonu ve hidroperoksit radikalleri oluşmaktadır. Ksantin oksidazın beyinde ödem, iskemi, damar geçirgenliğinde değişkenlik gibi oksidatif hasarlara neden olduğu ayrıca hepatit ve beyin tümörü vakalarında da XOD'ın serum düzeylerinin arttığı aktarılmaktadır (47).

3.1.4.2 NADPH Oksidaz

Serbest radikal oluşturan bir diğer enzim olan NADPH oksidaz nötrofillerin plazma zarında bulunmaktadır. Mitokondri tarafından alınan oksijenin yaklaşık %1-4'ü süperoksit anyonu üretimi için kullanılır ve üretilen süperoksit anyonunun yaklaşık %20'si hücrelere verilir. Makrofajlar ve monositleri içeren fagosit hücrelerde O_2 alımının artması ile aktiflik kazanan NADPH oksidaz, bu oksijeni süperoksit anyonuna dönüştürerek ekstraselüler sıvılardaki miktarını artırmaktadır (41).

3.1.4.3 Nötrofil Miyeloperoksidaz (MPO)

Canlı sistemde güçlü oksidan kaynaklarından birisi de, hidrojen peroksit tarafından klorid iyonlarının oksidasyonu yoluyla hipoklorik asit üretimini katalizleyen "Nötrofilik miyeloperoksidaz" enzimidir. Bu reaksiyonun toksisitesi savunma sisteminde bakterilerin öldürülmesine katkıda bulunur. Buna karşılık, oluşan hipoklorik asit aynı zamanda -antiproteinaz'ı inaktive etmekte ve sağlıklı insan dokusunu zarara uğratarak iltihaplanmalara neden olmaktadır (47).

3.1.5 Halojenlenmiş Hidrokarbonlar

Serbest radikal meydana getiren diğer olaylar ise; kontamine içme sularında bulunan toksik etkili halojenlenmiş hidrokarbonlar ve hava kirleticileri olarak bilinen azot oksitleridir.

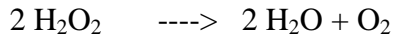
Karbontetraklorür (CCl₄) ve bromotriklorometan (CBrCl₃) gibi hidrokarbonların biyolojik sistemlerdeki oksidatif hasarın başlamasında etkili oldukları bildirilmektedir. Triklorometil, triklorometil peroksil radikalleri gibi oldukça reaktif türler, sitokrom P-450 monooksijenaz enzim sisteminin çeşitli aminoasit ve doymamış yağlarla hızlı reaksiyonu sonucu CCl₄'ün metabolizması sırasında üretilmekte ve bunun sonucunda protein denatürasyonları ve lipid peroksidasyonu oluşmaktadır (38).

3.2 Enzimatik ve Peptid Savunma Sistemleri

3.2.1 Katalaz ve Peroksidaz

Bir metalloenzim olarak bilinen katalaz enzimi redoks reaksiyonunu teşvik eden etkili protein katalistlerinden birisidir (46). SOD enzimi faaliyeti sonucunda meydana gelen toksik hidrojen peroksit (H₂O₂), “katalaz” enzimi etkisiyle su ve oksijene dönüştürülmektedir (41).

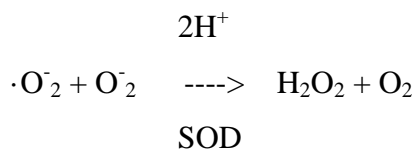
Katalaz



Hidrojen peroksit (H₂O₂), biyolojik önemi olan moleküllerin çoğu ile spesifik olarak reaksiyona girmemekle birlikte .OH radikali gibi daha reaktif oksidanların oluşumunda bir ön madde olarak rol oynamaktadır. Peroksidazlar da katalaz enzimiyle aynı özelliklere sahiptir (46).

3.2.2 Süperoksit Dismutaz Enzimi (SOD)

Bu enzim, süperoksit anyonunun (O₂⁻), hidrojen perokside (H₂O₂) ve oksijene dönüşümünü katalize ederek bu radikallerin etkisini azaltmaktadır. Bu olayda SOD enziminin aktif bölgesini oluşturan Zn önemli bir mineraldir.



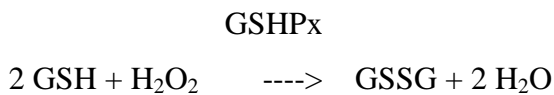
Bu reaksiyon, süperoksit anyonunun pH 11 ve altında oldukça stabil olmasına rağmen, enzim katalizi olmasa bile normal fizyolojik pH değerlerinde oldukça hızlı yürümektedir. Bununla birlikte, gerçekte tüm aerobik organizmaların SOD içerdiği belirlenmiştir. SOD enzimi reaksiyon hızını artırmak için yeterince güçlü bir katalisttir.

Süperoksit anyonu ($\cdot O_2^-$) da, H_2O_2 gibi bir oksidan olarak çoğu organik bileşikle direkt olarak reaktif değildir ancak muhtemelen daha reaktif ve yüksek toksisiteye sahip oksijen türlerinin oluşumuna neden olmaktadır. Tütün bitkisinin yaşlı yapraklarında membran zararlanmasının bir işareti olarak SOD ve katalaz enzim aktiviteleri azalma göstermektedir. Bu iki enzimin aktivitesi ve yapraklardaki lipid peroksidasyonunun derecesi arasında çok açık bir korelasyon belirlenmiştir. Bu enzimlerin, yaprağı lipid peroksidasyonunun zararlı etkilerinden korumada önemli rolleri olduğu ileri sürülmektedir (46).

3.2.3 Glutatyon ve Glutatyon Peroksidaz (GSHPx)

Tiyol grupları, enzimatik reaksiyonlar aracılığıyla ve serbest radikalleri yakalamak suretiyle görev yapan hücresel antioksidanlardır. Tiyol grubu taşıyan bir tripeptid olan glutatyon, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilir bir tiyol olan ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutatyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Bu koruma, enzimatik olarak gerçekleşmektedir (56).

Aktivitesi için Se mineraline ihtiyaç duyan GSHPx enzimi, glutatyon'un indirgenmiş formunu (GSH), oksitlenmiş hale (GSSG) dönüştürmektedir.



Glutatyon aynı zamanda hücre içinde tekli oksijen (1O_2), süperoksit anyonu ($\cdot O_2^-$), hidroksi ($\cdot OH$) radikalleri gibi birçok zararlı oksidanla enzim katalizi olmaksızın da reaksiyona girmektedir (46).

3.3 Beslenmenin Antioksidan Savunma Sistemi Üzerine Etkisi

Vücudun antioksidan dengesi diyetten büyük ölçüde etkilenmektedir. Besin yetersizlikleri nedeniyle vücudun savunma mekanizmaları tahrip olduğu zaman patolojik koşullar oluşabilmektedir. Reaktif oksijen türlerindeki artış ve savunma sistemlerindeki bir yetersizlik vücuttaki antioksidan dengesinin bozulmasına ve “oksidatif stres” koşullarının oluşmasına neden olmaktadır. Antioksidan savunma sisteminin etkinliği; E vitamini, C vitamini ve karotenoidler gibi antioksidan vitaminleri ve esansiyel iz mineralleri içeren gıdaların yeterince alınmasına bağlıdır (41).

Bu vitaminler birlikte etkin bir şekilde çalışarak hastalık ve hasarlara neden olan zararlı reaktif oksijen türlerinin etkisini yok etmektedir. E vitamini (tokoferoller), yağda çözünebilir başlıca antioksidanlardan olup tüm hücre membranlarında bulunmakta ve çoklu doymamış yağ asitlerini oksidasyona karşı korumaktadır (37). E vitamininin yüksek dozlarda diyetle ilavesinin HDL düzeylerini önemli ölçüde artırdığı ve oksidatif strese karşı oldukça koruyucu olduğu bildirilmektedir (53).

Askorbik asit de vücudun ekstraselüler sıvılarında bulunan ve suda çözünebilir önemli bir antioksidandır. Vücutta sentezlenemediği için gıdalarla dışarıdan alınması gerekmektedir. Askorbik asidin indirgen bir ajan olmasının yanısıra E vitaminini rejenere etme özelliğine de sahiptir (37). Karotenoidler ise; antioksidan aktivitelerini serbest radikal reaksiyonlarına katılarak zararlı hidrojen peroksitlerin oluşum hızını azaltmak suretiyle gösterirler (39). Önemli diyet karotenoidlerinden β - karoten; sarı, turuncu sebze ve meyvelerde, yeşil sebzelerde, likopen; domateste ve lutein; brokoli ve lifli yeşil sebzelerde bulunmaktadır (37).

Özellikle bitkisel gıdalarda bulunan fenolik bileşikler de indirgen ajan, hidrojen verici, tekli oksijen yakalayıcı ve metal kelatör olmaları nedeniyle önemli antioksidanlar arasında sayılmaktadır (55). Selenyum, bakır, manganez ve çinko gibi mineraller de koruyucu enzimlerin yapıları ve katalitik aktiviteleri için gereklidir. (37).

4. BAZI İZ ELEMENTLERİN ORGANİZMADAKİ BAŞLICA FONKSİYONLARI ve BAĞIŞILIK ÜZERİNE ETKİLERİ

Beslenme durumu canlıların hastalıklara karşı direncinde önemli bir rol oynamaktadır. Enerji yönünden yetersiz beslenme ve malnutrisyon hastalıklara karşı direnci düşürmektedir. Besin maddelerinin optimum büyüme ve üreme için gerekli ihtiyacı karşılayacak düzeylerde formüle edilmesi immün sistemi de optimum gelişimini sağlayabilmektedir (56).

Ancak, bir antijene maruz kalan canlıların iz element ihtiyaçları, sağlıklı canlıların ihtiyaçlarından daha yüksek olduğundan (57) ilave iz element verilmesi konakçının hastalıklara karşı direncini arttırabilmektedir (56).

Organizmadaki diğer fonksiyonlarının yanı sıra immün sistemin fonksiyonlarının maksimum hale getirilmesinde bakır, demir, selenyum, çinko, kobalt ve krom gibi iz elementlerin anahtar bir rolü olduğu saptanmış, immün fonksiyonlar için iz minerallerin düzenli olarak sağlanması gerektiği bildirilmiştir.

4.1.Bakır

Toksik bir madde olmasının yanı sıra esansiyel bir besin maddesi olan bakır (58). İnce bağırsakların proksimal bölümünden emilir (59-61). Bakır emilimini mide ve bağırsağın pH düzeyi, rasyondaki bakırın kimyasal formu ve rasyonda bulunan diğer besin maddeleri, yaş, ırk ve fizyolojik durum gibi pek çok faktör etkilemektedir (58,62). Emilen bakır serum albuminine ve amino asitlere gevşek bir şekilde bağlanarak tüm vücuda dağılır. Bakır-albumin, bakır-histidin kompleksleri halinde karaciğere gelen bakır, parankim hücrelerinde serüloplazmin sentezinde kullanılır. Memeli plazmasındaki bakırın yaklaşık %90'ı bakır metalloproteini ve serüloplazmin formundadır (58,62).

Bakır, başta dışkı olmak üzere safra ve daha az oranda idrar ve terle atılmaktadır (58,63,64). Memelilerde bakırın en önemli görevlerinden birisi eritropoezdeki aracılığıdır (61). Oksido-redüksiyon olaylarında rol oynayan bakır çoğu metalloenzimin integral bir komponentidir (58,63,64).

Bakır noksanlığı demir emilimini azalttığından bakır, demir metabolizmasında da önemli rol oynar. Ferroksidaz aktivitesine sahip olan ve bakır içeren bir enzim olan serüloplazmin, transferrine bağlanmadan önce iki değerlikli demirin üç değerlikli demire oksitlenmesini sağladığından demirin hemoglobin yapısına katılabilmesi için gereklidir. Bakır içeren sitokrom oksidaz solunum zincirinde terminal oksidazdır ve oksijenin suya indirgenmesini katalize eder (63).

Organlardaki bakır konsantrasyonlarının karaciğer, dalak ve timüs gibi immün sistem organları için önemli olduğu bildirilmiştir. Viral ve bakteriyel etkenlere maruz kalındığında serum serüloplazmin ve plazma bakır düzeyinde meydana gelen geçici yükselmeye bağlı olarak bakırın infeksiyöz hastalıklara karşı koruyucu rolü olduğu açıklanmıştır. Ayrıca, T ve B hücrelerini, nötrofil ve makrofajları etkileyen bakır ile immün sistem arasındaki ilişkinin çinko, bakır ve manganez bağımlı bir enzim olan süperoksit dismutaz aracılığı ile sağlandığı bildirilmektedir (58,64).

Bakır elementi pekçok enzimin bir parçası olduğundan, bu elementten yoksunluk ciddi hastalıklara yol açabilmektedir anemi, lökopeni, nötropeni, kemik demineralizasyonu, büyümenin yavaşlaması görülür. Aynı şekilde gereğinden yüksek düzeylerde bakır da zehirleyici etki göstermektedir. Bu olgu halk dilinde "bakır çalığı" adı ile bilinir.

Bakır elementi hemen hemen tüm gıdalarda ve içme sularında bulunduğundan, vücudumuzda bakırın emilim ve atılımı belirli bir düzen içinde yürür. Vücuttaki bakır düzeyi, günlük beslenmedeki bakır, molibden ve sülfat dengesine bağımlıdır.

4.2 Demir

Hastalık ve sağlıkla özel bir rolü olduğu antik çağlardan beri bilinen demir, iki stabil oksidasyon durumundadır. Ancak, sulu solüsyonlarda stabil olmayan oksidasyon durumu söz konusu olduğundan elektron-transfer reaksiyonlarında görev almaktadır (58).

Tüm canlılarda mevcut olan demirin hayvansal dokulardaki düzeyi büyümeye bağlı olarak değişmektedir ve demir organizmada genellikle, ya porfirin veya hem bileşikleri,

özellikle de hemoglobin ve myoglobinle ya da transferrin, ferritin ve hemosiderin gibi hem yapısında olmayan proteinlerle kompleks halde bulunmaktadır (58).

Kompleks halde bulunan demir, midede HCl ile hidroliz edilemediği için kullanılamazken, iyonlaşabilen demir, FeCl₃'e çevrilerek ince bağırsakların başlangıç bölümlerinden emilir (60).

Demir bağırsaklarda glutasyon, askorbik asit, sülfidril bileşikleri gibi indirgeyici etkenler tarafından ferroz forma indirgenir. Ferroz demir duodenumda apoferritin adlı proteinle bağlandıktan sonra emilir (58,63).

Organizmadaki demir homeostazı büyük ölçüde emilimle kontrol edilmektedir. Demir emilimi yaş, demir durumu ve sağlık durumu, sindirim sisteminin durumu, gıdayla alınan demirin kimyasal formu ve miktarı, ve yemeklerdeki diğer inorganik ve organik bileşiklerin miktarı ve oranları gibi faktörlerden etkilenmektedir. Ancak demir emilimini belirleyen en önemli etken canlının demir ihtiyacıdır (58).

Kana geçen ferroz demir hemen ferrik forma dönüşür ve ferrik form spesifik bir globülinle birleşerek tüm vücuda dağılır. Pozitif demir dengesi olduğunda, apoferritin sentezi artmakta ve apoferritin ferrik hidroksit ve ferrik fosfat bağlamak suretiyle ferritine dönüşmektedir. Bağırsak mukozası, kemik iliği, karaciğer ve dalakta bulunan ferritin suda çözünen bir proteindir, gerektiğinde iyonize olarak plazmaya demir veren bu bileşiğe organizmanın demir deposu gözüyle bakılmaktadır (63).

Normal yaşamları sona eren eritrositlerin parçalanmaları ile serbest kalan hemoglobin yapısındaki demir, retikuloendotelial sitem hücreleri tarafından hemoglobinden ayrılır. Bir bölümü karaciğer ve dalakta depolanır, kalanı yeniden hemoglobin sentezinde kullanılmak üzere kemik iliğine taşındığından normal koşullarda organizmanın demir kaybı azdır (61).

Hemoglobinin bileşiminde bulunan demir atmosferik oksijeni gevşek biçimde bağlayarak dokulara taşınmasını sağlamaktadır. Kasların myoglobin'inde bulunan demir ise hemoglobin ile gelen oksijeni depolamaktadır. Çeşitli koenzimlerde bulunan demir redoks aracı olarak görev yapmaktadır (61).

Demir yetersizliği, hemoglobin konsantrasyonunun azalması sonucu dokuların oksijenasyonundaki azalmaya bağlı olarak pek çok sistemi etkilemektedir. Hemoglobin oluşumu için gerekli demiri karşılayacak demir bulunmadığında anemi şekillenmektedir. Ayrıca, yetersizlik durumunda canlı ağırlık kazancında gerileme, solunum güçlüğü, iştah kaybı ve infeksiyonlara karşı dirençte azalma görölmektedir. Demirin fazlalığı gibi yetersizliği de immün sistemi etkilemektedir. Bakteriyel ve viral infeksiyonların başlangıç döneminde serum demir düzeyinin düştüğü sonra tekrar yükseldiği belirlenmiş ve şekillenen hipoferreminin infeksiyonların akut fazına yanıtta önemli bir koruyucu mekanizma olduğu ileri sürölmüştür. Ancak, demir yetersizliği sonucu gelişen aneminin immüniteyi arttırmadığı, aksine anemik canlıların infeksiyonlara daha duyarlı olduğu bildirilmektedir (57).

Yeme demir ilavesinin Salmonella ile infekte civcivlerde şekillenen aneminin şiddetini azalttığı ve antikor titresini yükselttiği bildirilmektedir. İnfeksiyon şekillendikten sonra yapılan demir ilavesinin, karaciğer ve dalak makrofajlarının bakterisidal aktivitesini artırarak invaze eden mikroorganizmayı tahrip etmek suretiyle immün sistemi uyardığı açıklanmıştır (57,66).

Fazla miktarda demir alımında da antijenin tanınması ve antijene karşı antikor üretiminin başlatılması için gerekli kilit proteinlerin sentezi baskılanmaktadır (57).

4.3 Selenyum

Gıdasal toksik bir element olan selenyumun laboratuvar hayvanlarında kansere neden olduğu ileri sürölmekteyken, günümüzde insanlar ve hayvanlar için gerekli bir element olduğu bilinmekte ve kanser riskini azalttığına inanılmaktadır (58,67).

Monogastrik hayvanlara göre ruminantlarda daha az selenyum emilimi olmaktadır. İnce bağırsaklardan ve sekumdan emilen selenyum, başta böbrekler olmak üzere karaciğer, dalak, böbrek korteksi, hipofiz, pankreas gibi glandüler dokularda birikmektedir. Selenyum esas olarak idrar, dışkı ve solunumla atılmaktadır. Toksik düzeylerde tüketildiğinde ise selenyumun temel atılım yolu solunumdur (58).

Selenyum vitamin E ile yakın ilişkilidir. Her ikisi de biyolojik membranları oksidatif dejenerasyondan korur. Bu iki maddenin yokluğu doku yılımı ile sonuçlanır. Selenyum

glutasyon peroksidazın esansiyel bir bileşenidir. Glutasyon peroksidaz hidrojen peroksitin, fosfolipid hidrojen peroksitlerin ve diğer serbest hidrojen peroksitlerin yıkılmasını katalizler. Uzun süreli selenyum noksanlığında tüm vücut dokularında glutasyon peroksidaz aktivitesi azalır (63). Vitamin E de antioksidan özelliğinden dolayı hücre zarını ve organelleri lipid peroksidasyonuna karşı korur (68,69).

Selenyum purin ve pirimidin bazılarına katıldığından RNA’da rol oynamaktadır. Prostaglandin sentezi ve esansiyel yağ asidi metabolizmasında da spesifik bir role sahip olabileceği bildirilmektedir. Selenyum, yapısal bir protein olarak veya bir enzim olarak iş gören spesifik bir spermatozoa selenoproteininin yapısında bulunmaktadır (58,70).

Selenyum gereksinimi, selenyumun kimyasal formuna, canlının selenyum açısından daha önceki beslenme düzeyine ve rasyondaki selenyum etkinliğini arttıran ya da engelleyen faktörlere bağlıdır (58).

Tüm türlerde selenyum ve vitamin E yetersizliğinde ortak bir semptom olarak musküler distrofi görülmektedir (70,71). Selenyum, toksisite tehlikesi yaratacak miktarlarda yem ve mera bitkileri tarafından absorbe edildiği bilinen birkaç elementten birisidir. Alkali hastalığı veya sallantılı yürüme olarak isimlendirilen selenyum toksisitesi, hayvanlarda ölümlere neden olur. Akut selenyum zehirlenmesi, selenifer bitkilerin tüketilmesi sonucu şekillenmektedir. Hayvanların selenyuma toleransı, selenyumun kimyasal formuna, alım süresine ve sürekli alınıp alınmadığına, tolerans limitine ve rasyonun yapısına bağlıdır (58,70).

Selenyumun çeşitli hayvan türlerinde bağışıklığı uyardığı belirlenmiştir. Vitamin E ve selenyum fagositoz sırasında lökosit ve makrofajları korumanın yanı sıra bu hücrelerin, bakterilerin sindirimini sağlamaları için bakterilere karşı toksik maddeler üretmelerini sağlamaktadırlar (58,66). Vitamin E ve selenyumun birbirlerinin etkilerini arttırdıkları belirlenmiştir (72). Selenyumdan yetersiz rasyonla beslenen sığırlarda serum selenyum konsantrasyonunun ve kan glutasyon peroksidaz aktivitesinin düştüğü belirlenmiştir (74).

Yeterli düzeyde selenyum alan sığırların göre selenyum yetersizliği olan sığırların nötrofillerinin *Candida albicans*’ı öldürme yeteneklerinin daha düşük olduğu ve bu durumun selenyum yetersizliği sonucu glutasyon peroksidaz aktivitesindeki azalmadan ileri geldiği

belirtilmektedir. Glutasyon peroksidaz aktivitesi düştüğünde, nötrofillerde toksik düzeylerde peroksit ve lipid hidroperoksit birikimi olmaktadır (58).

4.4 Çinko

Biyolojik reaksiyonlarda okside ve redükte olmayan, kompleks iyonlar oluşturabilen çinko (80). monogastrik hayvanlarda ince bağırsaktan özellikle duodenumdan emilirken, ratların midesinden ve tavukların proventrikulusundan da sınırlı ölçüde emilir. Koyunlarda çinko emilimi ince bağırsaklara göre rumende daha fazladır. Sığırlarda ince bağırsak ve abomazumdan emilir. Çinkonun bağırsak lümeninden geçişi muhtemelen şelat formda olmaktadır (58,81).

Mukozal hücreler içerisinde çinko transferi karaciğer tarafından üretilen metal bağlayıcı protein (metallothionein) tarafından düzenlenir (82,83). Emilimi takiben plazmadaki çinkonun büyük bölümü albümine bağlanarak kolayca dokulara geçebilmektedir (58).

Saç, kemik, kas, erkek cinsiyet organları, tükrük bezleri, karaciğer, dalak, böbrek, pankreas ve timus çinko yönünden zengindir. Çinko plazma, eritrositler, lökositler ve kan pulcuklarında da mevcuttur (83,84). Çinkonun en önemli atılım yolu dışkıdır. Daha az miktarda idrarla da atılmaktadır (61).

Bugün 300'den fazla çinko içeren protein molekülü bilinmektedir. Çinko hem moleküllerin bir parçası, hem de aktivatörü olarak enzimlerle ilişkilidir. Enzimlerin dördüncül yapısını kararlı kılan çinko, nükleik asit metabolizması, protein sentezi ve karbonhidrat metabolizmasını içeren enzim sistemlerinde görev alır (63,82,85).

Yapısında çinko bulunan karbonik anhidraz enzimi, respiratorik karbondioksitin transferin de rol oynar. Ayrıca kalsifikasyon, keratinizasyon ve yaraların iyileşmesini hızlandırır (64).

Çinko DNA, RNA ve ribozomların yapılarını kararlı hale getirir ve yetersizliğinde protein sentezi azaldığından hücre bölünmesi, gelişimi ve tamiri aksar (64,82,84,85).

Çinkonun pek çok hormonla önemli etkileşimleri vardır. Hormonların üretimi, depolanması ve salınmasının yanısıra reseptör bölgeleri ve hedef organların etkinliğinde de rol oynar (82,86).

Çinko yetersizliğinde, erkeklerde spermatogenezis ve sekonder cinsiyet organlarının gelişimi, dişilerde reproduktif olayların tüm aşamaları olumsuz etkilenir (87). Beslenmeye bağlı çinko yetersizliğinde pankreas insülin miktarı önemli ölçüde azalır (67,82,86). Gebelikte çinko yönünden eksik beslenme, iskelet gelişme bozukluğu gibi embriyonik anormalliklere neden olabilmektedir (59).

İmmün sistemin bütünlüğü için esansiyel olan çinko, spesifik antikorların oluşumunda rol aldığından immünkompetens, immünregülasyon ve mikroorganizmalara karşı direnç şekillenmesinde önem taşımaktadır (83,88). Çinko yetersizliğinde fagositoz, kemotaksis, total lenfosit sayısı, tiroid ve timus fonksiyonlarında ve gamaglobülinlerde azalma olmaktadır (58,81,82,89). Çinko yetersizliği olan farelerde, antikor üretiminin baskılandığı, yetersizliğin timusda atrofiye neden olarak özellikle T hücrelerinin fonksiyonunu etkilediği bildirilmektedir (58,90). Çinko yetersizliğinde timik hormon (timulin) üretimi ve aktivitesi, lenfosit fonksiyonu, viral enfeksiyonlara karşı konakçı savunmasında önem taşıyan doğal öldürücü hücre fonksiyonu, antikor bağımlı ve hücrel sitotoksiste, nötrofil fonksiyonu ve lenfokin üretimi azalmaktadır (58,90,91).

Çinko yetersizliğinde görülen hücrel immüniteyle ilgili bozuklukların mekanizması tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte çinko yetersizliği lenfosit proliferasyonunu etkilemektedir. Çinko DNA sentezi ile ilgili pek çok enzimin aktivitesinde rol oynadığından çinko yetersizliği genel olarak protein sentezini azaltmaktadır. Çinkoya bağımlı bir enzim olan deoksitimidinkinaz çinko yetersizliğine son derece duyarlıdır. Hafif yetersizlik hallerinde dahi bu enzimin gen ekspresyonundaki azalma sonucu aktivitesi olumsuz etkilenmektedir (90).

Southern ve Baker (92), 40 ppm çinko içeren broyler yemlerine 50 ppm çinko ilavesinin *Eimeria acervulina* ile enfekte tavuklarda canlı ağırlık kazancı ve yemden yararlanmayı arttırdığını saptamışlardır. Koksidiyozis, karaciğer çinko konsantrasyonunun düşmesine neden olmaktadır(93).

Uyanık ve ark. (94), tarafından da 20, 40, 80 ppm çinko ilave edilen yemle beslenen broylerlerin Newcastle Disease aşısı virüsüne karşı oluşturdukları immün yanıt incelenmiş ve 20 ppm çinko ilavesinin antikor titresini yükselttiği belirlenmiştir.

4.5 Kobalt

Kobalt ruminantlarda iyi absorbe edilmez. Fazla demir kobalt Emilimini azaltırken, yetersizliği arttırmaktadır (63). Hayvan organizmasında başta karaciğer, kemik ve böbreklerde bulunmaktadır (58,63). Vitamin B12 yaklaşık %4,5 oranında kobalt içerir. Vitamin B12, kolin, metiyonin, folasin gibi diğer esansiyel besin maddeleriyle metabolik olarak ilişkilidir ve labil metil gruplarının transmetilasyonunda ve biyosentezinde görev almaktadır. Folasin yetersizliğinde nükleik asitlerin biyosentezinde azalma meydana gelmektedir. B12 vitamini yetersizliği de folasin türevlerinin utilizasyonunu bloke ederek folasin yetersizliğine neden olmaktadır. B12 vitamini içeren enzim metilfolat'tan metil gruplarını kopararak tetrahidrofolat (THF) oluşumunu sağlamaktadır. Labil metil grupları homosisteinden metiyoninin biyosentezinde önemli bir rol üstlenmektedir. B12'ye ihtiyaç duyan 5-metil tetrahidrofolat homosistein metil transferaz enzimi, homosisteinin metiyonine dönüşümünü katalizlemektedir. B12 vitamini yetersizliğinde protein sentezinin aksaması sonucu büyüme geriliği şekillenmektedir. Rumen bakterileri, hem hayvanın hem de kendilerinin B12 vitamini ihtiyacını karşılamak için kobaltı B12 vitamini sentezinde kullanırlar. Monogastrik hayvanların besinlerinde yeterli düzeyde B12 vitamini bulunduğunda kobalta ihtiyaç duyulmamaktadır. Monogastrik hayvanlarda esansiyel olan B12 vitamini yetersizliğinde anemi tipik bir bulgu iken, domuzlarda hafif bir anemi şekillenebilmektedir. Kobalt ve dolayısı ile B12 vitamini yetersizliği ruminantlarda iştah kaybı ve zayıflamaya neden olur (58).

Kobalt yetersizliğinin belirlenmesinde karaciğerin B12 vitamini ve kobalt düzeyi ile kan pirüvik asit düzeyindeki artış ve plazma ve idrarda metil molanik asit konsantrasyonu kriter olarak kabul edilmektedir.

Kobalt klorür ilavesinin Newcastle Disease aşısı virüsü verilen broylerde aglütinasyon antikorları, properdin, komplement, lizozim ve konglutininini absorbe eden glukan ve mannan rezidüleri içeren bir maya hücre duvarı polisakkaridi olan zymosan düzeyini yükselttiği, bunun da humoral savunma faktörlerinin artışının göstergesi olduğu bildirilmiştir (95).

4.6 Krom

Esansiyel bir iz element olan krom, 0, +2, +3, +6 oksidasyon durumlarında bulunan bir elementtir. Hekzavalent krom toksiktir. Ancak, trivalent kromun, emilimi az olduğundan, toksik olabilmesi için çok yüksek dozlarda alınması gerekir, bu nedenle güvenlik sınırı geniştir (58,96).

Krom nikotik asit, glutamik asit, glisin ve sisteininden oluşan Glukoz Tolerans Faktör (GTF)'ün yapısına katılmaktadır. Kromun, hücre yüzeyindeki insülin için spesifik reseptörlerin sayısını veya insülinin reseptörlere affinitesini artırarak etki ettiği bildirilmektedir (97,98). Organizmadaki rolü henüz tam olarak anlaşılammış olmakla birlikte kromun normal karbonhidrat, protein ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde görevleri olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (99,101).

Gerek insanlar gerekse hayvanların besin maddelerinde krom düzeyi düşük olduğundan genellikle optimum düzeyin altında krom alımı söz konusudur (98). Yorucu ekzersizler, karbonhidrat yüklemesi, hastalıklar ve travma gibi çeşitli stres faktörleri glukoz metabolizmasını artırmak suretiyle kromun vücut depolarından mobilize olmasına ve dolayısıyla idrarla krom atılımına neden olarak krom yetersizliğine yol açabilmektedirler. Krom yetersizliği diabetes benzeri semptomların ortaya çıkmasına neden olmaktadır. İlave krom verilmesinin bu semptomları düzelttiği açıklanmıştır. İlave kromun yararlı etkileri, genel olarak insülin duyarlılığında ve periferel dokularda glukoz toleransının iyileşmesine bağlanmaktadır. Uzun süreli krom İlavesinin, yaş ilerledikçe beyinin insüline direnç gösterme eğilimini tersine çevirerek, hipotalamus-hipofiz fonksiyonu ve bununla ilişkili olan ve iştahın kontrolü, ara metabolizma ve termoregülasyon dâhil olmak üzere glukoz homeostazının nöroendokrin regülasyonunu iyileştirdiği ileri sürülmektedir. Kromun immün fonksiyonları ve dolayısıyla infeksiyöz hastalıklara karşı direnci artırarak yaşam süresini uzattığı ve yaşlanmayı geciktirdiği bildirilmektedir (102).

Bir glukokortikoid olan kortizol sitokinleri, antikorları, lenfosit fonksiyonunu baskıladığından immünsupresiftir. Krom, kan kortizol düzeyini düşürmek suretiyle immüniteyi artırmaktadır (105-106).

5.MATERYAL ve METOD

Çalışma grubunun oluşturulması: Bu çalışmamızda Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi bölümünde çeşitli sebeplerden dolayı kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan 14 erkek ve 16 bayan toplam 30 hasta seçildi. Bu hastalardan kardiyopulmoner bypass öncesinde (Preop anestezi indüksiyonundan önce alınan venöz kan), kros klemp'in konulması sırasında, kros klemp'in çıkarılması sırasında ve kardiyopulmoner bypass sonrasında (protamin verildikten 15 dk. sonra) olmak üzere her hastadan 4 tüp kan alınarak çalışma grubu oluşturulmuştur. Çalışma grubu yaş ortalaması 60.833 bulundu.

5.1 Örneklerin Hazırlanması

Hastalardan kan örnekleri kardiyopulmoner bypass öncesinde(Preop anestezi indüksiyonundan önce alınan venöz kan), kros klemp'in konulması sırasında, kros klemp'in çıkarılması sırasında ve kardiyopulmoner bypass sonrasında(protamin verildikten 15 dk. sonra) olmak üzere her hastadan 4 tüp olacak şekilde kan alındı. Alınan kanlar heparinli tüplere aktarıldı. Daha sonra kanlar 3000 rpm de santifüj edilerek plazmaları ayrıldı. Ayrılan plazmalardan, TAK (Total Antioksidan Kapasite), TOK (Total oksidatif Kapasite), OSİ (Oksidatif stres indeksi) çalışılmak üzere -80 °C'de saklandı.

5.2.Kullanılan Araç ve Gereçler

Çalışmamızda Harran Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında rutin olarak kullanılan cihazlardan yararlanılmıştır

1. Spektrofotometre
- 2.Biyokimya otoanalizörü
- 3.-80 °C derin dondurucu
4. ±4 Soğutucu
5. Distile su cihazı
6. Deiyonize su cihazı

7. Atomik absorpsiyon spektrofotometri cihazı
8. Hassas terazi
9. Santrifüj cihazı

5.3 Total Antioksidan Seviyesi (TAS)

Örneklerin total antioksidan seviyesi (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (2). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

5.4 Total Oksidant Seviyesi (TOS)

Örneklerin toplam oksidan seviyesi (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 (5)

5.5 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 μmol birimine çevrilir (6). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

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

5.6 Fe, Zn ve Cu Ölçümleri

Ölçümü yapılacak serum örnekleri için kalibratörler hazırlandı. Bunun için Atomik Absorbsiyon spektrofotometri cihazı (VARIAN® AA 240FS)'nın yazılımına yüklü olan element absorpsiyon-konsantrasyon grafiklerinden yararlanıldı. Her element için uygun minimum ve maximum ölçüm konsantrasyonları belirlendi ve kalibratör solüsyonları bu konsantrasyonlara göre yapıldı. Her elementin ölçümü için kalibrasyon eğrisi çizildi ve numunelerin element içeriğinin konsantrasyonları bu kalibrasyon eğrisine göre belirlendi. Sonuçlar µg/dL olarak ifade edilir.

5.7 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS Versiyon 11.0 (SPSS Inc. Chicago USA) bilgisayar programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Grupların ortalamaları arasındaki farkın önemi Student's *t* testi ile karşılaştırılmıştır. Parametreler arasındaki ilişki korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p < 0.05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

6. BULGULAR

Çalışmamızda; kardiyopulmoner bypass cerrahisi ile ameliyat olan toplam 30 hastadan alınan plazma örneklerinden total antioksidan seviyeleri (TAS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm yöntemi örnekteki tüm antioksidan moleküllerin renkli ABTS* katyonik radikalini redüklemesi sonucu renkli radikalın antioksidan moleküllerin toplam konsantrasyonlarıyla orantılı olarak dekolorize olması esasına dayanır. Kalibratör olarak E vitamininin suda çözünür bir analogu olan Trolox kullanılır. Sonuçlar mmol Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi (2). Dokulardaki TAS sonuçları Trolox Equivalent/L olarak ifade edildi.

Örneklerin toplam oksidan seviyeleri (TOS) düzeyi, Rel Assay marka ticari kitler kullanılarak ölçülmüştür. Ölçüm testin çalışma prensibinde ifade edildiği üzere örneklerin içerdiği oksidan moleküllerin ferroz iyonu ferrik iyonuna kümülatif olarak oksitlemesine dayanan, kolorimetrik yöntem kullanıldı. Sonuçlar $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equivalent/ L olarak ifade edildi (5)

Oksidatif Stresin bir göstergesi olarak gösterilen Oksidatif Stres İndeksi (OSI), Toplam Oksidan Status/Seviye (TOS) düzeylerinin Toplam Antioksidan Status/Seviye (TAS) düzeylerine oranının yüzde derecesi olarak ifade edilir. Örneklerin Oksidatif Stres İndeksi (OSI) hesaplanırken TAS düzeyleri μmol birimine çevrilir (6). Sonuçlar Arbitrary Units (AU) olarak ifade edildi.

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

Ölçümü yapılacak Demir Bakır ve Çinko plazma örnekleri için kalibratörler hazırlandı. Bunun için Atomik Absorbsiyon spektrofotometri cihazı (VARIAN® AA 240FS)'nın yazılımına yüklü olan element absorpsiyon-konsantrasyon grafiklerinden yararlanıldı. Her element için uygun minimum ve maximum ölçüm konsantrasyonları belirlendi ve kalibratör solüsyonları bu konsantrasyonlara göre yapıldı. Her elementin ölçümü için

kalibrasyon eğrisi çizildi ve numunelerin element içeriğinin konsantrasyonları bu kalibrasyon eğrisine göre belirlendi. Sonuçlar $\mu\text{g/dL}$ olarak ifade edilir.

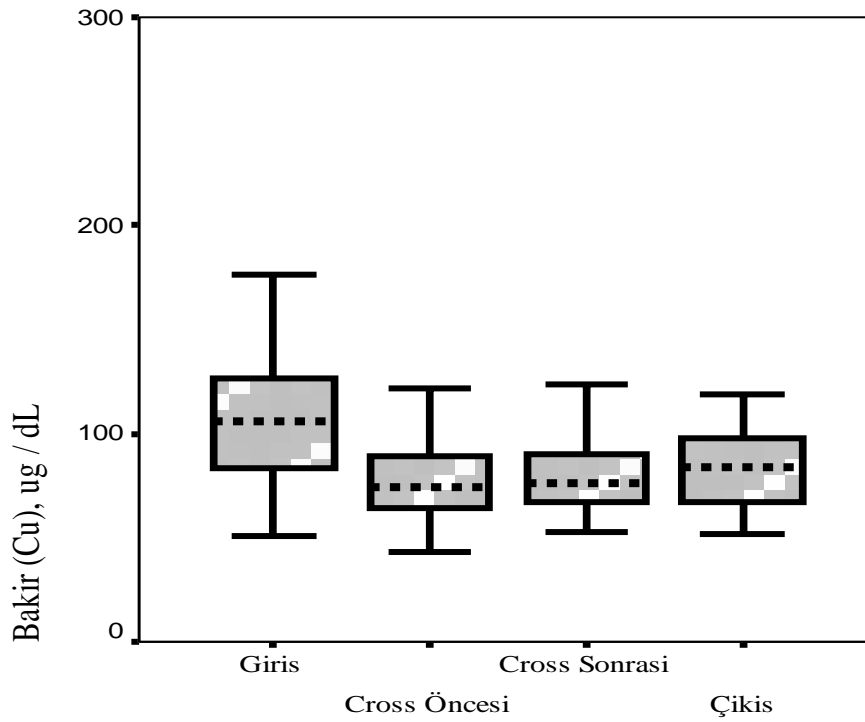
Demografik ve karakteristik bilgiler tabloda verilmektedir. Tabloda hasta cinsiyet oranları ve yaş ortalamaları verilmiştir.

Tablo 4. Hasta cinsiyet oranı ve yaş ortalaması.

	Hasta ($n=30$) Ortalama
Cinsiyet (E/K)	14/16
Yaş (yıl)	60.83

Aşağıda bulunan tablolarda hasta gruplarının, total oksidan seviyeleri (TOS), total antioksidan seviyeleri (TAS), oksidatif stres index seviyeleri (OSİ) ve bakır, demir, çinko seviyelerinin gruplara göre dağılımı gösterilmektedir.

Tablo 5. Gruplar arası serum Bakır oranındaki değişim. ($\mu\text{g/dL}$)



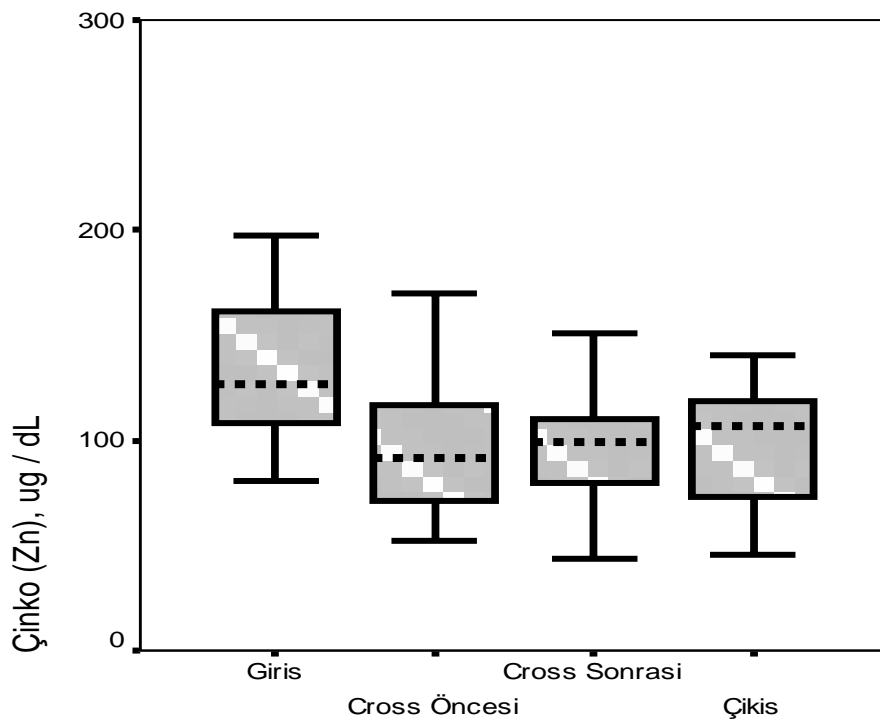
Giriş grubu: Preop anestezi indüksiyonundan önce alınan venöz kan.

Kross öncesi grubu: Kross klemp konulması sırasında alınan venöz kan.

Kross sonrası grubu: Kross klemp kaldırıldıktan sonra alınan venöz kan.

Çıkış grubu: Protamin verililişinden 15 dk. sonra alınan venöz kan.

Tablo 6. Gruplar arası serum Çinko oranındaki değişim. ($\mu\text{g}/\text{dL}$)



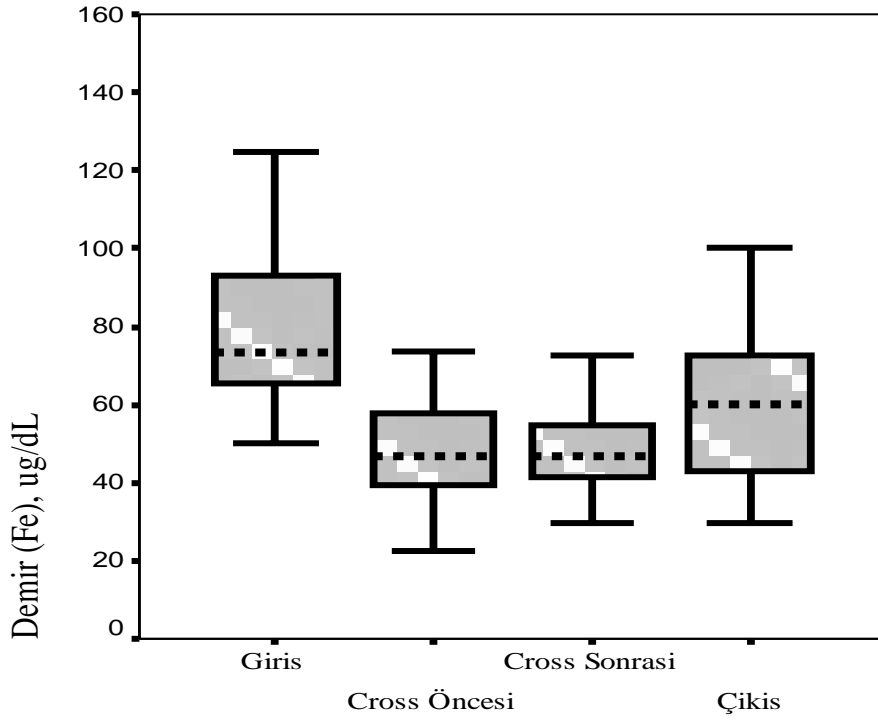
Giriş grubu: Preop anestezi indüksiyonundan önce alınan venöz kan

Kross öncesi grubu: Kross klemp konulması sırasında alınan venöz kan.

Kross sonrası grubu: Kross klemp kaldırıldıktan sonra alınan venöz kan.

Çıkış grubu: Protamin verililişinden 15 dk. sonra alınan venöz kan.

Tablo 7. Gruplar arası serum Demir oranındaki değişim. ($\mu\text{g/dL}$)



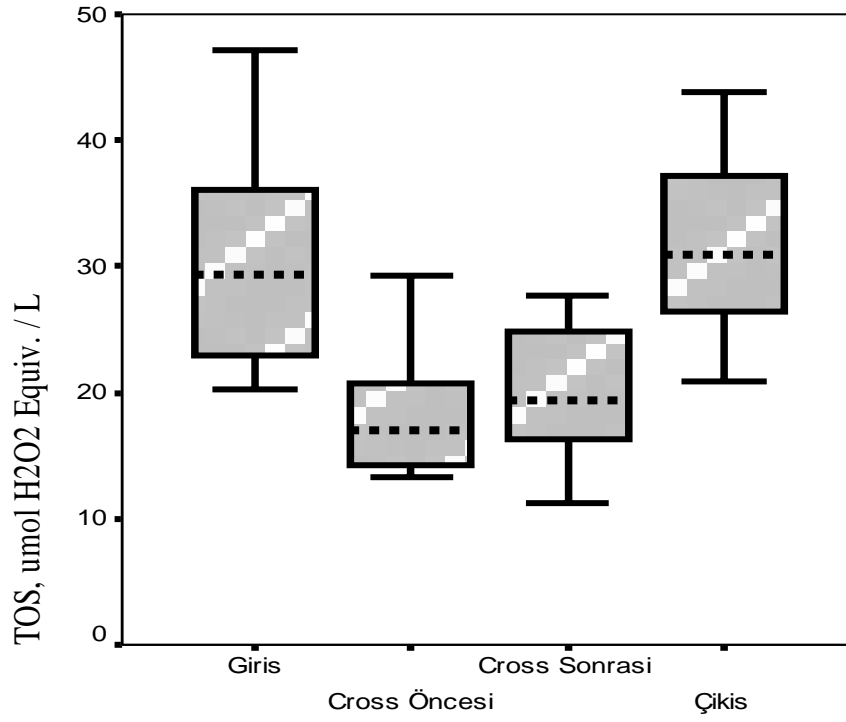
Giriş grubu: Preop anestezi indüksiyonundan önce alınan venöz kan

Kross öncesi grubu: Kross klemp konulması sırasında alınan venöz kan.

Kross sonrası grubu: Kross klemp kaldırıldıktan sonra alınan venöz kan.

Çıkış grubu: Protamin verilışinden 15 dk. sonra alınan venöz kan.

Tablo 8. Gruplar arası Total Oksidan Seviye değişimi ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv./L}$)



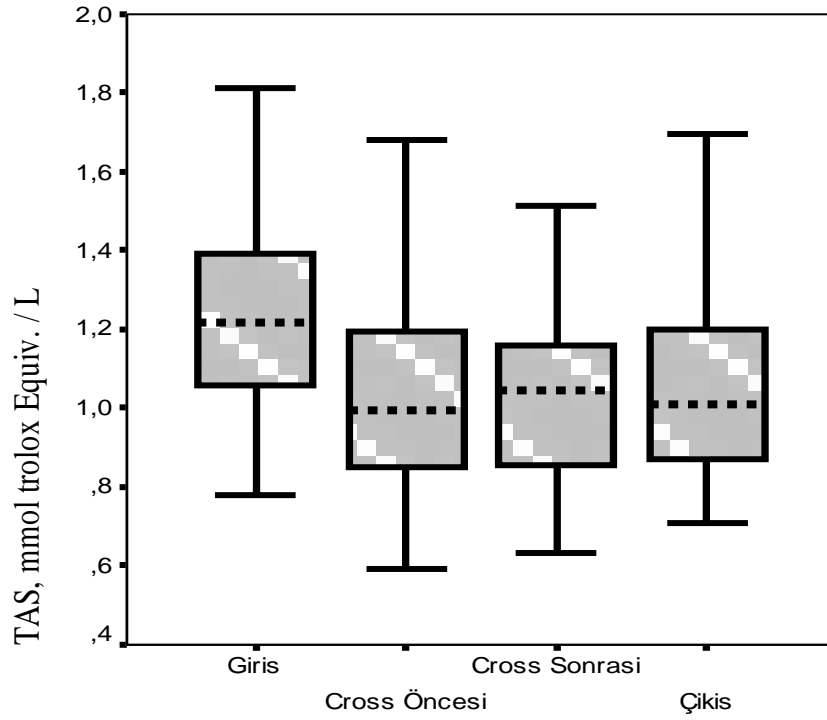
Giriş grubu: Preop anestezi indüksiyonundan önce alınan venöz kan

Kross öncesi grubu: Kross klemp konulması sırasında alınan venöz kan.

Kross sonrası grubu: Kross klemp kaldırıldıktan sonra alınan venöz kan.

Çıkış grubu: Protamin verililişinden 15 dk. sonra alınan venöz kan.

Tablo 9. Gruplar arası Total Antioksidan Seviye değişimi. (Trolox Equivalent/L)



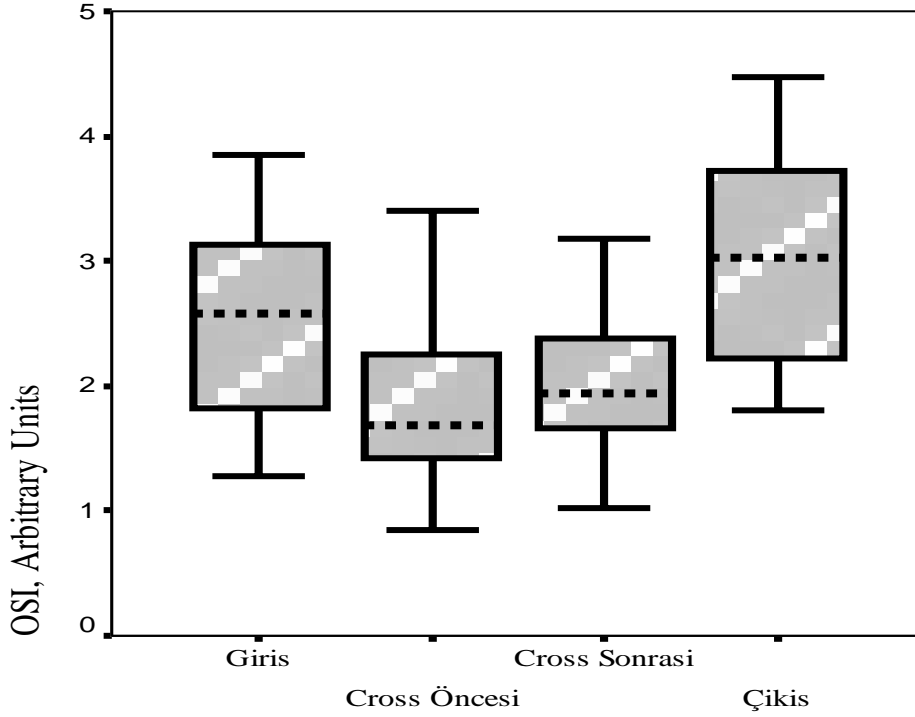
Giriş grubu: Preop anestezi indüksiyonundan önce alınan venöz kan

Kross öncesi grubu: Kross klemp konulması sırasında alınan venöz kan.

Kross sonrası grubu: Kross klemp kaldırıldıktan sonra alınan venöz kan.

Çıkış grubu: Protamin verililişinden 15 dk. sonra alınan venöz kan.

Tablo 10. Gruplar arası Oksidatif Stres İndeksi değişimi (Arbötrary Ünitesi (AU))



Giriş grubu: Preop anestezi indüksiyonundan önce alınan venöz kan

Kross öncesi grubu: Kross klemp konulması sırasında alınan venöz kan.

Kross sonrası grubu: Kross klemp kaldırıldıktan sonra alınan venöz kan.

Çıkış gurubu: Protamin verilışinden 15 dk. sonra alınan venöz kan.

Tablo 11. TAS (total antioksidan seviyesi), TOS (total oksidan seviyesi) OSİ (oksidatif stress indeksi) ile Demir (Fe), Bakır (Cu), Çinko (Zn) parametreleri arasındaki kolerasyon ve *p* değeri düzeyleri.

		TAS	OSI	Fe	Zn	Cu
TOS	<i>R</i>	,131	,784	,326	,218	,408
	<i>P</i>	,172	,000	,000	,024	,000
TAS	<i>R</i>		-,466	,305	,047	,335
	<i>P</i>		,000	,001	,625	,000
OSI	<i>R</i>			,102	,115	,115
	<i>P</i>			,289	,240	,234
Fe	<i>R</i>				,279	,193
	<i>P</i>				,003	,038
Zn	<i>R</i>					,282
	<i>P</i>					,002

Tablo 12. Gruplar arası demir, bakır, çinko, TAS, TOS ve OSİ arasındaki kolerasyon ve *p* değerleri.

Parametreler	GİRİŞ (n=30)	KROSS ÖNCESİ (n=30)	KROSS SONRASI (n=30)	ÇIKIŞ (n=30)	<i>P</i>
TAS, mmol trolox Equiv./L	1.23 ± 0.26 ^{a**b*c*}	1.03 ± 0.26	1.05 ± 0.25	1.07 ± 0.26	<0,022
TOS, µmol H2O2 Equiv./L	30.65 ± 8.19 ^{a***b***}	18.48 ± 5.00 ^{e***}	20.29 ± 5.90 ^{f***}	31.76 ± 6.49	<0,000
OSİ, Arbitrary Units	2.55 ± 0.78 ^{a**b*c*}	1.90 ± 0.83 ^{e***}	1.97 ± 0.55 ^{f***}	3.06 ± 0.86	<0,000
Bakır, µg/Dl	108.78 ± 32.04 ^{a***b***c**}	79.28 ± 22.27	81.51 ± 21.80	86.40 ± 27.04	<0,000
Çinko, µg/Dl	135.85 ± 40.82 ^{a***b***c***}	96.33 ± 29.64	96.34 ± 31.87	101.62 ± 33.57	<0,000
Demir, µg/Dl	79.74 ± 22.43 ^{a***b***c***}	48.83 ± 13.94 ^{e*}	49.14 ± 14.81 ^{f*}	61.43 ± 21.99	<0,000

Ortalama ± Standart Sapma

- a: Giriş ile Klemp öncesi arasında fark var
b: Giriş ile Klemp sonrası arasında fark var
c: Giriş ile Çıkış arasında fark var
d: Klemp öncesi ile Klemp sonrası arasında fark var
e: Klemp öncesi ile Çıkış arasında fark var
f: Klemp sonrası ile Çıkış arasında fark var
* : $p < 0,05$
** : $p < 0,01$
*** : $p < 0,001$

TARTIŞMA ve SONUÇ

Kalp damar cerrahisinde artan bilgi birikimi, gelişen cihazlara ve deneyime rağmen, diğer cerrahilerden farklı olarak operasyonun başarısı kardiyopulmoner bypassın negatif etkilerinin engellenmesine de bağlıdır.

Kardiyak cerrahi sırasında heparinizasyon, hemodilüsyon, non pulsatil akım, non endotelyal yüzey ve hipotermi kapiller permeabiliteyi olumsuz yönde etkileyerek total vücut sıvısında artışa ve hemodilüsyonel anemiye neden olmaktadır. Non endotelyal yüzeyden dolayı kan elemanları etkilenmekte ve immün sistem tetiklenmektedir.

Lohrer ve Ark, CPB öncesi ve sonrasında Kalp Akciğer Makinesinden kaynaklanan mekanik travmanın, eritrositlerin membran proteinleri üzerine etkilerini araştırmışlar ve hemoliz olayına sadece mekanik travmanın neden olamayacağı, diğer etkenlerinde rol oynadığı sonucuna varmışlardır (65).

CPB sisteminde kullanılan cihaz ve hatların hasta ile bağlantısı yapılmadan önce prime solüsyon ile doldurulup, içindeki havanın çıkarılması sağlanmaktadır. CPB'nin hemen başında; hastanın venöz sisteminden gelen kan daha önce prime yapılmış olan cihaz içine dolmakta ve hastanın total kan hacmi yaklaşık olarak %20-%30 arasında hemodilüsyona uğramaktadır. CPB başlamadan önce normal seviyelerde bulunan eser elementler, CPB'nin başında olan hemodilüsyon ile miktar olarak değişim olmamasına rağmen totalde yoğunluklarında azalma olmaktadır.

Kardiyopulmoner bypass sırasında kros klemp sırasında kroner kan akımı kesildiğinden miyokard belli bir süre içinde perfüze edilememekte, dolayısıyla global iskemik hasara maruz kalmaktadır. İskemiden dolayı miyokardiyal, özellikle de subendokardiyal bölgede geri dönüşümsüz durumlar olabilmektedir. Oluşan bu hasar başarılı olan cerrahiyi gölgeleyerek; açık kalp ameliyatlarını takiben mortalite ve morbiditenin artmasına neden olmaktadır.

Kardiyopulmoner bypass sırasında uygulanan heparinizasyon ve heparin nötralizasyonu için kullanılan protamin, ve kanın fizyolojik olmayan ortamlarda sirkülasyonu nedeniyle kan hücreleri, pıhtılaşma faktörleri ve kan proteinleri hasar görür. Kan stres altına

girerek ve yetersiz perfüzyon ile oksidatif stres oluşur. CPB sırasında ve sonrasında başlayan immün yanıt, organ disfonksiyonuna neden olmaktadır. İmmün yanıtın başlaması ve sürmesinde katekolaminler, nötrofiller, kompleman sistemi, sitokinler, iskemi reperfüzyon sürecinde açığa çıkan serbest oksijen radikalleri, endotel hasarı ve endotoksin en önemli etmenlerdir.

Kanın yabancı yüzeylerle teması neticesinde DNA hasarı da oluşmakta ve çeşitli klinik, epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar, serbest radikaller, lipid peroksidasyonu ve peroksidasyon ürünleri ile DNA hasarı ve karsinogenezis arasında bir ilişki bulunduğunu göstermiştir (73,75, 76, 77, 78,79). CPB oksidanlar ve antioksidanlar arasında sıkı bir ilişki olup bu durum yapılan bazı çalışmalar ile açıklanmıştır.

Miyokardiyal iskemi birbirine bağımlı yada bağımsız fizyopatolojik olayların sonucu olarak ortaya çıkabilir. İskemi, ateroskleroz veya tromboembolilerin bir sonucu olarak ortaya çıkabildiği gibi koroner arter bypass veya transplantasyon gibi cerrahi işlemler sırasında da miyokardiyal iskemi oluşabilir. İskemide miyokard dokusuna yeterli oksijen ve metabolizmayı devam ettirmeye yetecek miktarda substrat ulaşamaz. İskemi süresince ve özellikle reperfüzyonda oksidatif hasar, fazla radikal üretiminden, SOD, CAT ve Glutatyon peroksidaz gibi koruyucu enzimlerin eksikliğinden dolayı ortaya çıkar. Radikaller; proteinlere (sülfidril oksidasyonu) saldırır ve lipid peroksidasyonuna yol açar (109). iskemik miyokard dokusunun tekrar reperfüzyonundan sonra inflamatuvar sürecin bir sonucu olarak aktive olmuş nötrofiller reperfüze dokuya invaze olurlar (110). Aktive olmuş nötrofiller membran bağımlı bir NADPH oksidaz tarafından süperoksit radikali üretir. Respiratuvar patlama olarak bilinen bu olay esnasında aktifleşmiş hücreler tarafından %70-90 arasında değişen oranlarda oksijen tüketimi, süperoksit radikal üretiminde kullanılır (108).

İskemi-reperfüzyon hasarında reperfüzyona bağlı oluşan serbest oksijen radikalleri, kompleman, trombositler, endotelial faktörler, monositler, sitokinler ve nötrofillerin miyokardiyal disfonksiyon ve intrasellüler kalsiyum seviyesinin artmasında da etkili oldukları bilinmektedir (111,112). İskemi-reperfüzyon hasarı sırasında açığa çıkan serbest radikallerin ortadan kaldırılması ve dokuları hasardan korumak bu açıdan oldukça önemlidir. Oluşan serbest radikaller; vücuttaki bir takım antioksidan tarafından ortadan kaldırılır (113). Süperoksit, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerinin post iskemik kalpte gelişen reperfüzyon hasarından sorumlu oldukları ileri sürülmektedir (114).

Suda ve lipid de çözünebilen ve endojen bir serbest radikal olan nitrik oksit dokuya kan akımının sağlanması ve doku hasarının düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır. İskemi sonucunda damar endotelinden dokuya infiltre olan nötrofiller ve makrofajlar Nitrik oksit sentenaz aktivitesinde artışa neden olur (115). İskemi esnasında doku NO[•] düzeyi artarken reperfüzyon ile değişik mekanizmalar ile peroksinitrit (ONOO⁻) oluşur. Miyokardiyal iskemi ve onu izleyen reperfüzyon olayında endotel fonksiyonu bozulur; serbest oksijen radikalleri ve NO[•] salınır, vasküler tonus artışı, nötrofil kümelenmesi ve endotel vazoaaktif maddelerin birikimi olur (116). İskemi sonrası kalpte ve diğer dokularda NO[•] düzeylerinin arttığı bir çok çalışma ile gösterilmiştir (117). NO[•] ; fizyolojik şartlar altında normal fonksiyonlar için belirli düzeyde üretilir ve çeşitli doku hasarlarında yüksek düzeylerde NO[•] üretimi gerçekleşir. Bu aşırı NO[•] üretiminin hasardan hasardan koruyucu etkisinin olduğunu ileri süren çalışmalar olduğu gibi (116,118). Artan NO[•] 'in hasarı artırıcı yönde etkili olduğunu gösteren çalışmalarda mevcuttur (117,119). NO[•], iki ucu keskin bıçak gibi görülen bir molekül olup faydalı ve zararlı etkilerinin hangi düzeylerde başlayıp bittiği halen tartışmalıdır.

Starkopf ve ark koroner bypass sırasında iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde TAOK' un (Total Antioksidan Kapasite) azaldığını ve oksidan hasar oluştuğunu belirtmişlerdir. Ayrıca, koroner arter bypass yapılan olgularda ameliyattan sonra 72 saat boyunca TAOK' un baskılanmış, lipid peroksidasyonunun artmış olduğu ve TAOK' daki baskılanmanın LPO (Lipid peroksidasyonu) ile ters ilişkili olduğu gözlemlenmiştir (104).

Kunt A. S. ve Ark., koroner arter bypass ameliyatları sırasında TAOK üzerine çalışmışlar. Bu çalışmanın sonucunda TAOK, ameliyatın başlamasıyla düşmüş. anastomoz ve kros-klemp süresi uzadıkça, TAOK değerleri daha da düşük seviyelerde bulmuşlardır (34).

Yaptığımız bu çalışmada koroner arter bypass cerrahisi geçiren hastaların farklı zamanlardaki plazma Bakır Demir ve Çinko düzeylerindeki değişikliğin TAS, TOS ve OSİ üzerine etkileri çalışılmıştır.

Serbest oksijen radikalleri dokuda lipid peroksidasyonu sonucu ortaya çıkan elektronunu kaybetmiş oksijen molekülleridir. Bu radikaller sonyörüngelerinde taşıdığı ortaklanmamış elektron ile diğer bileşiklerle çok rahat etkileşime girebilmektedir. Bu moleküller hücre membranında hasara yol açıp çok büyük zarar verebilmekte hatta hücrenin

ölümüne neden olabilmektedir. Oluşan zararlı etkilere karşı canlı organizmada ise bu hasarı önleyici antioksidan savunma mekanizmalara sahiptir. Bunlar çeşitli kimyasal reaksiyonlar olup süperoksitdizmutaz (SOD), malondialdehit (MDA) ve glutatyon peroksidaz (GSH) bu reaksiyonların enzimleridir. Eser elementler ise bu enzimlerin kofaktörleri olarak olaya katılmaktadır (107). Antioksidan savunma sisteminin yapısında yer alan demir (Fe), bakır (Cu), çinko (Zn) farklı mekanizmalarla serbest radikallerin detoksifikasyonuna katılırlar (20). (SOD) enziminin kofaktörü olan Zn, serbest oksijen radikal tutulmasında önemli bir rol oynamaktadır (22).

Yaptığımız bu çalışmada kullanılan plazma Bakır, Demir ve Çinko parametreleri için a: Giriş ile Klemp öncesi arasındaki fark, b: Giriş ile Klemp sonrası arasında fark ve c: Giriş ile Çıkış arasındaki değerler anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Bunun sebebi olarakta 2. alınan kan yani kros klemp konulmasından hemen önce alınan kan mannitol, prime solüsyon ve operasyon sırasında kullanılan diğer sıvılar ile dilüe edilerek toplam kan hacmi ortalama %20-30 arasında artışı halde eser element seviyelerinin sabit kalması yani hemodilüsyon olarak düşünülmüştür.

Çalışılan eser elementlerden sadece Demirin e: Klemp öncesi ile Çıkış arasındaki fark ve f: Klemp sonrası ile Çıkış arasındaki fark değerli anlamı sonuç vermiştir. Bunun sebebi de idrar ile sıvı çıkışından kaynaklı hemokonsantrasyon olarak düşünülmüştür.

Çalışmamızda kullanılan plazma gruplarının TAS, TOS ve OSİ parametreleri arasında a: Giriş ile Klemp öncesi arasındaki fark, b: Giriş ile Klemp sonrası arasında fark ve c: Giriş ile Çıkış arasındaki değerler anlamlı derecede farklı bulunmuştur.

Bunun sebebi olarak operasyon sırasında hastanın soğutulmasından kaynaklı TAS seviyesinin düşmesi ve görev yapamaması (antoksidanlar enzim yapılı bileşikler olduğundan ve enzimlerin yapı taşlarını proteinler oluşturduğundan düşük sıcaklıkta antioksidanların inaktif hale gelmesi) olarak düşünülmüştür. TOS seviyesindeki anlamlı değişiklikler ise operasyon sırasında soğutulmadan kaynaklı antioksidan sistemin görev yapamaması ve buna bağlı olarak serbest radikallerin inaktif hale getirilememesi olarak düşünülmüştür.

TAS seviyesindeki anlamı düşüş TOS seviyesindeki e: Klemp öncesi ile Çıkış arasındaki fark ve f: Klemp sonrası ile Çıkış arasındaki farkı etkilediğinden OSİ hesaplaması

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

Olarak kullanıldığı için Oksidatif Stres İndeksi gruplarından e: Klemp öncesi ile Çıkış arasındaki fark ve f: Klemp sonrası ile Çıkış arasındaki anlamlı farka sebep olmuştur.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada gruplar arası demir, bakır, çinko, TAS, TOS ve OSİ değerleri arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür fakat eser elementlerden demir, bakır ve çinko'nun TAS, TOS ve OSİ üzerine anlamlı bir etkisi olduğu görülmemiştir bunun sebebi eser elementlerin enzimatik antioksidanların kofaktörü olarak antioksidan sisteme katılıyor olmasına karşın enzimatik yapılarından dolayı düşük sıcaklıklarda işlev görememesinden kaynaklı olduğu düşünülmüştür.

Starkopf ve ark (104) bypass sırasında iskemi ve reperfüzyon dönemlerinde TAS' ın (Total Antioksidan Seviye) azaldığını ve oksidan hasar oluştuğunu belirtmişlerdir, Kunt A. S. ve Ark., (34) TAS, ameliyatın başlamasıyla düşmüş. anastomoz ve kros-klemp süresi uzadıkça, TAS değerleri daha da düşük seviyelerde bulmuşlardır. Yapılan bu çalışmaların çalışmamızla paralellik gösterdiği sonucuna varılmıştır.

CPB'nin yan etkilerini minimum seviyeye indirecek yöntemler bulunmadığı takdirde organ disfonksiyonu ve hemoliz gibi sekonder etkilerin ortaya çıkabileceği açıktır. Ancak oksidatif stres ile eser elementler arasındaki ilişkiyi açıkça ortaya koymak için daha ileri çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Addonizio V.P. Jr., Macarak E. J., Nicolaou K.C. et al: Effects of prostacyclin and albumin On platelet loss.during in vitro simula-tion of extracorporeal circulation. *J. Am. Soc. Hematol.*, 1979; 53: 1033-34.
2. 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; 277-85.
3. Ali M.A. Response of some biophysical properties of blood to changes in the perfusion flow rate during cardiopulmonary bypass. *Physcol Meas* 2002; 23:11-22.
4. Anesthesia. Edited by Ronald D.Miller. Fourth Edition. Churchill Livingstone, 1994.
5. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005; 38(12):1103-11.
6. Aycicek A., Varma M., Koc A. et al. Maternal active or passive smoking causes oxidative stres in placental tissue. *Eur. J Pediatr.* 2011; 170:645-51.
7. Lillehei C.W. Cohen M., Warden H.E. et al: The direct vision intracardiac correction of congenital anomalies by controlled cross circulation. *Surgery.* 1955; 11-38.
8. Gibbon J.H. Jr. Application of a mechanical heart and lung apparatus in cardiac surgery. *Minn Med* 1954; 137-71
9. Yüksel B.A. Kalp Hastalıkları ve Cerrahisi. Ankara: Ayyıldız Matbaası; 1985; p.103-23.
10. Kirklin J.W., DuShane J.W., Patrick R.T. et al. Intracardiac surgery with the aid of a mechanical pump-oxygenator system (Gibbon type): report of eight cases. *Proc Staff Meet Mayo Clin* 1955; 201-30.
11. Rosenberg R.D., Bauer K.A. The heparin-antithrombin system: A natural anticoagulant mechanism. In: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, editors. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice.* Philadelphia: Lippincott; 1994; p. 837-8.
12. Gravlee G.P. Anticoagulation for cardiopulmonary bypass. In: Gravlee G.P., Davis R.F., Utley J.R., editor. *Cardiopulmonary Bypass.* Baltimore: Williams & Wilkins; 1993; p. 340-1.
13. *Cardiac Anesthesia.* Edited by Kaplan J A. Wb. Saunders Company. Third Edition, 1993.
14. *Cardiac Anesthesia:* Stephen J. Thomas John. L. Kromer.
15. Cavarocchi N.C., Pluth J.R., Schaff H.V. et al: Complement activation during car-diopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 252-9.
16. Cheng W., Hartmann J.F., Cameron D.E. et al. Cerebral blood flow during cardiopulmonary bypass: influence of temperature and pH management strategy. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 880-6.
17. Chenoweth D.E., Cooper S.W., Hugli T.E., et al: Complement activation during cardiopulmonary bypass: Evidence for generati-on of C3a and C5a anaphylatoxins. *N. Engl. J. Med.*, 304:497-8.
18. Fox L.S., Blackstone E.H., Kirklin J.W. et al: Relationship of whole body-oxygen consumption to perfusion on flow rate during hypothermic bypass.*J.Thorac.Cardiovas.surg.* 1982; 239-83.
19. Rikans L.E., Hornbrook L.R.; Lipid peroxidation, antioxidant and aging *Biochim Biophys Acta.* pp 1997; 1362:116-27.

20. Erdem T. İskemik kalp hastalıklarında eritrositlerin lipid peroksidasyona duyarlılığı ve antioksidan aktivitesi. Uzmanlık Tezi, Haseki Devlet Hastanesi, Dahiliye Kliniği, İstanbul, 1997.
21. Coselli J.S., Crawford E.S., Beall A.C. Jr., et al. Determination of brain temperatures for safe circulatory arrest during cardiovascular operation. *Ann. Thorac. Surg.*, 1988; 638-45
22. Khaled S., Brun J.F., Bardet M.L. et al. Serum zinc and blood rheology in sportsmen. *Clin Hemorheol Microcirc* 1997;17: 47-58.
23. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Cemiyeti Mecmuası, Cilt 22, Ekim 1994.
24. Davies LK. Hypothermia: physiology and clinical use. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, editors. *Cardiopulmonary Bypass*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1993; p. 140-1.
25. Kirklin J.K., Chenoweth D.E., Naftel D.C. et al. Effects of protamine administration after cardiopulmonary bypass on complement, blood elements and the hemodynamic state. *Ann. Thorac. Surg.* 1986; 141-93.
26. Edmunds L.H. Jr, Saxena N.C., Hillyer P. et al. Relationship between platelet count and cardiotomy suction return. *Ann Thorac Surg* 1978; 25: 306-10.
27. Edmunds LH, Jr: *Cardiac Surgery in Adult*. New York: McGraw Hill; 1997; p.255-60
28. Edmunds LH. Jr. Cardiopulmonary bypass for open heart surgery. In: Baue AE, Geha AS, Hammond GL, editors. *Glenn's Thoracic and Cardiovascular Surgery*. Appleton and Lange; 1996; p.1631-53.
29. Fosse E., Mollness T.E., Ingvaldsen B. Complement activation during major operations without cardiopulmonary bypass. *J. Thorac Cardiovasc. Surg.*, 1987; 860-93.
30. Kirklin J.K. Westaby S., Blackstone E.H., et al. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1983; 845-86.
31. Jobs DR, Aitken GL, Shaffer GW. Increased accuracy and precision of heparin and protamine dosing reduces blood loss and transfusion in patients undergoing primary cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 36-45.
32. Smith E.E.J., Naftel D.C., Blackstone E.H. et al. Microvascular permeability after cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 1987; 225-94.
33. Kirklin J.K., Kirklin J.W., Pacifico A.D. Cardiopulmonary bypass. In Arciniegas. E. edl: *Pediatric Cardiac Surgery*. Chicago. Year Book Medical Publishers. 1985.
34. Karlik S.J., Eichorn G.L., Crapper McLachlan D.R. Molecular interaction of aluminum with DNA. *Neurotoxicology* pp. 1980; 1:83-8.
35. Erel O.; A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry* 2004; 37; 112- 9
36. Ereth M.H., Nutall G.A., Clarke S.H. et al. Biocompatibility of Trillium Biopassive Surface coated oxygenator versus uncoated oxygenator during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 545-50.
37. *Free Radic Res. Defense against reactive oxygen species*. 1998; Dec;29(6):463-67.
38. Chen H. and Tappel A.L. Protection of multiple antioxidants against heme protein oxidation and lipid peroxidation induced by CBrCl₃ in liver, lung, kidney, heart, and spleen. *J. Agric. Food Chem.* 1996; 44(3); 854-8.
39. Di Mascio P., Murphy M.E. Sies H. Antioxidan defense system: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53; 194-200.

40. Diplock, A. Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, 1998; 59 p., Belgium.
41. Duthie G.G., Wahle K.W.J., James W.P.T. Oxidants, antioxidants and cardiovascular disease. *Nutr. Res. Rev.* 1989; 2; 51-62.
42. Elliot, J.G. Application of antioxidant vitamins in foods and beverages. *Food Tech.* 1999; 53(2); 46-8.
43. Foote, C.S. Chemistry of reactive oxygen species. In "Chemical Changes in Food During Processing", T. Richardson and J.W. Finley (Eds), pp.: Van Nostrand Reinhold Company, New York. 1985; 17-32
44. Halliwell, B., Gutteridge J.M.C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease. *Methods Enzymol.* 1990; 185-6.
45. Kaur, C. and Kapoor, H.C. Antioxidants in fruits and vegetables-the millennium's health. *Int. J. Food Sci. Tech.* 2001; 36; 703-25.
46. Larson, R.A. The antioxidants of higher plants. *Phytochemistry* 1988. 27(4); 969-78.
47. Lavelli V., Peri C., Rizzola, A. Antioxidant activity of tomato products as studied by model reactions using Xanthine oxidase, Myeloperoxidase, and copper-induced lipid peroxidation. *J. Agric. Food Chem.* 2000; 48(5); 1442-8.
48. Lindsay, R.C. Food Additives. In "Food Chemistry", O.R. Fennema (Ed),. Marcel Dekker, New York. pp: 1996; 767-823
49. Meydani, M. Antioxidants and cognitive function. *ILSI. Nutrition Reviews.* 2001; 59(8); 75-82.
50. Miller, D.D. Minerals. In "Food Chemistry", O.R. Fennema (Ed),. Marcel Dekker, New York. pp 1996. 617-49
51. Nawar W.W. Lipids. In "Food Chemistry", O.R. Fennema (Ed),. Marcel Dekker, New York. pp: 1996; 225-319
52. Ou, B., Huang D., Hampsch-Woodill M. et al. Analysis of antioxidant activities of common vegetables employing oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and ferric reducing anti-oxidant power (FRAP) assays: A comparative study. *J. Agric. Food Chem.* 2002; 50(11); 3122-8.
53. Porter, N.A. Mechanism of fatty acid and phospholipid autoxidation. In "Chemical Changes in Food During Processing", T. Richardson and J.W. Finley (Eds), Van Nostrand Reinhold Company, New York. pp: 1985; 73-105.
54. Reaven, P.D., Khouw A., Beltz, W.F. et al. Effect of dietary antioxidant combinations in humans. Protection of LDL by vitamin E but not by β -carotene. *Arterioscler. Thromb.* 1993; 13(4); 590-600.
55. Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Bolwell, P.G. et al. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Rad. Res.* 1995; 22; 375-83
56. Jensen LS. Interaction of nutrition with stress of disease. Proceedings of Georgia Nutrition Conference for the Feed Industry. The University of Georgia USA February 1986; 19-21, 27-36.
57. Berger LL. Trace minerals: keys to immunity. *Animal Sciences Univ Illinois* 1996.
58. McDowell LR. Minerals in Animal and Human Nutrition. Academic Press Inc California, pp: 1992; 352-71.
59. Üstdal M., Pasaoğlu H., Muhtaroğlu S. *Biyokimya Su ve Elementler*. Erciyes Üniv Yay No: 16 Kayseri 1991.
60. Onat T., Emerk K. *Temel Biyokimya*. Saray Yay 2. Baskı İzmir 1997, ss 811-27.

61. Mengi A., *Biyokimya İstanbul Üniv Vet Fak Yay No:89 İstanbul 1998*, ss 35-50.
62. Kischgessner M. *Tierenahrung 6. Auflage DLG-Verlag Frankfurt 1985*, pp 154-60.
63. Kalaycıoğlu L., Serpek B., Nizamlıoğlu M. et al. *Tiftik AM. Biyokimya. Selçuk Üniv Vet Fak Yayinevi Konya 2000*, 35-53.
64. Grace ND, Clark RG. Trace element requirements, diagnosis and prevention of deficiencies in sheep and cattle. *Proceedings of the Seventh International Symposium on Ruminant Physiology 1991*; 321-46.
65. Fridovich. I. The biology of oxygen radicals. *Science. 1978*; 201 (4359),875-80.
66. Ergün A, Şehu A. Dengesiz beslenmenin immun sistem üzerine etkileri. *Tavukçuluk Araştırma Dergisi 1999*; 1 (1):45-50.
67. Kuran M., Erener G., Ocak N. et al . Çiftlik hayvanlarının üreme fonksiyonlarının doğal kontrolünde vitamin ve minerallerin Önemi. *Animal Enformasyon 1997*; 11 (129): 143-51
68. Çamaş H., Ertürk K., Ersoy E. Normal ve muscular dystrophie'li kuzuların kan serumlarında total protein, protein fraksiyonları kreatinin, kreatin-fosfokinaz, gluiamik prüvik-transaminaz ve glutamik okzaloasetik-transaminaz yönünden araştırmalar. *Ankara Üniv Vet Fak Derg 1976*; 23 (3-4): 249-59.
69. Esminger ME, Olentine GC. *Feeds and Nutrition. The Ensminger Publishing Comp USA pp 1988*;96-8.
70. Aytuğ C.N., Alaçam E., Özkoç B.C. et al. *Koyun-Keçi Hastalıkları ve Yetiştiriliciliği. Teknografik Matbaası İstanbul 1990*.
71. Köküslü C., Drommer W., Özkul İ.A. et al. Kuzuların beyaz kas hastalığında oluşan histolojik ve elektron mikroskopik bulguların incelenmesi. *Ankara Üniv Vet Fak Derg 1986*; 31 (1): 97-112.
72. Larsen HJ. Effect of selenium on sheep lymphocyte responses to mitogens, *Res Vet Sci 1988*; 45:11-5.
73. Clark I.A., Hunt N.H., Evidence for reactive oxygen intermediates causing hemolysis and parasite death in malaria. *J. Infect. Immun. 1983*; 39: 1-6
74. Grasso P.J., Scholz R.W., Erskine R.J. et al. Phagocytosis, bactericidal activity, and oxidative metabolism of milk neutrophils from dairy cows fed selenium-supplemented and selenium-deficient diets. *Am J Vet Res 1990*; 51 (2): 269-74.
75. Das B.S., Thurnham D.I., Patnaik J.K. et al. Increased plasma lipid peroxidation in riboflavin-deficient, malaria-infected children. *Am. J. Clin. Nutr. 1990*; 51, 859-63
76. Erel O.; A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clinical Biochemistry (2005)*.
77. Erel O.; A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clinical Biochemistry 3pp 2004*; 37; 112- 9
78. Marsh K., Forster D., Waruiru C. Et al. Indicators of life-threatening malaria in African children. *N. Engl. J. Med. 1995*; 332: 1399-404.
79. Sanni L.A., Fu S., Dean R.T. et al. Are reactive oxygen species involved in the pathogenesis of murine cerebral malaria. *J. Infect. Dis. 1999*; 179: 217-22
80. Riordan JF. *Biochemistry of zinc. Med Clin North Am 1976*; 60(4): 661-73.
81. Smart MN, Gundmundson J, Christensen DA. Trace minerals deficiencies in cattle: A. Review *Can Vet J 1981*; 22: 372-6.
82. Keen CL, Graham TW. "Zinc" In: Kaneko JJ. *Clinical Biochemistry of Domestic Animals (4th Ed),pp 1989*; 776-84.

83. Crea T, Guerin V, Ortega F. Zinc and the immune system, *Ann Med-intern* 1990; 141 (5): 447-51.
84. Underwood JE. Trace Elements in Human and Animal Nutrition. Academic Press NY San Francisco London, pp 1977; 196-233.
85. Mills CF. The physiological and pathological basis of trace element deficiency disease. *Trace Elements in Animal Production and Veterinary Practice Occasional Publication* 1982; 7: 1-10.
86. Georgievski VI. The physiological role of microelements: Zinc. *Mineral Nutrition of Animals*, pp1982; 192-8.
87. Jimenez AA. Trace elements deficiencies affect ruminant fertility. *Feedstuffs* 1979; 22-36.
88. Bodgen JD, Oleske JM, Mavin A. et al. Effects of one year of supplementation with zinc and other micronutrients on cellular immunity in the elderly. *J Am Coll Nutr* 1990; 9(3): 214-25.
89. Chandra RK, McBean LD. Zinc and immunity. *Nutrition* 1994; 10 (1):79-80.
90. Prasad AS. Zinc and immunity. In: *Trace Elements in Human. Proceedings of the 9th Meeting of the Mediterranean Blood Club Cappadocia*, pp 1995;1-9.
91. Moulder K, Steward NW. Experimental zinc deficiency effects on cellular responses and the affinity of humoral antibody. *Clin Exp Immunol* 1989; 77: 269-74.
92. Southern LL, Baker DH. Eimeria acervulina infection and zinc-copper interrelationships in the chick. *Poult Sci* 1993; 62: 401.
93. Stahl JL, Cook ME, Sundi ML. Enhanced humoral immunity in progeny chicks from hens fed diets supplemented with zinc. *Poult Sci* 1984; 63(1):187.
94. Uyanık F, İşcan D, Gümüşsoy KS. The effects of various levels of zinc on immune response in broilers. *Vet Hek Dern Derg* 2000; 71(1-2):37-43.
95. Konopátov YV. Cobalt and immunogenesis in poultry. *Doklady Akadsmii Nauk*, 1992; 22(4):806 -08.
96. Mertz W. Chromium occurrence and function in biological system. *Am Physiol Soci* 1969; 49(2): 163-239.
97. Mc Donald P, Edwards RA, Greenhalgh JFD. *Animal Nutrition*. (4th Ed) Longman Scientific and Technical England pp 1987;111-15.
98. Anderson RA. Effects of chromium on body composition and weight loss. *Nutr Rev* 1998; 56 (9): 266-70.
99. Kitchalong h, Fernandez JM, Bunting LD, et al. Chromium picolinate supplementation in lamb rations: effects on performance, nitrogen balance, endocrine and metabolic parameters. *J Anim Sci* 1993; 71(supll 1): 291 (Abstract).
100. Kegley EB, Spears WJ, Brown TT. Immune response and disease resistance of calves fed chromium nicotinic acid complex or chromium chloride. *J Dairy Sci* 1997; 79: 1278-83.
101. Uyanık F. The effects of dietary chromium supplementation on some blood parameters in sheep. *1st International Conference on Sheep and Goat Diseases and Productivity Irbid Jordan*. October 1999; 23-5
102. Burton JL, Nonneckel BJ, Dubeski PL, et al. Effects of supplemental chromium on production of cytokines by mitogen-stimulated bovine peripheral blood mononuclear cells. *J Dairy Sci* 1996; 79: 2237-46.
103. Sies H.; *Biochemistry of oxidative stress*. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 1986; 25: 1058-71
104. Starkopf, J., Zilmer, K., Vihalemm, T. et al. Time course of oxidative stress during open-heart surgery. *Scandl. Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1995; 28 (4),181-6

105. Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, et al. Exercise effects on chromium excretion of trained and untrained men consuming a constant diet. *J Appl Physiol* 1988; 64: 249-52.
106. Samsel LJ, Spears JW. Chromium supplementation effects on blood constituents in lambs fed high or low fiber diets. *Nutr Res* 1989; 9: 889-99.
107. Dubick MA, Hunter GC, Casey SM, et al. Aortic ascorbic acid, trace elements, and superoxide dismutase activity in human aneurysmal and occlusive disease. *Proc Soc Exp Biol Med* 1987;184:138-43.
108. Babior B M. The respiratory burst of phagocytose. *J Clin Invest*; 1984; 73: 599-601
109. Carmeliet E. Cardiac ionic currents and acute ischemia: from channels to arrhythmias. *Physiological Reviews*; 1999; 79: 917-1017
110. Mulane K M, Read N, Salmon J A, Mancada S. Role of leukocytes in acute myocardial damage in anaesthetised dogs: relation ship to myocardial salvage by anti-inflammatory drugs. *J pharmacol exp ther*; 1984; 228: 510-22
111. Bigaud M, Gfeller P, Deveze S, et al. Transplantation-Induced ischemia/reperfusion injury. In the rat heart. *Transplantation proceedings*. 1998; 30. 2311-3.
112. Peter R H. Role of neutrophils in myocardial iskemi-reperfusion *Circulation*. 1995; 91: 1872-85
113. Grace P A. Ischemia-reperfusion injury. *British Journal of Surgery*. 1994; 81, 637-47
114. Halliwell B. Effects of natural antioksidant ginkgo bilobo extract (EGB 761) On Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury. 1994; Vol. 16 No. 6.pp- 789-94
115. Koltuksuz U, Karaman A. Testicular nitric oxide levels after unilateral testicular torsion/detorsion in rats pretreated with caffein acid phenethyl ester. *Urol Res*. 2000; 28: 360-63.
116. Pernow J, Q D Wang. The role of the arginine/nitric okside pathway in myocardial ischemic and reperfusion injury. *Acta Physiol Scand*. 1999; 167, 151-59
117. Beckman J S, Kopponel W H. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and the ugly. *Am.J Phsiol Cell Physiol*. 1996; 40:CI; 1424-37.
118. Pernow J, Gonon A T. The role of the endothelium for reperfusion injury. *Eurp. H. J. Suppl*. 2001; 3,22-7
119. Penghang W, Jay L. Measurement of nitric okside and peroxynitrite generation in the postischemic heart. *The j. of Biological Chemistry*. 1996; 271 .15 pp.29223-30